

结直肠癌、膀胱癌……

为何有些癌症对男性更致命

本报讯 根据小鼠和人类数据的最新研究,Y染色体可以解释为什么在某些癌症中,男性的存活可能性小于女性。

近日发表于《自然》杂志的两项研究均涉及对男性侵袭性特别强的癌症:结直肠癌和膀胱癌。其中一项研究发现,随着男性年龄增长,某些细胞中的Y染色体会自然丢失,从而增加患侵袭性膀胱癌的风险,并可能使膀胱肿瘤逃避免疫系统的监测;另一项研究则发现,老鼠体内一种特定的Y染色体基因会增加结直肠癌扩散到身体其他部位的风险。

未参与这项研究的澳大利亚悉尼乔治全球健康研究所癌症研究人员 Sue Haupt 说,综合来看,这两项研究朝着理解为什么这么多癌症对男性有“偏好”迈出了一步。“很明显,这不是生活方式能解释的。”她说,“这是遗传因素造成的。”

长期以来,生活方式一直被认为是许多非生殖性癌症在男性中比女性更常见、更具侵袭性的原因,例如,男性更容易吸烟和饮酒。但即使把这些因素考虑在内,男女之间的癌症发病率或严重程度仍存在一些差异。

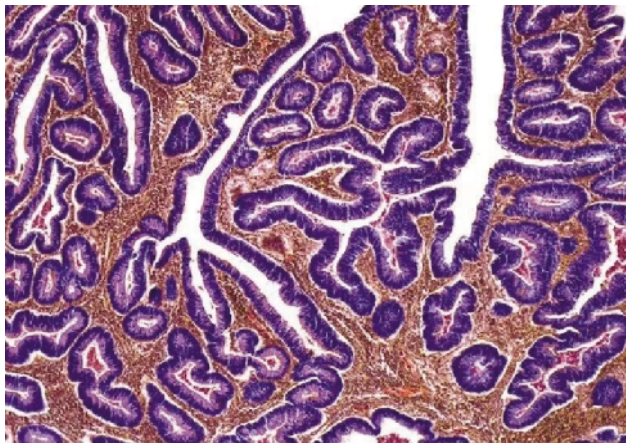
此外,研究人员还发现,男性身上常见的Y染色体在细胞分裂过程中可能会自动丢失。随着男性年龄的增长,无Y染色体的血细胞比例在增加,而后者的大量存在与心脏病、神经退行性疾病和某些癌症有关。

为进一步了解这一过程如何影响

膀胱癌——一种倾向于男性的癌症,美国西达赛奈医疗中心癌症研究员 Dan Theodorescu 和同事研究了人类膀胱癌细胞,这些细胞要么自动丢失了Y染色体,要么通过CRISPR-Cas9基因组编辑技术被移除了。

研究小组通过小鼠实验发现,这种癌细胞的攻击性比仍保留Y染色体的同类细胞更强。他们还发现,没有Y染色体的肿瘤周围免疫细胞往往功能失调。在小鼠中,一种治疗性抗体可以恢复这些免疫细胞的活性,与仍保留Y染色体的肿瘤相比,它对缺乏Y染色体的肿瘤更有效。研究小组在人类肿瘤中发现了类似趋势。未参与这项研究的瑞典乌普萨拉大学遗传学家 Jan Dumanski 说,这一发现是这项研究“最重要的信息”,因为它提出了一种更好治疗这些癌症的方法。类似的被称为检查点抑制剂的抗体,已经在临床上用于治疗一些肿瘤。

在另一项研究中,一个研究小鼠结直肠癌的团队发现,Y染色体上一个名为KDM5D的基因可能会削弱肿瘤细胞之间的联系,从而帮助这些细胞分裂并扩散至身体其他部位。当该基因被删除时,肿瘤细胞的侵袭性减弱,更容易被免



结直肠癌是几种对男性影响比女性严重的癌症之一。

图片来源: Steve Gschmeissner

疫细胞识别。论文作者之一、美国得克萨斯大学安德森癌症中心研究人员 Ronald DePinho 说,这为抗癌治疗提供了一个潜在靶点。“这是一个可用药物治疗的目标。”

Theodorescu 说,两个发现之间的对比——Y染色体在膀胱癌中的保护作用 and Y染色体基因在结直肠癌中的有害作用——强调了环境在癌症中的重要性。“不是每个肿瘤都有相同的生物学行为。”他说,研究人员需要研究Y染色体缺失对不同器官和肿瘤类型的影响。

Haupt 说,这种情况不仅取决于受影响的器官,甚至还取决于肿瘤在器官中的位置以及是否存在其他基因突变。“不能一概而论。”她说。(文乐乐)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06254-7>

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06234-x>

有些人不常生病可能与免疫恢复力有关

本报讯 美国科学家发现,免疫恢复力可能与响应感染性和炎症性疾病的能力有关。新发现或可让人们了解有些人为何能终身都保持较为健康的状态。相关研究近日发表于《自然-通讯》。

为何有些人寿命较长,对感染性和炎症性疾病更不易感?这是一个尚未得到充分理解的问题。感染性和炎症性疾病导致免疫系统变化,此外,对疾病响应的量级和质量可能因人而异。有人认为对感染性和炎症性疾病的最佳反应与预期寿命有关,但尚未得到证实。

美国得克萨斯大学圣安东尼奥健康科学中心的 Sunil Ahuja 和同事调查了一系列基于人类和动物研究的数据,以估计各种情况下的免疫恢复力。他们调查了超过4.85万人和多种动物的模型,发现有些人在暴露于不同感染性、炎症性疾病以及在衰老过程中,均能保持免疫恢复力。

在感染性或炎症性疾病中存在免疫恢复力,与寿命延长和研究涉及的一系列疾病有利健康结局有关,这些疾病包括艾滋病、有症状的流感感染、败血症和复发性皮肤癌。这项研究还发现,最佳免疫恢复力在所有年龄均可检测到,并且在女性中更常见,这可能与有利的免疫依赖性健康结局有关。

研究者认为,免疫恢复力未来可用于监测,并可能为预后及管理健康结局提供信息,包括寿命和感染反应。(冯维维)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38238-6>

基于化学蛋白质组学靶点识别的电亲和标记平台

本报讯 美国斯克里普斯研究所 Phil S. Baran 团队报道了一种基于化学蛋白质组学的靶点识别的电亲和标记平台。相关论文近日发表于《自然-化学》。

靶点确定涉及对药理学活性小分子配体的蛋白质靶点进行去卷积,这一过程对早期药物发现至关重要,但在技术上具有挑战性。光亲和标记策略已成为小分子靶点去卷积的基准,但共价蛋白捕获需要使用高能紫外光,这可能会

使下游靶点识别复杂化。因此,人们对实现化学探针的受控激活以共价标记其蛋白质靶标的替代技术有着强烈的需求。

研究人员介绍了一种电亲和标记平台,该平台利用小的氧化还原活性二氮杂环丁烷酮官能团,能够在活细胞环境中对药效团进行基于化学蛋白质组学的靶点鉴定。该平台的潜在发现是二氮杂环丁烷酮可以被电化学氧化,以揭示可

用于蛋白质共价修饰的反应性中间体。该项工作证明了电化学平台是一种用于药物靶点识别的功能工具。配体被其靶蛋白共价捕获对于药物靶点鉴定是重要的。现在,电化学活性弹头二氮杂环丁烷酮可以在化学蛋白质组学平台中用于配体靶蛋白的电亲和标记,以在活细胞中提供靶配体鉴定。(柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41557-023-01240-y>