

# 雄激素在性别差异中“身兼数职”

● 本报见习记者 江庆龄

性别差异广泛存在于人类的发育、衰老和疾病发生过程中,其中雄激素水平的高低是导致性别差异的重要因素之一。因此,解析雄激素调控性别差异的分子和细胞机理具有重要科学意义。

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(以下简称分子细胞卓越中心)研究员高栋与北京大学生物医学前沿创新中心教授白凡、分子细胞卓越中心研究员陈洛南、深圳湾实验室研究员于晨合作,系统解析了雄激素在性别差异中扮演的具体角色,对于理解性别差异性疾病的发生发展机制以及开发性别特异的新型诊疗策略具有重要意义。相关研究近日发表于《自然》。

## 性别差异隐藏在激素中

“为什么女性往往比男性发育得早,而男性的抗衰老能力比女性差?为什么女性阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发病率更高,而男性非生殖系统癌症发病率更高?”中国科学院院士李劲松表示,解答这些科学问题具有重要的理论和实践价值。

性别差异是人类和其他哺乳动物的显著特征之一,在疾病发生过程中也存在性别差异。在非生殖系统的癌症中,男性和女性的发病率比例约为2:1,在膀胱癌、食道癌和喉癌等一些

癌症中该比例接近甚至高于4:1,且绝大多数癌症在男性中往往预后更差。与癌症相反,自身免疫性疾病则高发于成年女性,其患者中女性比例高达80%。

“除了特有器官相关的疾病,在一些男女共有的组织器官里,患病风险也男女不一,表明治疗手段需要进行一定的修正。”中国科学院院士张永莲指出,“患病风险差异肯定与性激素有关,过去我们往往聚焦于性激素在特定器官及其生理病理过程中的作用机制研究,缺乏对机体整体动态调控的了解。”

## “身兼数职”的雄激素

雄激素到底隐藏着哪些性别秘密?

高栋介绍,研究团队通过去除雌性小鼠的雄激素和对雌性小鼠添加雄激素,基于小鼠17个不同的组织器官,利用单细胞转录组测序技术,结合多种功能机制实验,从不同角度对上述问题进行了全面解析。结果发现,雄激素在不同层面扮演着不同角色。

在器官水平上,雄激素就像营养师,能够为不同器官瘦身或者增重。

在细胞水平上,雄激素就像建筑师,通过改变细胞组成调控器官构造。“如雄激素在多个器官中都能抑制II型固有免疫淋巴细胞(ILC2细胞)的数量,而ILC2细胞具有调控炎症反应

的功能。这为了解性别差异性炎症疾病的发病机制打下了理论基础。”高栋补充说。

在分子水平上,雄激素就像音乐指

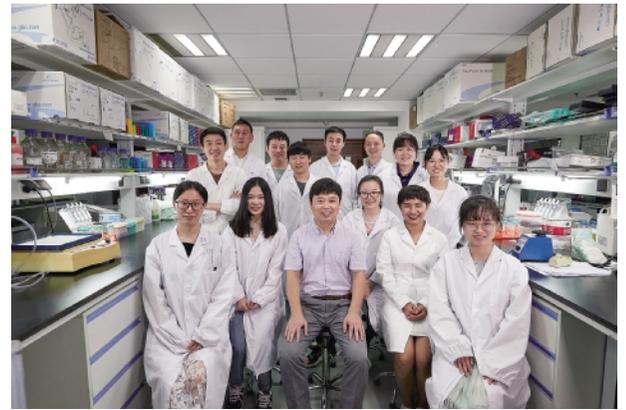
挥家协调不同乐器演奏一样,协调不同性别差异基因的表达。这些基因有望成为性别差异性疾病的分子标志物和治疗靶点。

同时,雄激素有一个“助手”——主要组织相容性复合体(MHC)。在疾病关联分析中,高栋等人发现,性别差异性疾病的潜在致病基因富集于MHC分子所参与的抗原递呈信号通路中。该信号通路是获得性免疫的重要环节,而雄激素在多种器官和细胞类型中均可显著调控MHC分子的表达水平。

“这项研究系统性解析了雄激素调控性别差异的生物学机制,为靶向雄激素信号通路治疗性别差异性疾病提供了重要理论依据。”高栋说。

## 迈向个性化、精准治疗时代

近几十年来,随着生命科学和医学的快速发展,人们对健康的理解和期待也发生了变化,精准医学应运而生。人们希望根据个体独有的情况,制定更准确的预防和治疗策略。



高栋研究团队。

受访者供图

“在我国人口老龄化加剧的背景下,解析雄激素在人类发育、衰老和疾病进展中的具体调控机制,探索靶向雄激素治疗性别差异性疾病的应用前景,并基于此开发个性化疾病治疗方案,在缓解我国医疗压力与提升公民生活质量方面具有重要的现实意义。”李劲松表示。

“这项研究为深入理解雄激素在性别差异中的调控作用及临床推进精准医学提供了重要的分子和细胞基础,同时为性别偏倚疾病的精准治疗提供了新思路。”张永莲期待,在此项研究的基础上,研究团队能够进一步揭示雄激素在性别偏倚疾病中的具体作用机制,并通过寻找雄激素介导的疾病靶点提供更加有效的疾病诊疗新策略。此外,如何将这一研究成果转化为临床应用也十分重要。这要求研究人员在更大规模的人群中开展验证,并综合考虑人种、年龄、环境等多种潜在影响因素。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07291-6>

# 牛磺酸缺乏是肿瘤免疫逃逸和耐药复发重要原因

**本报讯** 消化系肿瘤整合防治国家重点实验室、空军军医大学西京医院樊代明院士团队深入解析患者药物治疗前后的肿瘤免疫微环境,发现牛磺酸缺乏是导致肿瘤免疫逃逸和耐药复发的重要原因,揭示了化疗和免疫治疗“双重耐药”的新机制。相关研究成果近日在线发表于《细胞》。

胃癌是我国高发的恶性肿瘤,尽管化疗、分子靶向治疗以及近年来出现的免疫治疗有效延长了胃癌患者生存时间,但耐药药依然是胃癌治疗面临的重大挑战。由于

胃癌耐药的分子机理尚不完全清楚,临床仍然缺乏有效的预防和干预手段。

为此,研究团队深入解析了胃癌患者药物治疗前后的肿瘤微环境,率先发现牛磺酸转运体SLC6A6在胃癌耐药组织中高表达是患者预后的独立危险因素,可作为预判胃癌耐药和疾病进展的新标志物。研究团队揭示了一条由胃癌细胞通过SLC6A6竞争性摄取牛磺酸,诱发CD8<sup>+</sup>T细胞内质网应激促进ATF4转录的新途径;阐明了牛磺酸缺乏状态下,CD8<sup>+</sup>T细胞中ATF4介导免

疫检查点表达和耗竭失能的新机制。

此外,该研究首次报道了牛磺酸“促进免疫缺陷鼠肿瘤生长,抑制免疫健全鼠肿瘤生长”的现象,发现补充牛磺酸能够特异性增加肿瘤浸润CD8<sup>+</sup>T细胞的数量和抗肿瘤细胞因子的分泌,并提出了牛磺酸不直接抑制肿瘤细胞,其抑癌作用取决于对CD8<sup>+</sup>T细胞的影响的新观点。研究人员还发现了胃癌细胞中由化疗药引发SLC6A6升高的调控轴,为“免疫治疗在多线化疗后疗效降低”的临床现象提供了确

切的机制解释,并为化疗和免疫治疗耐药提供了新的干预靶点。

团队发现,牛磺酸与化疗或免疫治疗药物联用能协同发挥抗肿瘤效果,目前已在空军军医大学国家消化系统疾病临床研究中心发起了针对局部晚期胃癌患者和新辅助治疗胃癌患者的两项随机对照临床研究。初步结果显示,牛磺酸联合化疗的干预策略具有良好的临床应用前景。(严涛)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.011>