

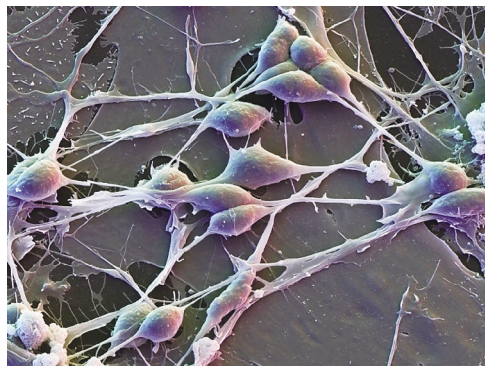
## 脑细胞基因活性男女有别

**本报讯** 一项近日发表于《科学》的研究,通过分析 100 多万个脑细胞,发现男性和女性的大脑基因活性模式存在差异。此外,研究团队还在男性和女性的多个脑区中,发现有 100 多个基因的表达存在一致差异。

这项研究以人的性染色体组合来定义性别,有助于解释为何男性和女性患精神分裂症和阿尔茨海默病等脑病的风险存在差异。

“这些基因表达特征为理解男性和女性的大脑在不同激素环境下的功能差异,提供了分子层面的切入点。”美国冷泉港实验室的 Jessica Tollkuhn 表示,“了解疾病易感性的性别差异,可能带来更有效的治疗方法,造福所有人。”

此前的研究表明,个体患各种神经系统疾病的风险存在性别差异。例如,精神分裂症、注意缺陷与多动障碍和帕金森病在男性(性染色体为 XY)中更为常见。相比之下,阿尔茨海默病以



研究人员发现皮质神经元和其他脑细胞的基因活动存在性别差异。图片来源:David Scharf

及抑郁和焦虑等情绪障碍在女性(性染色体为 XX)中更为常见。

“这背后的原因一直是一个核心问题。”Tollkuhn 说,大脑中的性别差异往往极其细微,大部分脑区在日常功能中并没有表现出性别差异。

论文作者、美国国家精神卫生研究所的 Alex DeCasien 表示,男性和女性脑细胞在基因表达分子层面上的差异可能会“调节疾病变异的影响”。

为了探究这一点,DeCasien 和同事研究了 30 个人大脑皮层 6 个区域的细胞,识别出约 68 万个兴奋性神经元、29 万个抑制性神经元以及 27 万个神经胶质细胞和其他细胞。

在对 4300 多个基因的分析中,研究团队发现,由性别导致的脑细胞基因表达差异不到 1%。“这一发现与我们已知的人类变异情况相符,即同一性别的差异远大于不同性别的差异。”美国埃默里大学的 Donna Maney 说。

但研究还发现有 3382 个基因至少在一个脑区的表达存在性别差异,其中 133 个基因在所有细胞类型和所有研究区域的平均表达水平都存在一致的性别差异。“这在很大程度上正是性的分子效应的基础。”论文作者、美国国家精神卫生研究所的 Armin Raznahan 说。此外,该研究发现的大多数基因并

不在性染色体上,但其中许多基因可被雌激素和睾酮等性激素激活。

Maney 表示,当前的研究“只是提供了某一时刻基因表达的快照”。但实际上,基因表达会受到各种环境和健康因素的影响。

从青春期开始,两性大脑的差异开始变得更加明显。Maney 补充道:“鉴于大脑具有非凡的可塑性,即使基因表达存在很大的性别差异,也不能简单归因于仅由染色体和激素驱动的先天发育程序。”

“人类性别和性征是紧密交织在一起的,而且这种关系会随着年龄的增长而越发复杂。”Raznahan 说,目前的研究还不能明确区分是性征还是性别环境效应作为主要因素导致了相关基因的表达差异。因此,还需要在不同人群中开展进一步研究来证实这些发现。(徐锐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.aea9063>

## 新型艾滋病预防药物有望使全球 300 万人获益

**本报讯** 一针即可在 6 个月内预防艾滋病病毒(HIV)的突破性药物,将在未来 3 年内惠及资金短缺国家的 300 万人,这一数字较此前的承诺增加了 50%。

据《科学》报道,美国国务院与全球抗击艾滋病、结核病和疟疾基金(以下简称全球基金)近日宣布,计划快速扩大美国吉利德科学公司研发的药物——来那卡帕韦在 HIV 易感人群中的使用规模。这是一种暴露前预防药物(PrEP),可提前阻断 HIV 感染。双方还将扩大有资格获得该药物的国家范围。

“2024 年 11 月,我们还认为 200 万人是一个不错的起始数字,但目前的实践经验表明,若要最大发挥这款药物的作用,必须扩大规模,而且要更快推进。”全球基金执行董事 Peter Sands 在一场专题研讨会上表示。

来那卡帕韦在临床试验中实现了近 100% 的 HIV 保护率,获评《科

学》杂志“2024 年度突破”,之后迅速获得全球多国监管机构批准,其中包括美国食品和药品管理局。

早在获批之前,吉利德就已宣布,允许 6 家仿制药厂商为 120 个低收入国家生产仿制药物;同时承诺在它们能够扩大生产规模前,以零利润向全球基金供药。Sands 表示,预计仿制药厂商将在 2027 年年中开始供药。

Sands 介绍,截至目前,全球基金已向 9 个非洲国家提供了可供 13.5 万人使用的来那卡帕韦针剂,其中 6 国已开始接种。全球基金计划在今年年底,再向 15 个国家提供支持,包括泰国、印度尼西亚、洪都拉斯、格鲁吉亚、菲律宾和乌克兰。

“推广来那卡帕韦这类具有颠覆性的药物时,总会面临‘普惠少量’还是‘重点集中’的权衡。”Sands 说,“我们审慎决定,优先投向能产生最大影响的地区。”

HIV 防治人士强烈批评吉利德

将多个中等收入国家排除在仿制药采购范围之外,其中包括参与该药临床试验的巴西。独立国际救援组织“无国界医生”则称,吉利德拒绝向其医疗项目供药,而这些项目多处于人道主义紧急地区。

美国智库“战略与国际研究中心”的 Katherine Bliss 指出,令人担忧的是,美国与全球基金的合作过于侧重向孕妇和哺乳期人群提供防护,却未惠及其他高危群体。

吉利德首席执行官 Daniel O’Day 在研讨会上表示,希望药物初期的推广能提振全球需求。“我们清楚,要进入数百个国家、惠及数千万人,必须依靠可持续、大规模的仿制药供应。”

来那卡帕韦每年两针的注射方式更隐蔽、简便。“一旦仿制药全面投产,来那卡帕韦的成本效益很可能优于口服 PrEP,这意义重大。”美国国务院高级官员 Jeremy Lewin 在研讨会上说。(王方)

**本报讯** 荷兰乌得勒支大学的 Jan H. Veldink 小组通过大规模外显子组分析揭示了肌萎缩性侧索硬化症(ALS)中新的罕见变异。相关论文近日发表于《自然-遗传学》。

ALS 是一种遗传性疾病,具有低至中等外显率的罕见变异被认为是遗传风险的主要因素。研究人员协调并分析了来自 22 个队列的外显子组数据,在发现阶段和重复验证阶段共纳入 17919 名 ALS 患者和 200703 名对照组成员,通过罕见变异分析发现了几个新的风险基因。

研究人员还对 ARPP21、DNAJC7 和 CFAP410 等先前证据有限的基因进行了强有力的独立验证。在 ARPP21 中,他们发现了一种新的高效变异(p.P747L),并证实 p.P563L 是一种与 ALS 相关的变异。除了新的发现外,他们的分析在很大程度上概括了 ALS 的已知遗传结构,在超过 20% 的病例中确定了风险变异,并支持累积的寡基因风险模型。(柯讯)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41588-026-02535-9>

研究揭示肌萎缩性侧索硬化症新的罕见变异