

Resumen en castellano de la tesis titulada: *Study of molecular bases behind sex differences in non-alcoholic fatty liver disease and multiple sclerosis through transcriptomic meta-analysis*

José Francisco Català Senent

Las diferencias de sexo en salud son uno de los mayores sesgos existentes en la medicina actual. Tradicionalmente se han usado machos como modelo en investigación y en medicina, obviando que el desarrollo, los síntomas y la respuesta frente a una patología no es necesariamente igual en ambos sexos. Afortunadamente, aunque aún queda trabajo por hacer, en las últimas décadas se han realizado grandes avances por parte de investigadores e instituciones para reducir este sesgo, con el objetivo de proporcionar un tratamiento más eficiente de las enfermedades.

En este contexto, esta tesis doctoral ha contribuido en la reducción del sesgo de sexo en medicina, estudiando las bases moleculares alteradas en función del sexo en dos enfermedades con un importante impacto en la población. Las patologías seleccionadas fueron la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) y la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés). El NAFLD comprende un abanico de alteraciones hepáticas que comienza con una acumulación de grasa en los hepatocitos (NAFL, por sus siglas en inglés) y avanza con la aparición de inflamación (NASH, por sus siglas en inglés), pudiendo desembocar en pérdida de la función hepática y cáncer. Los últimos estudios estiman una prevalencia global de la enfermedad alrededor del 30% (con una tendencia al alza), siendo mayor en hombres (40%) que en mujeres (26%). Dentro de las mujeres, se observa una prevalencia inferior en las mujeres premenopáusicas, mientras que tras la menopausia esta se iguala con la de los hombres. Esta alta prevalencia de la patología hace del NAFLD un problema mundial y la enfermedad hepática más común en los países desarrollados. Por otro lado, la MS es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central. Esta patología presenta distintas formas y estadios, pudiendo, en los casos más graves, afectar notablemente la calidad de vida de quienes la padecen. Como es habitual en las enfermedades neurodegenerativas, la MS presenta una mayor prevalencia en mujeres que en hombres, siendo principalmente diagnosticada en adultos jóvenes.

En el trabajo de NAFLD se seleccionaron 7 estudios, incluyendo 323 pacientes, de los 114 trabajos de partida. Los metaanálisis identificaron

mecanismos moleculares significativamente sobreexpresados en las mujeres premenopáusicas frente a los hombres, incluyendo procesos asociados con la regulación del ADN, la unión de vinculina, las respuestas a la interleucina-2 (IL-2), la regulación negativa de la muerte neuronal y, el transporte de iones y cationes. En los hombres, descubrimos la sobrerrepresentación de genes asociados con la regulación negativa de la interleucina-6 (IL-6) y el establecimiento de la polaridad planar implicada en el cierre del tubo neural. Las diferencias en la respuesta inmunitaria observadas entre hombres y mujeres premenopáusicas en el paso de NAFL a NASH sugieren el papel de las IL-2 e IL-6 en la progresión diferencial del NAFLD en función del sexo.

Por otro lado, en el capítulo sobre la MS se revisaron 122 publicaciones, de las cuales 9 cumplieron con los criterios definidos. Estos 9 estudios (5 de muestras de sangre y 4 de muestras de tejido cerebral) incluían un total de 474 individuos. Los metaanálisis de sangre y tejido cerebral identificaron, respectivamente, 1 y 13 genes asociados a la MS alterados de forma distinta entre hombres y mujeres. En el caso de los análisis funcionales en el cerebro se detectaron, entre otros, patrones inmunitarios asociados al sexo. En mujeres se observó una mayor afectación del entorno proinflamatorio y las respuestas inmunitarias innatas relacionadas con el linaje mieloide, mientras que las respuestas adaptativas se vieron más afectadas en los hombres.

En conjunto, los resultados de esta disertación reafirman la utilidad de la estrategia de revisión sistemática y metaanálisis como una herramienta para la reutilización de datos publicados en abierto. En este caso, la aplicación de esta metodología nos ha permitido detectar un conjunto de alteraciones moleculares afectadas de distinta forma entre mujeres y hombres, tanto en la enfermedad del hígado graso no alcohólico como en la esclerosis múltiple. Particularmente, es destacable la presencia de cambios asociados a las interleucinas 2 y 6 en ambas enfermedades, lo cual resalta el papel que el sistema inmune juega en las alteraciones asociadas al sexo. Los resultados de este trabajo abren la puerta a investigaciones más profundas que permitan trasladar estos resultados a la práctica clínica.