
研究发现中性粒细胞衰老影响肿瘤性别差异新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32749.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现中性粒细胞衰老影响肿瘤性别差异新机制

中国科学院上海营养与健康研究所研究员肖意传和秦骏，联合深圳先进技术研究院研究员刘陈立等，利用多组学技术结合动物模型，揭示了受肠道菌群影响的中性粒细胞衰老在调控实体肿瘤性别二态性中的关键作用。

临床统计数据表明，几乎所有的非生殖系统肿瘤均存在性别二态性，主要表现为男性的肿瘤发病率和致死率高于女性。尽管性激素、性染色体及相关基因的差异被认为是潜在原因，但决定肿瘤性别差异的免疫学机制尚不清楚。肿瘤微环境中浸润的不同类型的免疫细胞，对肿瘤免疫的调控以及肿瘤的发生发展至关重要。其中，浸润的中性粒细胞在肿瘤免疫的调控中展现出促癌或抑癌的双重作用，而它们的功能异质性是否在肿瘤性别差异中发挥功能亦不明确。

该研究利用单细胞测序技术，剖析了雌雄膀胱癌肿瘤小鼠的肿瘤浸润免疫细胞，发现了中性粒细胞在肿瘤中的浸润存在显著的性别差异，并鉴定到一群与年龄相关的衰老样中性粒细胞亚群。相比于非衰老中性粒细胞，衰老样中性粒细胞亚群展现出更强的免疫抑制能力。衰老样中性粒细胞亚群在雄性的肿瘤微环境中富集，导致雄性肿瘤微环境中抗肿瘤免疫低下。基于该衰老样中性粒细胞亚群的特征性基因表达谱，研究人员将其命名为Retnlg⁺Lcn2⁺ senescence-like neutrophils (RLSNs)。基于TCGA数据集的分析显示，膀胱癌患者中RLSNs的存在与患者较差的总生存期相关。研究显示，若利用Retnlg-DTR系统特异性去除RLSNs，雌雄小鼠肿瘤生长的差异便会消失，提示中性粒细胞的衰老影响肿瘤的性别二态性。

进一步，基于先前成果提示中性粒细胞衰老由肠道微生物群调节，研究发现雌性小鼠肠道中一种名为Alistipes shahii的肠道菌（A.

shahii

）增多，且该菌相关的代谢产物鲁拉西酮的水平在雌性小鼠中更高。鲁拉西酮可直接靶向RLSNs中的标志性蛋白即LCN2。LC

N2是铁螯合蛋白，能够释放细胞内Fe²⁺

，促进RLSNs的铁死亡，清除雌性肿瘤中富集的RLSNs。而雄性因缺乏A.

shahii

和鲁拉西酮，导致RLSNs的铁死亡被抑制，并积累在雄性肿瘤微环境中以抑制抗肿瘤免疫。同时，雄性体内积累的RLSNs分泌LCN2蛋白以清除对铁敏感的A. shahii，进一步抑制体内A.

shahii含量。

上述研究揭示了肠道菌A.

shahii

相关的代谢产物鲁拉西酮通过靶向LCN2来调控RLSNs铁死亡，进而调节肿瘤的性别二态性的新机制，为男性和女性膀胱癌患者制定差异性治疗策略奠定了理论基础并提出了分子靶标。

4月11日，相关研究成果以Microbiota-shaped neutrophil senescence regulates sexual dimorphism in bladder cancer为题，发表在《自然-免疫学》（Nature Immunology）上。研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委员会、中国科学院的支持。

[论文链接](#)

中性粒细胞衰老调节肿瘤性别二态性模式图

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发