

Las células, los céulos, les células. El sexo sí importa en la investigación farmacológica

Cells. Sex does matter in drug research

Luis Mauricio Rodríguez Salazar¹ y Blanca Estela Gutiérrez Barba²

Centro de Investigaciones Económicas, Administrativas y Sociales. Instituto Politécnico Nacional (IPN). 2. Centro Interdisciplinario de Investigaciones y Estudios sobre Medio Ambiente y Desarrollo (IPN). CDMX, México.

Contacto: bgutierrezb@ipn.mx

Resumen. Ante los retos éticos que implica la investigación con vertebrados, se ha propuesto el uso de invertebrados parásitos y moscas como modelos alternativos. Sin embargo, esta elección puede implicar una negación de los derechos de estos animales y, al omitir la mención del sexo, se pierde de vista una complejidad que, en muchos casos, supera la del sexo en ratas. En estas especies, además de la definición cromosómica, el sexo está influenciado por factores ambientales. La formación de investigadoras e investigadores debe incluir una perspectiva de equidad de género y sexo, reconociendo las diferencias incluso a nivel celular. Aun dentro del modelo binario, existen múltiples diferencias entre hombres y mujeres, como la densidad y expresión de receptores celulares de progesterona o la menor concentración de ciertas enzimas en uno u otro sexo. No obstante, muchas investigaciones siguen realizándose casi exclusivamente con hombres como sujetos de estudio. Mientras no comprendamos completamente la biología del sexo humano, tanto en modelos de laboratorio como en líneas celulares, la variable “sexo” debería ser incluida en todos los estudios, conforme a los lineamientos SAGER (Sex and Gender Equity in Research). Estos lineamientos proponen que en biología celular, molecular y bioquímica se establezca el sexo cromosómico de la muestra. Sin embargo, nada se dice sobre el sexo determinado ambientalmente en diversas especies animales. Incluir sistemáticamente la variable sexo enriquecería nuestro conocimiento sobre las diferencias y semejanzas biológicas, contribuyendo a reducir las disparidades en los tratamientos médicos. Paradójicamente, un tratamiento puede ser desigual precisamente cuando se aplica de forma igualitaria, sin considerar las diferencias individuales, como es el caso del sexo.

Palabras clave. equidad de género, guía SAGER, sexo determinado ambientalmente

Abstract. Given the ethical challenges involved in vertebrate research, the use of parasitic invertebrates and flies has been proposed as alternative models. However, this choice may imply a denial of the rights of these animals, and by omitting mention of sex, it loses sight of a complexity that, in many cases, exceeds that of sex in rats. In these species, in addition to chromosomal definition, sex is influenced by environmental factors. The training of researchers must include a gender and sex equity perspective, recognizing differences even at the cellular level. Even within the binary model, there are multiple differences between men and women, such as the density and expression of cellular progesterone receptors or the lower concentration of certain enzymes in one sex or the other. However, much research continues to be conducted almost exclusively with men as subjects. Until we fully understand the biology of human sex, both in laboratory models and cell lines, the variable “sex” should be included in all studies, in accordance with the SAGER (Sex and Gender Equity in Research) guidelines. These guidelines propose that cellular, molecular, and biochemical biology establish the chromosomal sex of the sample. However, nothing is said about environmentally determined sex in various animal species. Systematically including the variable sex would enrich our knowledge of biological differences and similarities, helping to reduce disparities in medical treatment. Paradoxically, a treatment can be unequal precisely when it is applied equally, without considering individual differences, as is the case with sex.

Keywords. gender equity, SAGER guidelines, environmentally determined sex

se invisibilizan sus características biológicas. Además, la omisión del sexo como variable experimental desdibuja su importancia incluso a nivel celular.

Dunn et al. (2023) han denunciado la ausencia de lineamientos autorales con perspectiva de género inclusivo en la literatura científica, en especial en lo que respecta a la representación de identidades transgénero y de género expandido. A esto se suma la escasa atención que se presta en la formación de investigadores e investigadoras en ciencias médico-biológicas sobre la importancia de respetar el derecho de las personas cis, no cis y LGBTQ+ a ser reconocidas en sus diferencias biológicas, que pueden manifestarse desde el nivel molecular y celular.

2. Las células, los céulos y les células. El sexo sí importa

Se ha demostrado que en modelos experimentales con orientación hacia individuos del mismo sexo existe una sobreexpresión de receptores androgénicos tanto en el cerebro como en el cuerpo (Fernández-Guasti et al., 2022). Asimismo, se han documentado diferencias significativas entre mujeres y hombres en diversos aspectos biológicos: las mujeres presentan una mayor cantidad de neuronas con receptores de progesterona (Yardimci et al., 2023), una menor concentración de la enzima alcohol deshidrogenasa (Maher et al., 2023), y son más susceptibles a los efectos físicos y mentales de drogas como la cocaína (Zakiniaiez & Potenza, 2018). Estas diferencias subrayan la

1. Introducción

Ante los retos éticos que implica la investigación con vertebrados, Lee et al. (2022) proponen el uso de invertebrados parásitos y moscas como modelos experimentales. Por su parte, Ortiz-

Ávila y García Berúmen (2024) sugieren como alternativa el uso de cultivos celulares, los cuales no vulneran los derechos de los animales. Sin embargo, estas alternativas también implican cuestionamientos éticos, ya que al no reconocer a estos organismos como sujetos de derecho,

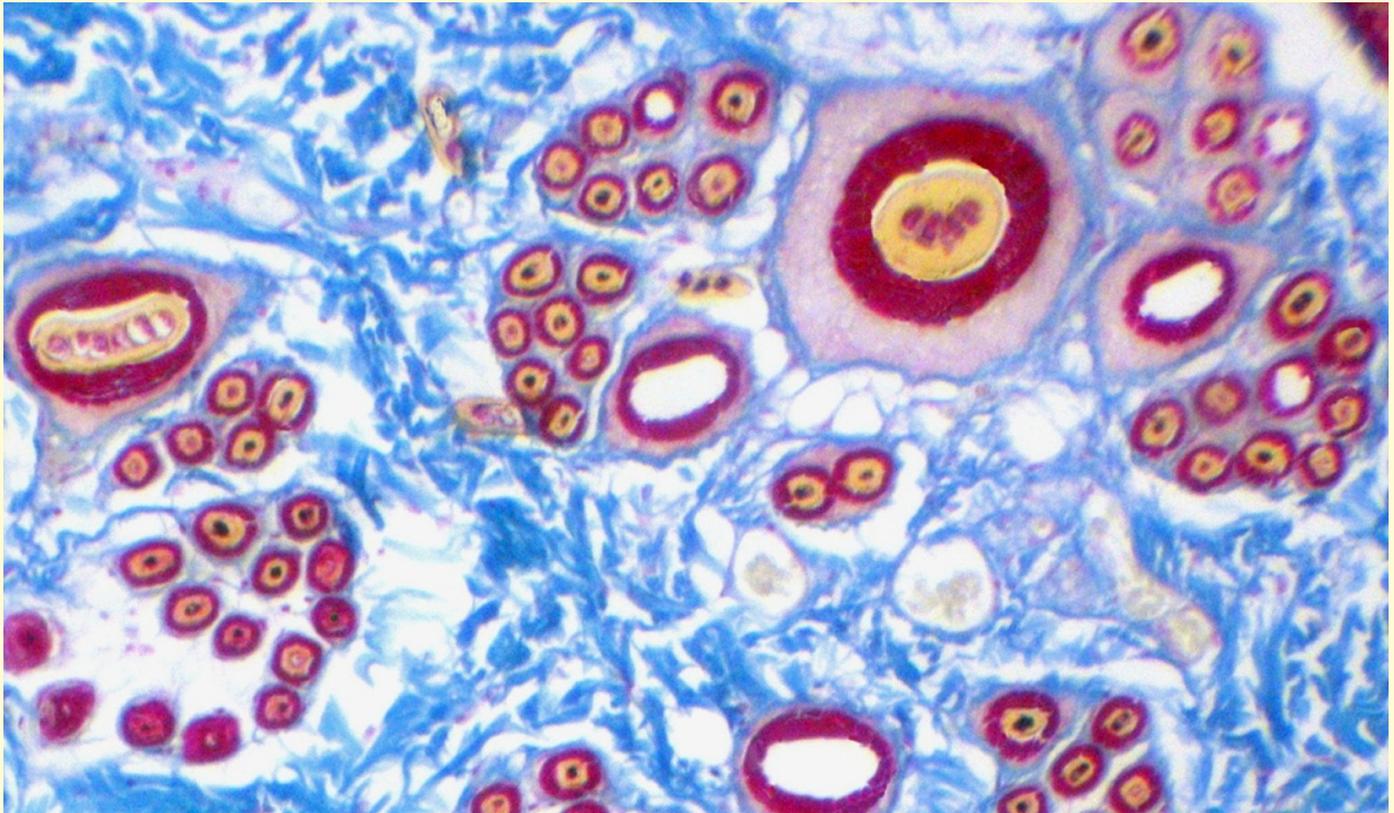


Figura 1. Células somáticas (epitelio de conejo) teñidas con la técnica tricrómica de Cajal. Tomada de Tomada del acervo del laboratorio de apoyo a histología y biología FES-Cuautitlán, UNAM, con autorización de Luis Mauricio Rodríguez Salazar.

importancia de considerar el sexo como una variable biológica fundamental en los estudios biomédicos.

Después de la inducción de muerte cerebral, se ha observado que los riñones de ratas macho presentan un proceso de apoptosis más intenso y mayor necrosis en comparación con las hembras. Estos efectos están relacionados con cambios a nivel celular, particularmente en el citoesqueleto y en las mitocondrias, las cuales experimentan alteraciones en su permeabilidad (Armstrong-Jr. et al., 2023). De manera similar, Shen et al. (2023) reportaron diferencias en la función mitocondrial de la amígdala y el colon entre machos y hembras tratados con jengibre. Por su parte, Green-Fulgham et al. (2024) demostraron que, ante daño inducido por constricción crónica experimental, las hembras presentan niveles más altos de ARNm que los machos, lo que refleja una respuesta diferencial a nivel molecular entre los sexos, no obstante,

muchas de las investigaciones histológicas no consideran dichas diferencias en las tinciones más comunes como la tricrómica de Cajal e células somáticas como se muestra en la figura 1 y solamente se hace el señalamiento del sexo de las células en los gametos o células reproductivas (figura 2)

Por otro lado, se ha observado que, en ratas, las células neuronales responden de manera diferencial a la genisteína según el sexo, lo que sugiere una sensibilidad específica a nivel molecular en machos y hembras (Fernández-García et al., 2023). En la misma línea, se ha documentado que el daño cerebral traumático genera cambios celulares y moleculares asociados al edema, caracterizado por un aumento en el contenido de agua en el tejido cerebral de los machos, efecto que no se presenta en las hembras (Minchew et al., 2022). Asimismo, Johnson et al. (2022) reportaron que la vasodilatación de las arteriolas en el hipocampo se produce

en machos sometidos a estrés neuroendocrino, mientras que este fenómeno no ocurre en las hembras, lo cual pone de manifiesto respuestas fisiológicas diferenciadas entre los sexos ante el estrés.

Las células del hipotálamo en mujeres muestran una menor susceptibilidad a la supresión de la expresión génica inducida por dietas ricas en grasas, en comparación con los hombres (Minabe et al., 2021).

Mientras no se comprenda plenamente la biología del sexo en seres humanos, en modelos de laboratorio, en especies animales alternativas y en líneas celulares cultivadas, es indispensable incluir la variable "sexo" en todos los estudios. Desde 2016, los lineamientos SAGER (Sex and Gender Equity in Research) promueven la inclusión del sexo y el género en la investigación científica, especialmente en áreas como la biología celular, molecular y bioquímica, recomendando que se

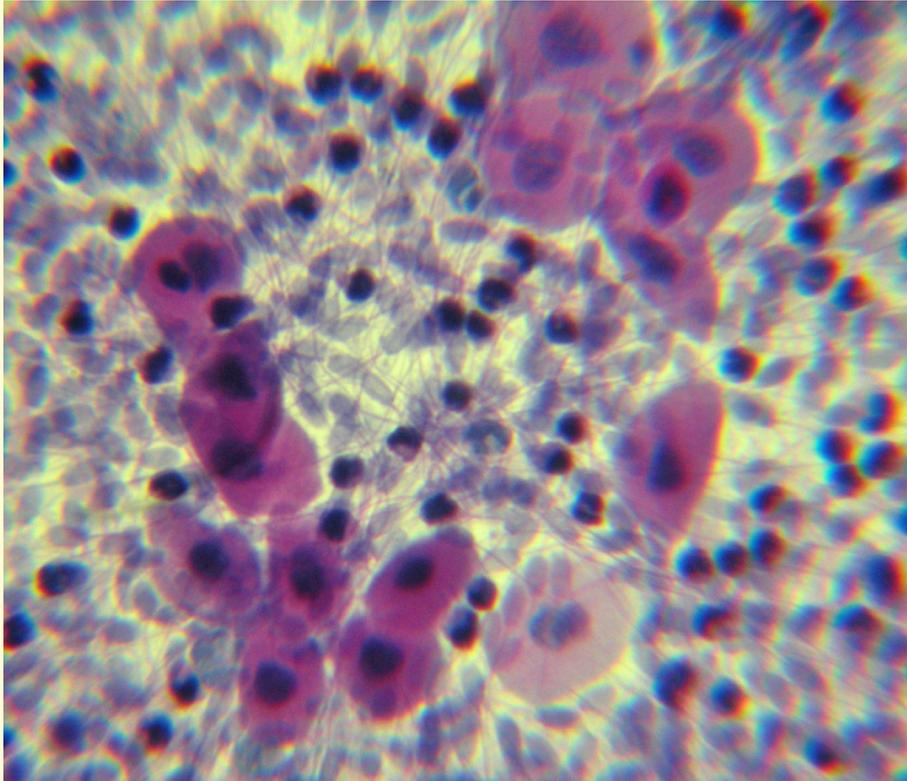


Figura 2. El sexo en los estudios histológicos y celulares solo es tomado en cuenta en gametos o células reproductivas como este frotis de eyaculado de ovino. Tomada del acervo del laboratorio de apoyo a histología y biología FES-Cuautitlán, UNAM, con autorización de Luis Mauricio Rodríguez Salazar.

especifique el sexo cromosómico de las muestras utilizadas. Sin embargo, estos lineamientos no abordan el caso de especies animales cuyo sexo es determinado por factores ambientales, lo que representa una omisión relevante.

El conocimiento profundo de las diferencias y semejanzas asociadas al sexo permitiría reducir las disparidades en los tratamientos médicos y sus resultados (Zakinaeiz & Potenza, 2018). Paradójicamente, un tratamiento puede ser desigual precisamente cuando se aplica de forma idéntica, sin considerar las diferencias individuales, como es el caso del sexo.

Agradecimientos

Este artículo se deriva del proyecto SIP20241419 “las cuestiones de género en las organizaciones” y del proyecto SECTEI 3234c24 “Efectos de los analgésicos no opioides en la salud y el ambiente”

Referencias

Armstrong-Jr., R., Yamamoto, Ricardo-da-Silva, F.Y., Vidal-dos-Santos, M., Ferreira da Anunciacao, L., Ottens, P.J., Correia, C.J., Pinho Moreira, L. F., Derk Leuvenink, H.G. & Breithaupt-Faloppa, A.C. (2023) Comparison of acute kidney injury following brain death between male and female rats. *Clinics* 78: 100222. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100222>

Dunn, M.C. Rosenfeld, E.B., Ananth, C.V., Hutchinson-Colas, J., Brandt, J.S. (2023). Gender-inclusive research instructions in author submission guidelines: results of a cross-sectional study of obstetrics and gynecology journals. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM* 5:100911, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100911>

Fernández-Guasti, A., Gómez Quintanar, b., Reyes, R., Hernández, A., Chavira, R. & Roselli, C.E. (2022). Androgen receptors immunoreactivity in the rat brain of males with same-sex preference. *Hormones and Behavior* 146: 105279, <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2022.105279>

Fernandez-Garcia, J.M., Carrillo, B., Tezanos, P., Pinos, H. & Collado, P. (2023). Genistein early in life modifies the arcuate nucleus of the hypothalamus morphology differentially in male and female rats. *Molecular and Cellular Endocrinology* 570:111933. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2023.111933>

Green-Fulgham, S.M., Ball, J.B., Kwilas, A.J., Harland, M.E., Frank, M.G., Dragavon, J.M., Grace, P.M. & Watkins, L.R. (2024). Interleukin-1beta and inflammasome expression in spinal cord following

chronic constriction injury in male and female rats, *Brain Behavior and Immunity*. 115: 157-168. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.10.004>

Johnson, A.C. Uhlig, F., Einwag, Z., Cataldo, N. & Erdos, B. (2022). The neuroendocrine stress response impairs hippocampal vascular function and memory in male and female rats, *Neurobiology of Disease* 168:105707. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105717>

Kutash, L.A., Moschonas, E.H., O'Neil, D.A., Craine, T.J., Iouchmanov, A. L., Sunleaf, C.R., Nicholas, M.A., Grobengieser, K. O., Patel, A. K., Toader, M., Ranellone, T.S., Rennelfeldt, P.L., Cheng, J.P., Race, N.S., Kline, A.E., & Bondi, C.O. (2023). Sustained attention performance deficits in the three-choice serial reaction time task in male and female rats after experimental brain trauma. *Brain research* 1808: 148336, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148336>

Lee, S.Y., Lee, D.Y., Kang, J.H., Jeong, J.W., Kim, J.H., Kim, H.W., Oh, D.H., Kim, J.M., Shin-Jae Rhim, Kim, W.D., Kim, H.S., Jang, Y.J., Park, Y., Hur, S.J. (2022). Alternative experimental approaches to reduce animal use in biomedical studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, (68), 103131. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103131>

Maher, E.E., White, A.M., Craig, A., Khatri, S., Kendrick, P.T., Matocha, M. E., Bondy, E.O., Pallem, N., Breakfield, G., Botkins, M., Sweatt, O., Griffin, W.C., Kaplan, B., Weafer, J.J., Beckmann, J.S. & Gipson, C.D. (2023). Synthetic contraceptive hormones occlude the ability of nicotine to reduce ethanol consumption in ovary-intact female rats. *Drug and Alcohol Dependence* 252: 110983, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.110983>

Minabe, S., Iwata, K., Tsuchida, H., Tsukamura, H. & Ozawa, H. (2021). Effect of diet-induced obesity on kisspeptin-neurokinin B-dynorphin A neurons in the arcuate nucleus and luteinizing hormone secretion in sex hormone-primed male and female rats. *Peptides* 142: 170546. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170546>

Minchew, H.M., Ferren, S.L., Christian, S.K., Hu, J., Keselman, P. Brooks, W.M. Andrews, B.T. & Harris, J.L. (2022). Comparing imaging biomarkers of cerebral edema after TBI in young adult male and female rats. *Brain research* 1789:147945, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147945>

Ortiz-Avila, O. & García Berumen, C.I. (2024). Modelos animales: Una necesidad en la investigación científica. *Milenaria Ciencia y Arte* 14:24.

Shen, C.-L., Santos, J., Driver, Z., Bhakta, V., Presto, P., Wang, R., Deshmukh, H., Kiritoshi, T., Yakhnitsa, V., Antenucci, N., Guangchen, J., Neugebauer, V. (2023). Ginger Differentially Mitigates Neuroinflammation and Improves Mitochondrial Function in Male and Female Rats With Neuropathic Pain: Gut-Brain Axis. *Current Development in Nutrition* 7 Supp 1: 10058, <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2023.100582>

Yardimci, A., Ertugrul, N.U., Ozgen, A., Ozbeg, G., Ozdede, M.R., Ercan, E.C. & Canpolat, S. (2023). Effects of chronic irisin treatment on brain monoamine levels in the hypothalamic and subcortical nuclei of adult male and female rats: An HPLC-ECD study. *Neuroscience Letters* 806:137245, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137245>

Zakinaeiz, Y. & Potenza, M.N. (2018). Gender-related differences in addiction: a review of human studies. *Current Opinion of Behavioral Sciences* 23: 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.08.004>