

Sexu-dimorfismoa gizakian: inplikazioak osasunean eta diagnostiko klinikoan

(Sex dimorphism in humans: implications
in health and clinical diagnosis)

Saioa Gómez-Zorita, Jenifer Trepiana*, Iñaki Milton-Laskibar,
María Puy Portillo

Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea, UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz
Bioaraba Osasunaren ikerketa zentroa, Vitoria-Gasteiz
CIBERobn, Carlos III Osasun Institutua. Madril

LABURPENA: Sexu-dimorfismoa espezie bereko ar eta emeen arteko desberdintasun morfologiko eta fisiologikoei erreferentzia egiten dien terminoa da. Desberdintasun horiek sexu patroia material genetikora heredatu den moduaren arabera definituta egongo dira. Gaur egun komunitate zientifikoa ahalegin handia egiten ari da pertsonalizatutako zehaztasunezko medikuntza lortzeko, eta horretarako ezinbestekoa da patologia bakoitzaren kasuan sexuarekin lotura duten mekanismoak ondo ezagutzea. Era berean, sexuak gaixotasun baten sintomatologian, bilakaeran eta tratamenduetarako erantzunean eragin ditzakeen desberdintasunak ulertzea ere garrantzitsua izango da aurrez aipatutako helburua lortuko bada. Horiek lortzen badira, patologia desberdinen prebentzio, diagnostiko eta tratamendu zehatz eta egokituagoak lortuko lirateke, kostu ekonomiko handitu gabe, gainera. Dimorfismoak, sexuari lotutako patologiak ez ezik, sexuarekiko independenteak diren patologiei ere eragin diezake. Sexuari lotutako patologiei dagokienez, sexu-kromosometan adierazten da zein sexutan gertatzen diren gehien asaldurak, hemofilia edo daltonismoarekin gertatzen den bezala. Sexuari lotuta ez dauden patologia askotan, berriz, hainbat ikerketak desberdintasun handiak aurkitu dituzte horiek gizon eta emakumeetan duten eragiteko moduan ere. Esate baterako, gaixotasun kardiobaskularretan, sintoma klinikoak eta pronostikoa desberdinak dira bi sexuen artean, minbizi, hantura-gaixotasun eta gaixotasun neurologiko batzuetan gertatzen den bezala.

HITZ GAKOAK: sexu-dimorfismoa, gaixotasunak, osasuna, minbizia, gaixotasun kardiobaskularrak.

ABSTRACT: Sex-dimorphism refers to the different morphologic and physiologic characteristics present in subjects of the two sexes within the same species. Such differences are defined by the way in which the sex pattern has been inherited into the genetic material. Nowadays scientific community is making a huge effort in order to develop personalized precision medicine, and for that, understanding the mechanisms linked to sex that occur on different pathologies is of paramount interest. Similarly, it is also important to understand the potential differences that sex may exert in the symptomatology and development of a disease, as well as the response of the patient to the prescribed treatment. If the aforementioned goals are achieved it would be possible to obtain a more precise prevention, diagnosis and treatment of different diseases. In this regard, it must be noted that sex not only affects to those pathologies that are linked to sex, but also to those that are independent of sex. In this line, in sex-related pathologies, it is defined in sexual chromosomes the extent in which each sex will be affected by the pathology, as occurs in haemophilia or daltonism. In the case of pathologies that are independent of sex, several studies have also found significant differences regarding the way in which such pathologies affect to both sexes. In this regard, the clinical symptoms and prognosis of cardiovascular diseases are different in men and women, as occurs with further pathologies such as cancer, inflammatory diseases or certain neurological disorders.

KEYWORDS: sex-dimorphism, pathologies, health, cancer, cardiovascular diseases.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Jenifer Trepiana Arin. Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea. Unibertsitate Pasealekua 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). – jenifer.trepiana@ehu.eus – <https://orcid.org/>

Nola aipatu / How to cite: Gómez-Zorita, Saioa; Trepiana, Jenifer; Milton-Laskibar, Iñaki; Portillo, María Puy (2021). «Sexu-dimorfismoa gizakian: aplikazioak osasunean eta diagnostiko klinikoan». *Ekaia*, 41, 2021, 97-108. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.22724>).

Jasotze-data: 2021, apirilak 19; Onartze-data: 2021, ekainak 24.

ISSN 0214-9753 – eISSN 2444-3581 / © 2021 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

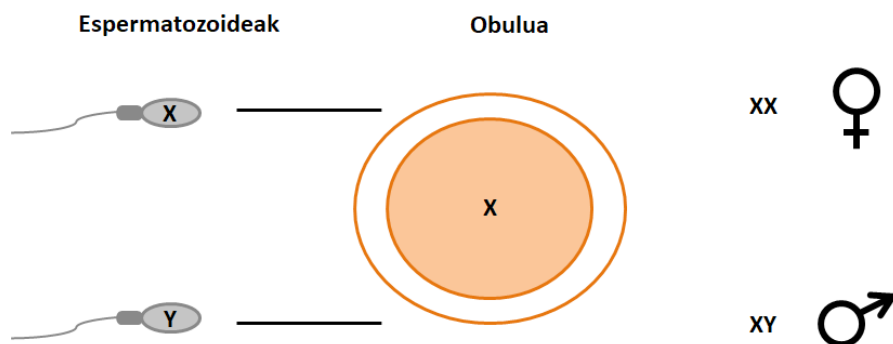
Sexu-dimorfismoa espezie bereko ar eta emeen arteko desberdintasun morfologiko eta fisiologikoei erreferentzia egiten dien terminoa da. Desberdintasun horiek, berriz, sexu patroia material genetikora heredatu den moduaren arabera definituta egongo dira. Esaterako, zenbait hegazti espeziatan arrek gorteatzean erabiltzeko luma koloredunak dituzten bitartean, emeek askoz ere kolore sotilagoak izaten dituzte, zeinak habian gordeta egoten lagunduko baitiete.

Gizakietan, sexuen arteko desberdintasun nabarmenak izaten dira gorputz konposizioari dagokionez. Nahiz eta desberdintasun horiek pertsona jaio aurretik garatzen diren, nabarmenago bihurtzen dira pubertarotik aurrera. Esaterako, haurtzaroan gertatzen diren desberdintasun nagusiak izaten dira mutilek neskek baino gihar-masa proportzio eta garaiera handiagoak izaten dituztela. Aldiz, neskak mutilak baino lehenago heltzen dira pubertarora, eta ondorioz, nesketan bizitzako aldi honetan gertatzen diren aldaketak/garapena mutiletan baino lehenago gauzatuko dira. Behin helduarora iristean, gizonak gorputz tamaina handiagoa, gihar-masa proportzio handiagoa, hezur-dentsitate handiagoa eta gantz-masa proportzio baxuagoa izan ohi dituzte emakumeekin alderatuta. Desberdintasun horiek azalduko lukete, adibidez, emakumeek gizonak baino arrisku handiagoa izatea osteoporosia pairatzeko (dentsitate eta tamaina txikiagoko hezurrak izaten baitituzte) [1]. Bestalde, helduaroan, gorputzeko gantz-banaketa ere desberdina izaten da gizon eta emakumeetan. Horrela, emakumeek gantza nagusiki izter eta aldaka inguruan metatzen dute (gantza-banaketa ginoidea edo madari itxurakoa), eta gizonen kasuan, berriz, gantza nagusiki zonalde abdominalean metatzen da (gantza-banaketa androidea edo sagar itxurakoa). Gantz-masaren banaketan izaten diren desberdintasun horiek hormona esteroideek eragindakoak izaten dira, hala nola testosteronak. Horiek horrela, emakumeak menopausiara heltzen direnean gantz-masaren banaketa ginoidea izatetik androidea izatera pasatzen dira: bilakaera hori bizitzako aldi horretan gertatzen diren aldaketa hormonalek eragingo dute [2]. Beraz, esan liteke gizon eta emakumeen artean izaten diren gorputz-konposizioaren desberdintasunak hein handi batean sexuen arteko desberdintasun hormonalek eragiten dituztela.

2. SEXUAREKIN LOTUTAKO PATOLOGIAK

Gizakiok 23 kromosoma pare ditugu zelula guztien nukleoan, eta horietatik pare bat bakarrik dira kromosoma sexualak. Horrela, sexu maskulinoaren eta femeninoaren arteko desberdintasuna izango da lehenaren kasuan kromosoma pare sexuala XY dela, eta bigarren kasuan, berriz, XX (1. irudia). X kromosomak 1.000 genetik gora ditu, eta giza genomako

ADNaren % 5 da. Y kromosomak, aldiz, tamaina askoz txikiagoa izateaz gain, 80 gene inguru besterik ez dauzka, eboluzioan zehar karga genetikoak galdu duelako. Beraz, pentsa daiteke emakumeek bi X kromosoma dituztenez gizonezkoek baino karga genetiko askoz ere handiagoa izango dutela (teorikoki behintzat, ia bikoitza). Aitzitik, konpentsazio-mekanismo bat garatu da bi sexuen artean karga genetikoan gertatuko litzatekeen alde hori berdintzeko. Horrela, emeek X kromosoma bateko geneen gehiengoak transkripzionalki inaktibatzen dute, bi sexuen arteko gene-espresioa berdinduz [3].



1. irudia. Kromosoma pare sexualaren jatorria gizakian.

Sexu-dimorfismoan, kromosoma sexuak paper garrantzitsu bat jokatzen dute. Izan ere, sexuarekin lotutako herentziazko gaixotasunak eragiten dituzten asaldura genetikoak kromosoma sexualetan kokatuta dauden geneetan gertatzen dira nagusiki [4]. Asaldura genetiko horiek, berriz, gainartzaileak edo errezesibok izan daitezke. Gainartzaileen kasuan, gurasoetako baten gene anormala nahikoa izango da gaixotasuna garatzeko (nahiz eta beste gurasoaren genea normala izan). Errezesiboetan, berriz, bi gurasoetatik jasotako geneak anormalak izan behar dute gaixotasuna garatuko bada. Horren adibide argia da hemofilia, zeina X kromosomaren asaldura errezesibo batek eragiten duen odol-gatzapenaren gaitza baita (5.000 gizonetik bati eragiten dio). Kasu horretan, emakume batek X kromosometako batean hemofilia eragiten duen asaldura genetikoak badu, eta gene anormal hori bere semeari pasatzen badiu, semeak gaixotasuna garatuko du. Aldiz, alabak gaixotasuna pairatzeko bi gurasoetatik (ama eta aita) jasotako gene anormalak beharko litzateke (ondorioz ez da horren ohikoa emakumeetan). Hori dela eta, hemofiliaren kasuan normalena izaten da emakumeak gaitzaren eramaileak izatea, baina gaitza ez garatzea [5]. Beste adibide bat daltonismoarena izango litzateke, zeina zenbait kolore modu normalean ikusteko ezintasuna eragiten duen patologia baita. Gaixotasun horrek gizonezkoek eragiten die nagusiki, X kromosoman gertatzen den

herentziazko asaldura genetiko bati loturik baitago (hemofiliarekin gertatzen den bezala). Patologia hori errezesiboak diren geneen bitartez transmititzen denez, gizonetzko batek nahikoa izango luke asaldura genetikoak duen kromosoma bakarra edukitzea gaixotasuna garatzeko (X kromosoma bakarra baitu). Aitzitik, emakume baten kasuan asaldura genetikoak duten bi X kromosoma beharrezkoak izango dira gaitza garatzeko bada. Beraz, garbi geratzen da bi X kromosoma edukitzea (bata aitarena eta bestea amarena) nolabaiteko abantaila biologikoa izan daitekeela aipatu diren patologiak ekiditeko orduan (edo behintzat gaixotasuna ez garatzeko orduan). Hala ere, ikusi da patologiak sor ditzaketen X kromosomako gene horien % 15ek aurrez aipatu den inaktibazio transkripzionalari ihes egiten diola, eta % 10ek, berriz, inaktibazio partziala bakarrik jasaten duela. Ondorioz, aurrez aipatu diren patologiak (eta baita X kromosomarekin lotura duten beste batzuk ere) emakumeetan ere agertu ahal dira (nahiz eta gizonetzkoetan baino maiztasun txikiagoarekin) [6].

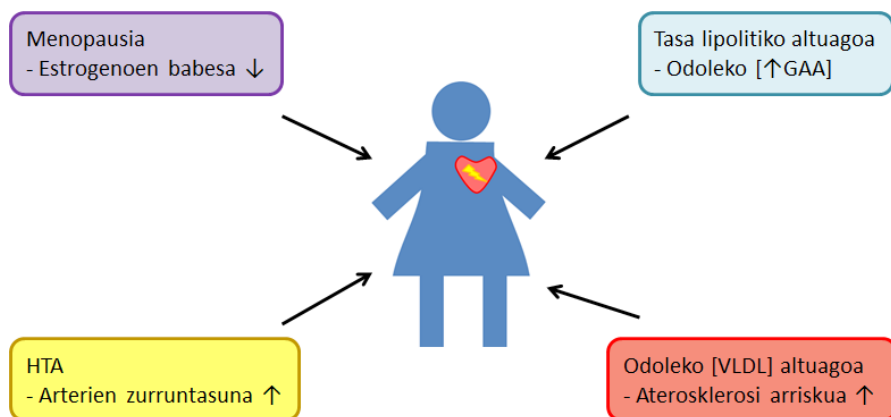
3. SEXU-DIMORFISMOA SEXUAREKIN LOTURARIK EZ DUTEN GAIXOTASUNETAN

Sexuarekin lotutako patologiez gain, badira beste zenbait gaixotasun, kromosoma sexuarekin erlaziorik izan ez arren, prebalentzia desberdina dutenak gizon eta emakumeetan.

3.1. Gaixotasun kardiobaskularrak

Mundu mailan, gaixotasun kardiobaskularrak dira heriotza-kausa nagusia bai gizon bai emakumeetan. Hasiara batean, menopausiara heldu ez diren emakumeek nolabaiteko abantaila bat duten arren adin bereko gizonekin alderatuta gaixotasun horien aurrean, menopausia pasatu eta gero babes hori galdu egiten dute (2. irudia). Zenbait ikerketak proposatu dutenez, babes horren galera bizitzako aldi horretan gertatzen den estrogeno-mailen murrizketarekin lotuta dago [7].

Aspalditik ezagutzen den bezala, lipidoen metabolismoan gerta daitezkeen asaldura ezberdinak izaten dira gaixotasun kardiobaskularren eragile nagusiak. Nahiz eta lipidoen metabolismoan ere desberdintasunak izan gizon eta emakumeen artean, desberdintasun horiek ez dira hormona sexuarekin eragindakoak bakarrik. Izan ere, badira lipidoen metabolismoa erregulatzen duten zenbait gene sexuaren arabera desberdin espresatzen direnak (gehiago edo gutxiago), baita itzulpen ondorengo zenbait aldaketa ere (proteinen egitura eta funtzioan), entzima desberdinen jarduera sexuaren arabera aldarazten dutenak. Azkenik, gaixotasun kardiobaskularrak pairatzeko arrisku-faktoreekin lotutako zenbait polimorfismo genetiko ere (aldaketak geneen ADN sekuentzian) sexuaren arabera izan daitezke.



2. irudia. Emakumeek gaixotasun kardiobaskularrak pairatzeko dituzten arrisku-faktoreak. GAA: gantz-azido askeak, HTA: hipertentsio arteriala, VLDL: dentsitate oso baxuko lipoproteinak.

Horren harira, badira sexuen arteko desberdintasunak odoleko lipido profilari dagokionez, zeinak ondorio klinikoak izan ditzaketen gaixotasun kardiobaskularretan. Horrela, gizonetan ez bezela, emakumeetan odoleko triglizerido-maila altuak kolesterol totalaren edo HDL kolesterolaren mailak baino adierazle hobeak dira gaixotasun kardiobaskularrak pairatzeko arriskuari dagokionez. Ondorioz, emakumeetan berebiziko garrantzia izango du odoleko triglizerido-mailak kontrolatzeak edo/eta murrizteak [8]. Aldiz, gizonen kasuan, odoleko kolesterol totalaren maila-igoera gaixotasun kardiobaskularrak pairatzeko arrisku faktore garrantzitsuagoa izango da [9].

Gantz-ehuneko eta giharreko triglizeridoen hidrolisitik gantz-azido askeak (GAA) lortzen dira, zeinak odolera isurtzen baitira (beste ehun/organoetan erabiliak izateko). Egoera basalean, zenbat eta handiagoa izan pertsona baten gorputzeko gantz-masa, orduan eta handiagoa izango da plasmara egiten den gantz-azidoen askapena. Kontuan izanik, oro har, emakumeen gorputzeko gantz-edukia gizonena baino handiagoa dela, horien odoleko GAA mailak ere gizonetan aurkitzen direnak baino altuagoak izango dira (2. irudia). Are gehiago, gorputzeko gantz-eduki berdina duten gizon eta emakume bat alderatzen badira, emakumearen tasa lipolitikoa (gantzen hidrolisia GAA eratzeko) gizonarena baino handiagoa izango da (nahiz eta gantz-ehun gehiago ez eduki). Gertaera hori hormona sexuallek zein insulिनak eragingo dute. Intsulिनaren kasuan, kontuan izan behar da hormona horrek lipolisia inhibitzen/gelditzen duela, eta gizonetan emakumeetan baino maila altuagoak aurkitu ohi direla. Halaber, kontuan izan behar da emakumeek dituzten energia-beharrizanak gizonenak baino ba-

xuagoak direla, eta horrek, berriz, zenbait organotan gantz-metaketa errazten duela. Horren adibidea da emakumeek gibelean gantza metatzeko gizonen baino erraztasun handiagoa dutela, sentikorrangoak eginez gibel gantzatsu ez-alkoholikoarekiko. Elikagaiak irensten direnean gertatzen den odoleko GAA mailaren murrizketari dagokionez, murrizketa hori nabarmenagoa izaten da emakumeetan gizonetan baino (nahiz eta emakumeek gorputzeko gantz eduki altuagoa izan). Horren arrazoia da gizonetan gantza nagusiki gorputzeko goiko aldeko larruzal azpiko gordailuan metatzen dela, zeinak intsulinak duen lipolisiaren aurkako efektuarekiko erresistentzia handiagoa baitu (emakumeen gantz-ehun berdinarekin alderatuta) [8].

Dentsitate oso baxuko lipoproteinen (VLDL) funtzioa triglizeridoak odolean garraiatzea da gibeletik behar diren ehunetara (bertan erabiliak izateko). Normopisu egoeran, emakumeen odoleko VLDL mailak gizonen baino altuagoak izaten dira, eta hori, aterosklerosia pairatzeko arrisku faktoretzat jotzen da (2. irudia). Aldiz, gorputzeko gantz-edukia handitzen den kasuetan (adibidez, obesitatean), gizonetan VLDL jariora handitzen da, eta emakumeetan, berriz, ez. Azkenik, ikusi da gizonen jariatzen dituzten VLDL-ak emakumeek jariatzen dituztenak baino tamaina txikiagoa dutela, eta horrek ere eragina izango du gizon eta emakumeek gaixotasun kardiobaskularrak garatzeko aurkezten dituzten desberdintasunetan [8]. Izan ere, zenbait ikerketak erakutsi dute tamaina txikiagoko VLDL molekulak erraztasun handiagoa dutela ateroma plaketan metatzeko, aterogenikoagoak direlarik [10].

Miokardio infartuaren kasuan, emakumeek gizonen baino sintoma kliniko arinagoak izaten dituzte. Aitzitik, infartu batetik osatzen ari diren emakumeen pronostikoa gizonena baino okerragoa izaten da. Horren harira, emakumeen % 40 lehenengo infartua izan eta urtebeteko tartean hiltzen den bitartean, gizonetan proportzio hori askoz baxuagoa izaten da (% 25 ingurukoa). Badirudi gaixotasun kardiobaskularren morbiditate eta mortalitatean gizon eta emakumeen artean izaten diren aldeak batzuen eta besteen bihotzaren egitura eta funtzioarekin lotuta daudela. Izan ere, sexuaren araberako desberdintasunak deskribatu dira bai bihotzaren egiturari, baita haren funtzionamenduan ere [7]. Bestalde, miokardio infartua jasan aurretik emakumeetan ezohiko sintomak izatea normaltzat jotzen den bitartean, gizonetan espezifikokoagoak diren sintomak eman ohi dira (hala nola, bularreko mina edo opresioa, minaren irradiazioarekin barail, lepo, sorbalda, beso edo bizkarrera) (1. taula) [11].

Hipertentsio arteriala gaixotasun kardiobaskularren beste eragileetako bat da. Zenbait ikerketak erakutsi dutenez, sexuen arteko desberdintasunak aurkitu dira osasun-asaldura horren intzidentzian, maizago emakumeetan. Patologia horrek arteria eta bihotzeko bentrikuluen zurruntzea eragiten du, eta gaixotasun kardiobaskularrak pairatzeko arrisku faktorea izango da (2. irudia) [7].

1. taula. Miokardio infartuaren ohiko eta ezohiko seinaleak.

Ohiko sintomak	Ezohiko sintomak
Bularreko mina edo opresioa Minaren irradiazioa barail, lepo, sorbalda, beso edo bizkarrera	Nekea Antsietatea eta zitzadak bularrean Loaren asaldurak Arnasteko zailtasuna Gorakoak Zorabioak Izerdi hotzak Bizkarreko mina Beso ahul eta astunak

Laburbilduz, hainbat arrazoi daude gaixotasun kardiobaskularretan sexu-dimorfismoa eragiteko, horien artean garrantzitsuenak dislipemia, hipertentsio arteriala eta bihotzaren funtzioa.

3.2. Minbizia

Ikerlan epidemiologikoez erakusten duten bezala, sexu-dimorfismoa minbiziaren intzidentzian eta biziraupenean garrantzia duen faktorea da. Oro har, emakumeek gizonek baino arrisku txikiagoa dute ugalketa funtzioarekin loturarik ez duten minbizi motak pairatzeko (hala nola, ondesteko, larruazaleko, buru eta lepoko, esofagoko, birikako eta gibelesko minbiziak); tiroideko minbizia da salbuespena. Uste da alde horien oinarria, gizon eta emakumeek hormona sexualen seinaleztapenean eta kromosoma sexualetan duten informazioan gertatzen diren desberdintasunetan egon daitekeela.

Zelula normalekin alderatuta, tumore zelulek geneen espresio profil desberdinak izaten dituzte. Desberdintasun horiek, tumore zeluletan aurkitzen diren patroi espezifikoak eta mutazioak (ADN sekuentziako aldaketak) izaten dira nagusiki, sarritan desberdinak gizon eta emakumeetan. Bestalde, hormona sexuak ere tumoreen progresioan parte hartzen dute, minbiziaren bilakaeran garrantzia handiko bi prozesu erregulatzen baitituzte, hala nola angiogenesisia (odol-baso berrien sorrera) eta hantura. Horretaz gain, hormona sexuak sistema immunearen modulazioan ere parte har dezaketela uste da, eta ondorioz, minbizian gertatzen den sexu-dimorfismoan eragina izango lukete mekanismo/bide horren bidez ere [12].

Sarreran aipatu den bezala, emeen XX pareko X kromosometako bat haurdunaldian inaktibatu egiten da (sexuen arteko karga genetiko konpentsatzeko). Aitzitik, X genearen inaktibazio hori ez bada gertatzen edo partzialki/modu desegokian gertatzen bada, ondorioak larriak izan daitezke. Esaterako, tumoreen supresoreak diren geneetan mutazioak gerta daitezke, gene horien inaktibazioa eraginez. Horren adibidea da X kromosoman da-

goen UTX genearekin gertatzen dena. Gene horren mutazioa gertatzen bada, eta mutazio hori Y kromosomako bere homologoak (UTY) konpentsatzen ez badu, haurtzaroan T linfzitoetako leukemia linfoblastiko akutua garatzeko arriskua handitzen da [13]. Gibeledako minbiziaren kasuan, berriz, ikusi da Y kromosoman dagoen TSPY geneak funtzio onkogenikoa duela (zelula normalak tumore-zelula bihurtzea bideratzen du), haren espresioa handiagotuta dagoelarik hepatokartzinoma edo gibel-minbizia duten gizonetan. Nabarmendu behar da, gainera, gene horren X kromosomako homologoak (TSPX genea) B hepatitisarekiko babesia ematen duela, zeina hepatokartzinoma pairatzeko faktore nagusia baita. Horrela, TSPY genearen aktibazioak edo/eta TSPX genearen inaktibazioak minbizi mota horren garapena eragin dezake, gizonetan ohikoagoa izango dena [14].

Minbiziaren tratamenduaren kasuan ere, sexuen arteko desberdintasunak deskribatu dira kimioterapiak eragindako toxikotasunari dagokionez. Esaterako, gibel edo ondosteko minbizia, Hodgkin-en linfoma, Ewing-en sarkoma edo osteosarkoma duten emakumeetan arrisku handiagoa izaten da kimioterapiak eragindako mukositisia, gorakoak eta okadak edo alopezia pairatzeko. Bestalde, toxikotasun akutuz gain, emakumeak zaurgarriagoak dira kimioterapiak eragindako kardiotoxizitate berantiarren aurrean ere. Horrelako efektuak deskribatu dira, adibidez, antraziklinarekin (haurtzaroko zenbait minbizi tratatzeko erabiltzen den antibiotikoa) tratatuak izan diren pertsonetan [15].

3.3. Hanturazko gaixotasunak eta erantzun immunea

Sexu-dimorfismoak infekzioen intzidentzian eta pronostikoan ere eragina dauka. Izatez, badirudi emakumeek gizonek baino berezko eta hartutako erantzun immunitario eraginkorragoak garatzen dituztela. Gainera, emakumeek erresistentzia handiagoa dute bakterioek, birusek, onddoek edo parasitoek eragindako infekzioen aurrean. Kontrara, zaurgarriagoak dira gaixotasun autoimmuneen aurrean. Gauzak horrela, gizonek sentikortasun handiagoa dute infekzioekiko jaiotzen direnetik helduarora heltzen diren arte. Horrek, halaber, azpimarratzen du sexu-dimorfismoak erantzun immunean hormona sexualek baino garrantzi handiagoa duela. Era berean, aurkitu da erantzun immunean beharrezkoak diren hainbat gene X kromosoman daudela kokatuta. Hala ere, badirudi hormona sexualak beharrezkoak direla berezko erantzun immunean parte hartzen duten zelulen (neutrofiloak, makrofagoak, zelula hiltzaile naturalak eta zelula dentritikoak) heltze eta desberdintze egokirako [16].

Giza immunoeskasiaren birusak (GIB) eragindako infekzioaren kasuan, sistema immunearen aktibazioa, adierazle ontzat jotzen da gaixotasunaren bilakaera aurreikusteko. Ikusi da emakumeetan sistema immunearen aktibazioa gizonetan baino handiagoa dela, besteak beste 1 motako interfe-

ronaren ekoizpen eta jario handiagoa gertatzen delako. Horrek birusaren erreplikazioa kontrolpean edukitzea ahalbidetzen du. Bestalde, hormona esteroideoek ere birusaren erreplikazioaren erregulazioan parte hartzen dute. Gertakari horiek denek azalduko lukete birusaren aurrean gertatzen diren sexuaren arabera erantzun desberdinen garapena [17].

Erantzun immunean gertatzen diren desberdintasun horiek hainbat hanturazko patologiatan deskribatu dira, horien artean arnas-infekzioak. Ikusi da patologia horietan erantzun immunearen garapena definitzen duten gene garrantzitsuak desberdin espresatzen direla sexuaren arabera. Esaterako, badirudi 1 interleukinaren hartzailari lotutako 1 kinasa (IRAK-1) geneak X kromosomaren inaktibaziotik ihes egiten duela. Horren ondorioz, gene horren kinasa-jarduera areagotu egiten da, eta emakumeetan gertatzen den erantzun immunea gizonetan gertatzen dena baino eraginkorragoa bihurtzen du. Era berean, zitokinen ekoizpenean parte hartzen duten zenbait toll motako hartzaila (TLR) ere gehiago espresatzen dira emakumeetan [18].

Infekziosoak ez diren hanturazko gaixotasunetan ere sexuen arteko desberdintasunak deskribatu dira. Horietako bat asma da, zeina arnasbideen hantura kronikoak eragiten baitu. Proposatu da gaixotasun horren kasuan hormona sexualek neurrigabeko 2 motako erantzun immunitarioa eragingo luketela, zitokinen ekoizpen azkar bat sortuz. Horrela, haurtzaroan mutilak neskek baino asma garatzeko probabilitate handiagoa dute, eta pubertaroko hormona sexualen ekoizpen handiagoak joera hori aldatuko luke. Izan ere, badirudi bizitzako aldi horretatik aurrera hormona sexualek babes-faktore gisa jokatzeko dutela gizonetan, eta infekzioak pairatzeko joera murriztu [19].

3.4. Gaixotasun neurologikoak

Hainbat gaixotasun neurologikotan ere sexuarekin erlazionatutako desberdintasunak deskribatu dira. Gizon eta emakumeen arteko alde horiek, gainera, ez dira garunaren anatomian eta funtzionamenduan bakarrik aurkitu, baita gaixotasunen patogenesisian, ezaugarri klinikoetan eta tratamenduarekiko erantzunean ere. Ondorengo lerroetan, Parkinson eta Alzheimer gaixotasunen kasuan egindako aurkikuntzak azalduko dira.

Parkinsona, mugimenduen asaldurak (zurruntzauna, dardarak, mugimendu mantsoak, eta abar) eragiten dituen neuroendekapenezko gaixotasun kroniko eta progresiboa da. Gaixotasun horretan, garuneko substantzia beltzeko neuronek ez dute nahikoa dopamina ekoizten. Dopamina giharren mugimenduak kontrolatzeko beharrezkoa den substantzia kimikoa denez, horren gabeziak aurrez aipatutako asaldurak eragiten ditu.

Ikusi denez, Parkinson gaixotasunak gizonei gehiago erasaten die, eta gaixotasunaren hasiera goiztiarragoa izaten da eta sintomak, berriz, gogo-

rragoak. Sexuen arteko desberdintasun hori hein handi batean estrogenoek ematen duten babesak azalduko luke. Gaixotasunaren tratamendu farmakologikoari dagokionez, gehien erabiltzen direnak dopamina bihurtzen diren botikak izaten dira (hala nola, lebodopa), dopaminaren degradazioa inhibitzen dutenekin batera. Lehenengoen kasuan, dopaminaren hartzaileak kitzikatzen dituzte dopaminak eragingo lituzkeen efektuak imitatuz (agonista dopaminergikoak). Lebodoparen kasuan ikusi denez, gizon eta emakumeek behar dituzten botika horren dosiak desberdinak dira. Horrela, emakumeetan odoleko botika-maila berdina (gizonekin alderatuta) lortzen dira dosi txikiagoak erabiliz. Izan ere, emakumeen kasuan, odol-bolumen txikiagoa edukitzeaz gain, botika mantsoago ezabatzen dute. Horretaz gain, kontuan izan behar da emakumeek botika horiek eragiten dituzten efektu ez-desiragarri gehiago pairatzen dituztela. Horren arrazoietakoa bat izan daiteke gizonen dosi berdina ematen denean odoleko botika-mailak altuegiak direla emakumeetan. Bestalde, badira efektu ez-desiragarri horietan eragiten duten faktore genetikoak ere. Esaterako, gizonetan babesa ematen duten aldaerak eragiten dituzten sexu-dimorfismoa deskribatu da zenbait genetean, hala nola dopaminaren D2 hartzailean [20].

Alzheimerreko neurona-galera esanguratsu batek eragiten duen neuroendekapenezko gaixotasuna da. Neurona galera horrek endekapen kognitiboak (memoria eta pentsamendua) eta portaeraren asaldurak eragiten ditu, eta bereziki adindunei eragiten die. Ikusi da gaixotasun horrek emakumeei gehiago eragiteaz gain (gizonekin alderatuta) pertsona horietan gaixotasunaren bilakaera azkarragoa izaten dela. Horren arrazoietakoa bat izan daiteke emakumeak gizonak baino urte gehiagoz bizi izaten direla, nahiz eta beste faktore batzuek ere zerikusia izan dezaketean. Izan ere, zenbait aldaera genetiko identifikatu dira zeinak emakumeak sentikorrago egiten dituzten gaixotasun horren aurrean. Bestalde, ikusi da gaixotasunak garunaren egituraren eragiten dituen aldaketak ere desberdinak direla sexuen artean. Horren harira, proposatu da emakumeak sentikorragoak izan daitezkeela gaixotasunaren eragileak diren faktoreen aurrean, eta horrek, berriz, garunaren egituraren gertatzen diren aldaketak azkarrago gertatzea eragingo luke pertsona horietan. Aurrekoek gain, sexuen arteko desberdintasun endokrinologikoak ere aurkitu dira, garrantzi berezia izan dezaketelarik hormona sexualak. Nahiz eta alor horretan egindako ikerketak oraindik ere urriak izan, ikusi da emakumeetan menopausian gertatzen den estrogeno ekoizpenaren murrizketa Alzheimerreko faktore eragileen artean dagoela. Azkenik, erantzun immunean eta estresarekiko erantzunean gertatzen diren sexuen arteko desberdintasunek ere eragina izango dute Alzheimer gaixotasuna pairatzeko probabilitatean [21].

4. ONDORIOAK

Gaur egun komunitate zientifikoa ahalegin handia egiten ari da personalizatutako zehaztasunezko medikuntza lortzeko, eta horretarako ezinbestekoa da patologia bakoitzaren kasuan sexuarekin lotura duten mekanismoak ondo ezagutzea. Era berean, sexuak gaixotasun baten sintomatologian, bilakaeran eta tratamenduarekiko erantzunean eragin ditzakeen desberdintasunak ulertzea ere garrantzitsua izango da aurrez aipatutako helburua lortuko bada. Horiek lortzen badira, patologia desberdinen prebentzio, diagnostiko eta tratamendu zehatz eta egokituagoak lortuko lirateke, kostu ekonomikoa handitu gabe, gainera.

Azpitarratzekoa da, ordea, alor horretan sakontzeak duen garrantzia, jakinda entsegu prekliniko ia gehienetan oraindik ere arrak diren animaliak erabiltzen direla. Hori gutxi ez, eta gizakietan egindako entsegu kliniko askotan ere ez da sexuen arteko parekotasunik betetzen. Horiek horrela, pentsa liteke «sexu itsutasun» hori desagertzen bada hurrengo urteetan sexu femeninoak diagnostiko eta tratamendu zehatz eta egokituagoak jasoko dituela.

BIBLIOGRAFIA

- [1] GEUSENS, P. and DINANT, G. 2007. «Integrating a gender dimension into osteoporosis and fracture risk research». *Gender medicine*, **4**, S147-S161.
- [2] WELLS, J.C. 2007. «Sexual dimorphism of body composition». *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, **21**, 415-430.
- [3] LOBO, M.E.A., ARAQUE, N.A.V. and FRANCO, L.F.L. 2013. «Inactivación del cromosoma X en el desarrollo embrionario mamífero». *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, **8**, 108-119.
- [4] ANGELOPOULOU, R., LAVRANOS, G. and MANOLAKOU, P. 2006. «Establishing sexual dimorphism in human». *Collegium antropologicum*, **30**, 653-658.
- [5] MAUSER-BUNSCHOTEN, E.B. and UTRECHT, H. 2009. «Portadoras de hemofilia sintomáticas. Tratamiento de la Hemofilia». *Federación Mundial de Hemofilia*, **46**, 1-20.
- [6] TUKIAINEN, T., VILLANI, A.C., YEN, A., RIVAS, M.A., MARSHALL, J.L., SATIJA, R., *et al.* 2017. «Landscape of X chromosome inactivation across human tissues». *Nature*, **550**, 244-248.
- [7] REN, J., and KELLEY, R.O. 2009. «Cardiac health in women with metabolic syndrome: clinical aspects and pathophysiology». *Obesity*, **17**, 1114-1123.
- [8] MITTENDORFER, B. 2005. «Sexual dimorphism in human lipid metabolism». *The Journal of nutrition*, **135**, 681-686.

- [9] PETERS, S.A., SINGHATEH, Y., MACKAY, D., HUXLEY, R.R. and WOODWARD, M. 2016. «Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis». *Atherosclerosis*, **248**, 123-131.
- [10] CARVAJAL, C. 2014. «Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas». *Medicina Legal de Costa Rica*, **31**, 88-94.
- [11] MEHTA, L.S., BECKIE, T.M., DEVON, H.A., GRINES, C.L., KRUMHOLZ, H.M., JOHNSON, M.N., *et al.* 2016. «Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association». *Circulation*, **133**, 916-947.
- [12] CLOCCHIATTI, A., CORA, E., ZHANG, Y. and DOTTO, G.P. 2016. «Sexual dimorphism in cancer». *Nature Reviews Cancer*, **16**, 330-339.
- [13] MAR, B.G., BULLINGER, L., BASU, E., SCHLIS, K., SILVERMAN, L.B., DÖHNER, K. and ARMSTRONG, S.A. 2012. «Sequencing histone-modifying enzymes identifies UTX mutations in acute lymphoblastic leukemia». *Leukemia*, **26**, 1881-1883.
- [14] KIDO, T., LO, R.C., LI, Y., LEE, J., TABATABAI, Z.L., NG, I.O. and LAU, Y.F. 2014. «The potential contributions of a Y-located protooncogene and its X homologue in sexual dimorphisms in hepatocellular carcinoma». *Human pathology*, **45**, 1847-1858.
- [15] ÖZDEMİR, B.C., CSAJKA, C., DOTTO, G.P. and WAGNER, A.D. 2018. «Sex differences in efficacy and toxicity of systemic treatments: an undervalued issue in the era of precision oncology». *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **36**, 2680-2683.
- [16] JAILLON, S., BERTHENET, K. and GARLANDA, C. 2019. «Sexual Dimorphism in Innate Immunity». *Clinical reviews in allergy & immunology*, **56**, 308-321.
- [17] ZIEGLER, S.M. and ALTFELD, M. 2017. «Human Immunodeficiency Virus 1 and Type I Interferons-Where Sex Makes a Difference». *Frontiers in immunology*, **8**, 1224.
- [18] CHAMEKH, M., DENY, M., ROMANO, M., LEFÈVRE, N., CORAZZA, F., DUCHATEAU, J. and CASIMIR, G. 2017. «Differential Susceptibility to Infectious Respiratory Diseases between Males and Females Linked to Sex-Specific Innate Immune Inflammatory Response». *Frontiers in immunology*, **8**, 1806.
- [19] LAFFONT, S., BLANQUART, E. and GUÉRY, J.C. 2017. «Sex Differences in Asthma: A Key Role of Androgen-Signaling in Group 2 Innate Lymphoid Cells». *Frontiers in immunology*, **8**, 1069.
- [20] MEONI, S., MACEROLLO, A. and MORO, E. 2020. «Sex differences in movement disorders». *Nature Reviews Neurology*, **16**, 84-96.
- [21] FISHER, D.W., BENNETT, D.A., and DONG, H. 2018. «Sexual dimorphism in predisposition to Alzheimer's disease». *Neurobiology of aging*, **70**, 308-324.