

EL SEXOMA DEL METABOLISMO: ¿LAS MITOCONDRIAS SON UN FACTOR CLAVE?

José García Consuegra y Sara Cogliati

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), CSIC-UAM, Madrid
Instituto Universitario de Biología Molecular (IUBM),
Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid

<https://doi.org/10.18567/sebbmrev.228.202603.dc2>



Nota: en este artículo se presentan y discuten resultados e hipótesis considerando únicamente el efecto del sexo biológico, no del género. Por esta razón, generalmente no se hace referencia a hombres y mujeres, sino a machos y hembras, abarcando así los dos sexos biológicos de los mamíferos.

Es evidente que en el reino animal, machos y hembras presentan características biológicas distintas definidas como caracteres sexuales primarios (gónadas y órganos reproductores, normalmente presentes desde el nacimiento) y secundarios (vello, estructura esquelética, distribución de grasa corporal, normalmente visibles a partir de la pubertad) (Figura 1).

Durante mucho tiempo se ha asumido que los estudios con mujeres y modelos animales hembra presentaban una mayor variabilidad debido a las fluctuaciones hormonales, lo que dio lugar a su

exclusión de estudios preclínicos y clínicos. Como resultado, entre el 68 % y el 76 % de los estudios preclínicos utilizan únicamente machos como modelos animales subestimando así el significado fisiológico de las diferencias sexuales.

Hoy en día, un número cada vez mayor de estudios evidencian que las diferencias dependientes del sexo biológico se extienden más allá de la función reproductiva: las mujeres viven, en promedio, más que los hombres, pero son más propensas a desarrollar Alzheimer, osteoporosis y enfermedades autoinmunes. Por su parte, los

hombres tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes tipo 2, Parkinson y accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, tras la menopausia, el pronóstico de las mujeres después de un primer infarto de miocardio empeora, y su incidencia de diabetes tipo 2 se iguala a la de los hombres. Además, las mujeres suelen experimentar más efectos secundarios a los tratamientos farmacológicos. La falta de estudios que analicen específicamente los efectos de las diferencias sexuales en el metabolismo ha impedido, hasta el momento, la identificación de los mecanismos subyacentes a estas diferencias.

El sexoma

Las diferencias fisiológicas entre machos y hembras son definidas por el *sexoma*, un concepto ideado por Arnold and Lusis en 2012, definido como la suma de los efectos de la expresión génica, programación epigenética y activación de los receptores de las hormonas sexuales que define dos sistemas fisiológicos distintos en machos y hembras. Los componentes principales del sexoma son los cromosomas sexuales (XX y XY) y las hormonas sexuales, y su interacción es fundamental para el desarrollo y funcionamiento de los sistemas fisiológicos de hombres y mujeres.

El cromosoma X contiene aproximadamente 1.000 genes esenciales para funciones generales del organismo. En las hembras, dotadas con dos cromosomas X, uno de ellos se inactiva para equilibrar la expresión de los genes, mediante un proceso llamado inactivación del cromosoma X (XCI, por sus siglas en inglés). Como no todas las células apagan el mismo cromosoma, las mujeres presentan mosaicismo celular, lo que significa que diferentes células pueden expresar distintos genes

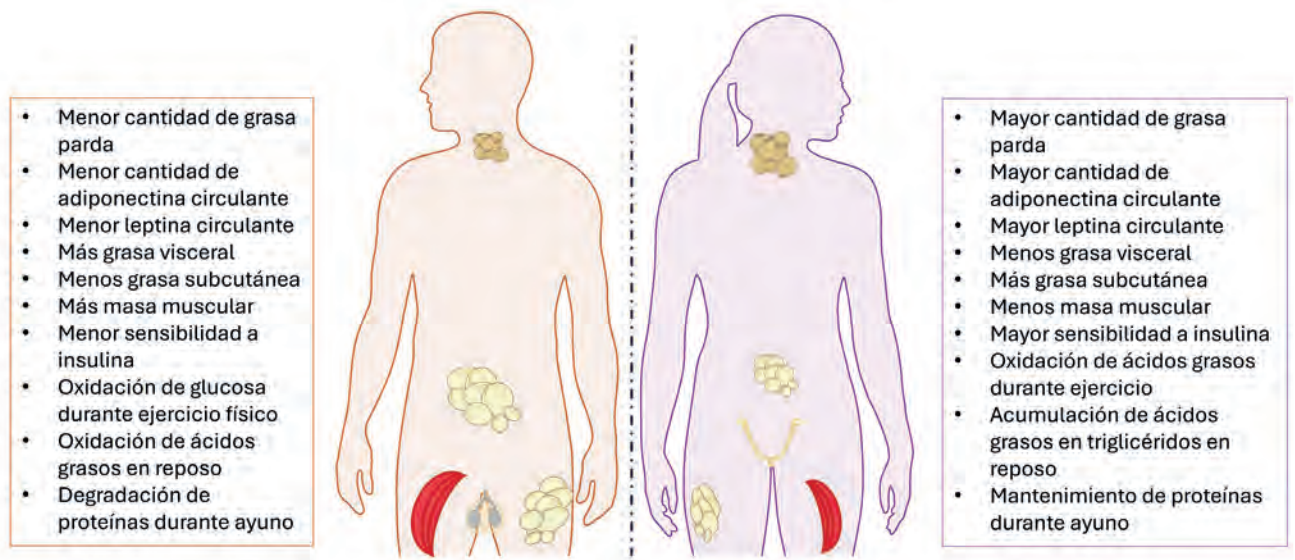


Figura 1

Hombres y mujeres presentan diferencias sexuales en el metabolismo energético. El sexo biológico influye en la distribución de grasa, en el eje insulina-leptina, en la preferencia de las reservas energéticas durante el ejercicio físico y en la masa muscular. Adaptado del artículo doi: 10.1186/s13293-015-0033-y.

del X. Aunque este mosaicismo podría aportar mayor diversidad funcional se han relacionado con una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes.

En los hombres, el cromosoma Y contiene el gen *SRY*, que inicia una cascada de señales que activa el desarrollo de los testículos y la producción de andrógenos, las hormonas sexuales masculinas. En ausencia de este gen, como en las mujeres, se desarrollan ovarios y se producen estrógenos, las hormonas sexuales femeninas. Un modelo interesante para estudiar la contribución de los cromosomas sexuales independientemente de los efectos de las hormonas sexuales es el modelo de ratón *Four Core Genotype (FCG)*, por sus siglas en inglés), donde el gen *SRY* se traslada a un cromosoma autosómico, permitiendo crear ratones XX con testículos y ratones XY con ovarios. Usando este modelo, se ha demostrado que la dotación cromosómica XX se asocia con mayor acumulación de grasa, además de evidenciar diferencias en sistemas como el

inmune, cardiovascular y nervioso, independientemente de las gónadas.

Las hormonas sexuales esteroideas, los estrógenos y los andrógenos actúan mediante receptores específicos en casi todos los tejidos del cuerpo. Los estrógenos activan los receptores ER α , ER β y GPER, mientras que los andrógenos actúan a través del receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés). El mecanismo más conocido comienza cuando las hormonas se unen a estos receptores, que dimerizan, translocan al núcleo y regulan la expresión de genes específicos, pero también se sabe que estos receptores también pueden activar efectos no genómicos como la modulación de las vías AKT o MAPK (Figura 2).

Estudios en animales *knock-out* de estos receptores, específicos de tejidos, han mostrado que las hormonas sexuales tienen un papel crucial en sistemas como el cardiovascular, nervioso, muscular e inmune, siendo los desequilibrios hormonales un factor de riesgo para diversas enfermedades.

La metilación del ADN es otro elemento clave del sexoma. Se ha identificado que existen patrones dimórficos sexuales de metilación del ADN. En hígados de ratones macho, se ha observado que el aumento posnatal de testosterona induce la desmetilación de elementos *enhancer* marcados con H3K4me1, generando una memoria epigenética estable y la activación de genes masculinos en la edad adulta, incluso en ausencia posterior de testosterona.

Por lo tanto, la integración de los elementos del sexoma generan diferencias fisiológicas que se traducen en respuestas distintas frente a estímulos externos y en una predisposición diferencial a ciertas patologías.

El metabolismo: resultado del dimorfismo sexual adaptativo

En general, estudiar los mecanismos biológicos bajo la luz de la teoría de la evolución, nos permite entender su significado funcional y su importancia. En 1859, Darwin en su *El origen de las especies*, demostraba con la teoría de la

selección sexual que ciertas características son seleccionadas cuando confieren una ventaja reproductiva al individuo. O sea, las diferencias en los efectos de la selección natural en hembras y machos surgen de sus roles reproductivos, llevando al dimorfismo sexual adaptativo. Un ejemplo importante es el metabolismo.

Si simplemente observamos la distribución de grasa en machos y hembras, no es difícil ver cómo su distribución es distinta: las hembras generalmente almacenan grasa en regiones gluteofemorales y subcutáneas, mientras que los machos en la parte intraabdominal. Estas diferencias están conservadas en todas las etnias, y estudios genómicos han identificado genes implicados, revelando así un programa genético específico que se activa de forma distinta en los dos sexos. El acúmulo de grasa no es sólo un rasgo sexual secundario, sino que también desempeña un papel biológico relevante. El trabajo pionero de Rose Frisch en los años 70 demostró que, en las mujeres, es necesaria una cantidad mínima y suficiente de grasa para mantener la capacidad reproductiva.

Además, se ha demostrado que existe una relación crítica entre las reservas energéticas en el tejido adiposo (reflejadas por leptina), la disponibilidad de alimento (reflejada por insulina-IGF1) y la capacidad reproductiva de las hembras y este mecanismo es conservado en la mayoría de las especies, desde gusanos hasta humanos.

Otro órgano interesante para su relación con la fertilidad es el hígado. Los trabajos del grupo de Adriana Maggi han demostrado que el hígado femenino se convirtió en un auxiliar del sistema reproductivo, adquiriendo la capacidad, bajo control de los estrógenos, de producir y transportar al sistema gonadal precursores hormonales (como colesterol) y nutrientes (proteínas, ácidos grasos y colesterol)

que servirán para la maduración del óvulo. Estos mecanismos, están coordinados por el receptor de estrógenos, que actúa como un sensor del estado nutricional al activarse cuando hay niveles adecuados de aminoácidos circulantes.

Frente a estas evidencias, se plantea la hipótesis de que se ejerció una presión evolutiva sobre el hígado de las hembras para perfeccionar estos mecanismos tan complejos, lo que determinó una marcada divergencia del metabolismo hepático entre hembras y machos. Estudios en ratones sometidos a restricción calórica respaldan esta teoría, demostrando que, durante periodos de ayuno, el hígado de las hembras mantiene la síntesis de moléculas de almacenamiento energético (lípidos) a expensas de los aminoácidos, mientras que los machos simplemente reducen las vías anabólicas. Este mecanismo, mediado por el receptor hepático de estrógenos, confiere no sólo una ventaja de supervivencia, sino también la preservación de la fertilidad. Estudios de poblaciones humanas sometidas a hambruna extrema respaldan los datos en ratones y sugieren que las mujeres han evolucionado para conservar energía de forma más eficiente que los hombres y para resistir mejor la pérdida de reservas energéticas y proteínas durante escasez alimentaria o ejercicio prolongado. Este mecanismo se define como partición energética y permite a las hembras sanas ser resistentes a la pérdida de reservas energéticas y mantener su capacidad reproductora. Sin embargo, la resistencia a la escasez de alimentos dificulta la pérdida de grasa mediante el ejercicio y exige una mayor restricción calórica para alcanzar un descenso de peso equivalente, lo que incrementa el riesgo de obesidad, una condición que es efectivamente más prevalente en mujeres en todos los continentes.

La prevalencia de diabetes tipo 2 también muestra dimorfismo sexual: más niños que niñas la padecen antes de la pubertad, pero más mujeres que hombres después de la menopausia.

El sexoma del metabolismo

Las diferencias sexual metabólicas son el resultado fisiológico de las interacciones de los elementos del sexoma.

Varios estudios evidencian que desde los primeros estadios del desarrollo, los cromosomas sexuales ya marcan diferencias: el cromosoma Y acelera el metabolismo de glucosa en los embriones, y los embriones XY crecen más rápido que los XX. Estudios con ratones del modelo FCG muestran que los ratones con cromosomas XX, independientemente de ovarios o testículos, ganan peso más rápido y acumulan más grasa que los XY, probablemente por la mayor ingesta de comida. Esto sugiere que los cromosomas sexuales influyen en el control del apetito.

Las hormonas sexuales también son cruciales. En las mujeres, un nivel adecuado de estradiol mantiene la sensibilidad a la insulina, pero esta puede disminuir en la menopausia o en el síndrome del ovario poliquístico, cuando hay exceso de andrógenos. En los machos, la conversión de testosterona a dihidrotestosterona o a estradiol es necesaria para mantener esa misma sensibilidad, pero niveles bajos de testosterona en machos se relacionan con resistencia a la insulina y aumento de grasa. La testosterona también tiene un efecto de programación temprana: una exposición breve a andrógenos poco después del nacimiento puede «masculinizar» el metabolismo en hembras, aumentando el riesgo de acumular grasa visceral y desarrollar resistencia a la insulina en edad adulta, incluso sin cambios hormonales posteriores. Esto demuestra que el metabolismo

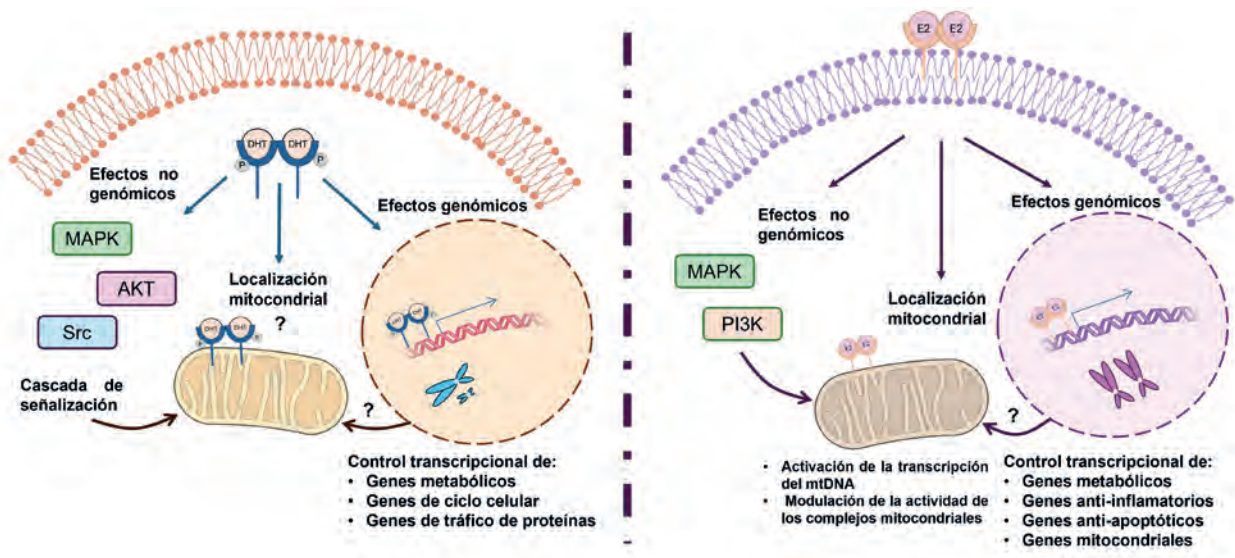


Figura 2

Representación esquemática de las rutas de señalización mediadas por las hormonas sexuales. En el panel izquierdo izquierdo se muestran las rutas activadas por la unión de la dihidrotestosterona (DHT) al receptor de andrógenos, mientras que en el panel derecho se representan las rutas inducidas por la unión del estradiol (E2) al receptor de estrógenos. Las interrogaciones señalan aspectos que aún no han sido esclarecidos.

masculino y femenino está regulado por ventanas hormonales específicas y proporciones hormonales precisas, que son clave para mantener la salud metabólica.

Ratones sin ER α desarrollan obesidad y resistencia a la insulina, y esto se puede revertir activando este receptor. La falta de ER α en el hígado provoca resistencia hepática a la insulina, y su ausencia en células beta del páncreas aumenta la muerte celular. Ratones sin AR tienen resistencia a la leptina y a la insulina, y sus células beta producen menos insulina ante la glucosa. Además, el AR regula genes esenciales para el metabolismo de la glucosa en el músculo.

¿Las mitocondrias son determinantes biológicos del sexoma?

Cuando hablamos de metabolismo y de los elementos moleculares que lo regulan, no podemos dejar de mencionar a las mitocondrias, donde convergen numerosas reacciones catabólicas y anabólicas. Surge entonces una pregunta clave: ¿pueden estos orgánulos, con su propio ADN, ser considerados

una parte integrante y activa del sexoma? Y ¿las mitocondrias presentan diferencias funcionales dependientes del sexo biológico?

Se podría afirmar que la asimetría sexual metabólica más evidente reside en la herencia uniparental materna de la mitocondria. Este fenómeno podría reflejar una presión evolutiva que ha actuado exclusivamente sobre el sexo femenino, asegurando que sólo las mitocondrias más eficientes se transmitan y, con ello, se reduce el riesgo de enfermedades metabólicas. Esta herencia podría explicar también por qué, con las mismas mutaciones patológicas en el ADN mitocondrial, los individuos femeninos muestran una menor prevalencia de ciertas enfermedades mitocondriales, lo que sugiere que los estrógenos podrían mitigar su impacto sobre el metabolismo celular.

Por otra parte, las mitocondrias participan activamente en la producción de hormonas sexuales, las cuales, a su vez, podrían regular sus propias funciones. No podemos olvidar que tres genes que

codifican subunidades de la cadena de transporte de electrones (NDUFA1, NDUFB11 y COX7B) se localizan en el cromosoma X; por lo tanto, una inactivación incompleta de este cromosoma en células femeninas podría generar un desequilibrio en su expresión génica. En los últimos años, un número creciente de estudios ha descrito diferencias dependientes del sexo en su capacidad oxidativa, captación de calcio y resistencia al estrés oxidativo, convirtiéndola en un objetivo terapéutico sexo-específico de gran interés.

Por ejemplo, en el hígado de ratón hembra, la respiración estimulada por ADP es más rápida, mientras que en el cerebro esta diferencia parece además relacionada con las fases del ciclo estral. En el tejido adiposo se han identificado diferencias respiratorias asociadas al sexo, con inducción del gen *POLG* por estrógenos. Dado este dimorfismo, se espera que la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés *reactive oxygen species*) también

varíe entre sexos. Asimismo, tanto en el sistema nervioso como en el hígado, la señalización mediada por activación del receptor de estrógenos induce la expresión de enzimas antioxidantes. Esto ha llevado a la hipótesis de que la mayor capacidad antioxidante de las mitocondrias femeninas podría contribuir al aumento de la longevidad observado en hembras, desde gusanos hasta humanos, aunque los mecanismos moleculares exactos aún no están claros.

El estrés oxidativo y la señalización mediada por calcio son elementos clave en la regulación de la muerte celular. En el cerebro de ratón, las mitocondrias de machos y hembras difieren en el manejo del calcio, y las mitocondrias aisladas de corazón de hembras parecen más resistentes a la sobrecarga de calcio, lo que podría explicar una mayor tolerancia al daño por isquemia-reperusión. Además, la cantidad de ADN mitocondrial varía según el sexo y el tejido, siendo mayor en el corazón de machos que en hembras, un factor recientemente relacionado con el riesgo de disfunción diastólica en hembras. El estrógeno también activa la transcripción del ADN mitocondrial, probablemente aumentando su interacción con TFAM.

Algunos estudios han identificado receptores de estrógeno y testosterona en mitocondrias de líneas celulares tumorales y de hígado de ratón, aunque estas observaciones son controvertidas y no está claro si se mantienen en condiciones fisiológicas. Por otra parte, se ha demostrado que el estrógeno puede intercalarse directamente en la membrana mitocondrial del músculo, modificando su fluidez y la eficiencia de la respiración y mejorando la sensibilidad a la insulina.

Finalmente, uno de los efectos más relevantes de las hormonas sexuales es la activación de patrones de transcripción específicos

que incluyen genes mitocondriales relacionados con el metabolismo lipídico, la capacidad antioxidante (genes diana de NRF2) y la morfología mitocondrial. Los efectos específicos de la testosterona son menos estudiados, aunque también representan un factor relevante. Si bien se han descrito funciones y características mitocondriales dependientes del sexo, aún se conoce poco acerca de los mecanismos moleculares que las regulan y del impacto que estas diferencias pueden tener en distintas situaciones fisiopatológicas. Su papel en enfermedades metabólicas, cáncer, patologías cardiovasculares con dimorfismo sexual y en procesos como el envejecimiento y la menopausia sigue siendo en gran medida inexplorado.

Este vacío de conocimiento es particularmente relevante, ya que en un recién metaanálisis se señala que, hasta la fecha, se sabe muy poco sobre cómo el sexo influye en la biología mitocondrial en humanos. Aunque los modelos animales nos permiten estudiar

estas diferencias, en humanos pocos estudios están diseñados para analizar diferencias de sexo. Por ello, se requieren estudios adicionales con mayor especificidad biológica (tipos celulares, tejidos y variables sexuales) y cohortes con un número suficiente y que diesen informaciones sobre el estado hormonal (ej. menopausia).

En este contexto, la pregunta si las mitocondrias pueden considerarse parte integrante del sexoma sigue abierta. No obstante, la evidencia actual sugiere que poseen características dependientes del sexo, especialmente relacionadas con cromosomas y hormonas sexuales, y que su papel en el metabolismo es lo suficientemente relevante como para definir y modular situaciones fisiopatológicas. Reconsiderar cómo abordamos el sexo en la investigación, junto con medidas moleculares, bioquímicas y funcionales precisas en tejidos y tipos celulares específicos, permitirá avanzar en la comprensión de los determinantes de la biología mitocondrial que influyen en la fisiología de los dos sexos.

Para leer más

Junker A, Wang J, Gouspillou G, Ehinger JK, Elmér E, Sjövall F, Fisher-Wellman KH, Neuffer PD, Molina AJA, Ferrucci L, Picard M. *The FASEB Journal* 36 (2022) e22146. <https://doi.org/10.1096/fj.202101628R>

Maggi A, Della Torre S. Sex, metabolism and health. *Molecular Metabolism*. 15 (2018) 3-7. doi: 10.1016/j.molmet.2018.02.012

Mauvais-Jarvis F. Sex differences in energy metabolism: natural selection, mechanisms and consequences. *Nature Reviews Nephrology* 20 (2024) 56-69. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00781-2>

Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, Garnier A. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clinical Sciences (Lond)* 131 (2017) 803-822. <https://doi.org/10.1042/CS20160485>