

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-24-35



# Молекулярные механизмы полового диморфизма в канцерогенезе

Г.А. Белицкий<sup>1</sup>, К.И. Кирсанов<sup>1,2</sup>, Е.А. Лесовая<sup>1,3</sup>, В.П. Максимова<sup>1</sup>, Л.В. Кривошеева<sup>1</sup>, М.Г. Якубовская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9

**Контакты:** Марианна Геннадиевна Якубовская [mgyakubovskaya@mail.ru](mailto:mgyakubovskaya@mail.ru)

Заболеваемость злокачественными новообразованиями нерепродуктивных органов, как карциномами, так и саркомами, и смертность от них у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин. В основе этого лежат генетические различия, на которые накладываются закономерности эпигенетической регуляции экспрессии генов половых хромосом, определяющие половые различия в процессах дифференцировки тканей и гормонального статуса организма. По сравнению с Y-хромосомой на X-хромосоме млекопитающих находится в несколько десятков раз больше генов, кодирующих основные регуляторы пролиферации, метаболизма, иммунитета и ингибирования опухолевого роста, а также X-сцепленных микроРНК, влияющих на транскрипционные факторы и перекрестную регуляцию другими некодирующими РНК. В результате образуется профиль экспрессии генов по женскому и мужскому типам, обуславливающий фенотипические различия. Этот факт наряду с тем, что в женских клетках в некоторых важнейших генах второй инактивированной X-хромосомы происходит снятие эпигенетической репрессии и, соответственно, удвоение уровня экспрессии, может в значительной степени объяснить «половое неравенство» в канцерогенезе. Существенный вклад в это различие вносят влияние половых гормонов и неравенство в выраженности противоопухолевого иммунитета. Детальное исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе полового диморфизма в канцерогенезе, будет существенным вкладом в фундаментальную онкологию, практику диагностики, прогноза и персонализированного лечения злокачественных новообразований с учетом особенностей их течения у мужчин и женщин. Особенно актуальны такие исследования в отношении недостаточно изученных сарком мягких тканей, соотношение частоты возникновения которых у мужчин и женщин сильно варьирует в зависимости от гистологического подтипа опухоли.

**Ключевые слова:** канцерогенез, половой диморфизм, X-хромосома, Y-хромосома, микроРНК, половые гормоны, противоопухолевый иммунитет

**Для цитирования:** Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А. и др. Молекулярные механизмы полового диморфизма в канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(3):24–35. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-24-35

## Sexual dimorphism in cancer

G.A. Belitsky<sup>1</sup>, K.I. Kirsanov<sup>1,2</sup>, E.A. Lesovaya<sup>1,3</sup>, V.P. Maksimova<sup>1</sup>, L.V. Krivosheeva<sup>1</sup>, M.G. Yakubovskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'naya St., Ryazan 390026, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Marianna Gennadiyevna Yakubovskaya [mgyakubovskaya@mail.ru](mailto:mgyakubovskaya@mail.ru)

The incidence and mortality of malignant neoplasms of non-reproductive organs both carcinomas and sarcomas in men is one and a half times higher than in women. This is based on genetic differences, which are superimposed by patterns of epigenetic regulation of the expression of sex chromosome genes that determine sex differences in the processes of tissue differentiation, which, in turn, mediates the formation of the hormonal status of the body. Compared to the Y chromosome, the mammalian X chromosome contains several dozen times more genes encoding major regulators of proliferation, metabolism, immunity, and tumor growth inhibitors, as well as X-linked microRNAs affecting transcription factors and cross-regulation by other non-coding RNAs. This results in a female or male gene expression profile that accounts for phenotypic differences. This peculiarity, along with the fact that in female cells on the second inactivated

X chromosome epigenetic repression of the most important genes is reversed and, accordingly, their expression level is doubled, may largely explain the sex disparity in carcinogenesis. The influence of sex hormones and disparity in the expression of antitumor immunity contribute significantly to this difference. A detailed study of the mechanisms underlying sex dimorphism in carcinogenesis will be an essential contribution to fundamental oncology and to the practice of diagnosis, prognosis and personalized treatment of malignancies with regard to their gender-specific course. These studies are especially relevant in relation to insufficiently studied soft tissue sarcomas, the ratio of the frequencies of which in men and women varies greatly depending on the histological subtype of the tumor.

**Keywords:** carcinogenesis, sexual dimorphism, X chromosome, Y chromosome, microRNA, sex hormones, antitumor immunity

**For citation:** Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A. et al. Sexual dimorphism in cancer. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2023;10(3):24–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-24-35

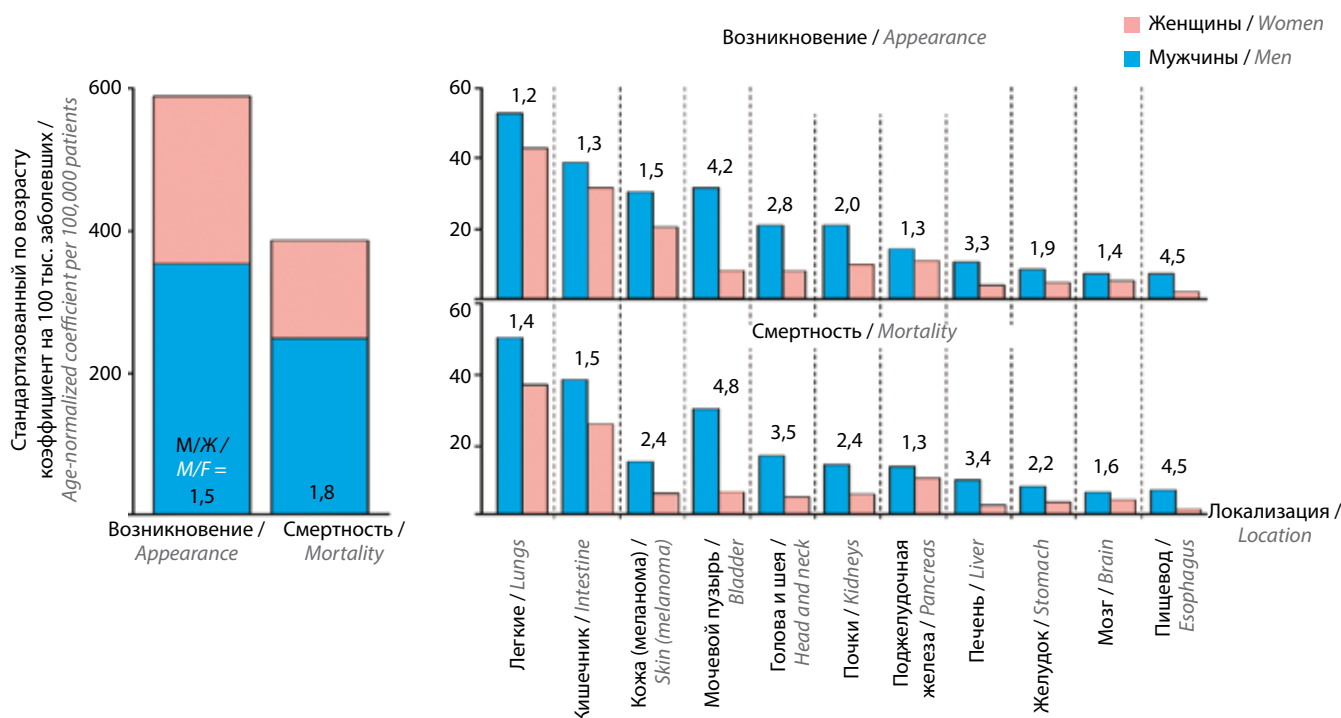
## ВВЕДЕНИЕ

С эволюционной точки зрения половой диморфизм в патологии можно рассматривать как подмножество более общего явления количественной разницы в таких всеобъемлющих фенотипических проявлениях, как старение и продолжительность жизни. Половые различия наблюдаются при многих заболеваниях человека. Помимо злокачественных новообразований (ЗНО) и аутоиммунных заболеваний к ним относятся психические расстройства, эндокринные, сердечно-сосудистые и другие патологии. Кроме того, мужчины и женщины по-разному переносят действие токсических соединений и даже последствия вакцинации.

Обобщенные данные мировой статистики свидетельствуют о том, что мужчины по сравнению с жен-

щинами в 1,5 раза чаще заболевают ЗНО органов, не относящихся к половой сфере, и почти в 2 раза чаще умирают от них [1–3]. Эти различия наиболее резко выражены в отношении опухолей пищевода, печени, головы и шеи и мочевого пузыря (рис. 1).

Тенденция к более частой заболеваемости ЗНО у мужчин не связана ни с этнической принадлежностью, ни с другими параметрами, поскольку она сохраняется и после стандартизации по всем известным факторам риска. Данная тенденция характерна также для большинства ЗНО детского возраста, когда нет профессиональных рисков и вредных привычек [4]. Исключениями является рак щитовидной железы, желчного пузыря и ануса, который чаще возникает у женщин. При этом, однако, у мужчин рак щитовидной



**Рис. 1.** Сравнение частоты возникновения опухолей непродуктивных органов на 100 тыс. случаев у мужчин и женщин: а – заболеваемость и смертность от рака всех непродуктивных органов с поправкой на возраст на 100 тыс. заболевших; б – скорректированные по возрасту показатели заболеваемости и смертности для опухолей различной локализации [1]. М – мужчины; Ж – женщины

**Fig. 1.** Comparative incidence of tumors of non-reproductive organs per 100,000 cases in men and women: а – age-adjusted cancer morbidity and mortality per 100,000 cases for all non-reproductive organs; б – age-adjusted morbidity and mortality rates for tumors of different localization [1]. М – men; W – women

железы протекает более злокачественно и чаще возникает метастазирование [5].

Опухоли соединительной ткани также значительно чаще поражают мужчин. В США среди 4253 пациентов со всеми гистологическими формами мягкотканых сарком головы и шеи, зарегистрированных в 2000–2018 гг., мужчин было в 5 раз больше, чем женщин. При этом выраженность полового диморфизма различалась в зависимости от гистологических подтипов заболевания. Злокачественные фиброзные гистиоцитомы возникали у мужчин чаще в 4,7 раза, лейомиосаркомы — в 3,7 раза, ангиосаркомы — в 2 раза, а дерматофибросаркомы столь же часто [6, 7].

В то же время существует одна из разновидностей мягкотканых сарком, которая поражает почти исключительно женщин. Эти опухоли развиваются в случае герминального синдрома DICER1, при котором инактивирован один из аллелей гена эндорибонуклеазы, расщепляющей молекулы-предшественники до зрелых микроРНК, которые затем гибридизируются с целевыми матричными РНК (мРНК), что приводит к посттранскрипционному нокдауну ряда генов, в том числе онкосупрессоров. Это предрасполагает к канцерогенезу по аутосомно-доминантному механизму. Поражаются преимущественно женщины в возрасте до 30 лет. Саркомы у таких больных локализуются в основном в области гениталий, которые развиваются из мюллерова протока, регрессирующего у мужчин вскоре после его образования под влиянием антимюллерова гормона, вырабатываемого клетками Сертоли семенников [8–10]. Отмечено также, что у женщин чаще развиваются дефицитные по сукцинатдегидрогеназе саркомы желудка [11].

Данные экспериментальных исследований подтверждают универсальный характер полового диморфизма в канцерогенезе. При изучении 278 химических канцерогенов в хроническом опыте на грызунах в рамках Национальной токсикологической программы США (National Toxicology Program, NTP) было показано, что канцерогенный эффект изученных соединений у самцов в среднем в 1,69 раза выше, чем у самок ( $p < 0,001$ ). При этом выраженные половые различия в действии этих канцерогенов проявили 72 % проанализированных соединений. Помимо этого, в органах, не относящихся к половой сфере, 68 соединений вызвали опухоли только у самцов и не были канцерогенны для самок. Обратная зависимость обнаружена при действии 19 других канцерогенов [12].

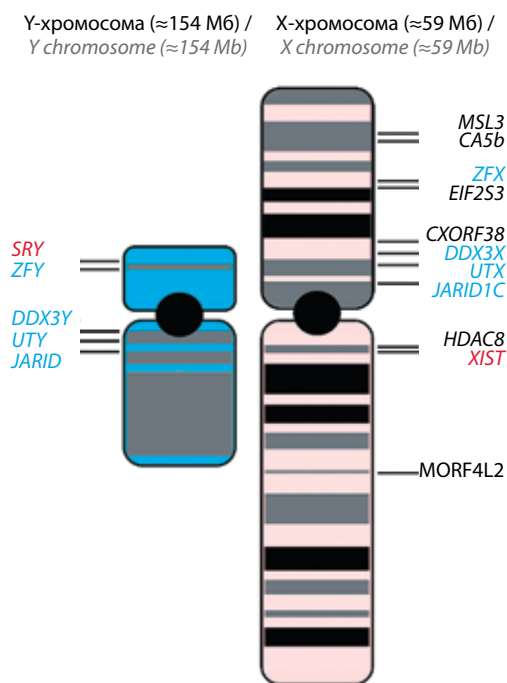
В условиях растущего загрязнения биосферы эндокринными дизрапторами в комбинации с канцерогенными ксенобиотиками изучение роли половых факторов в канцерогенезе становится актуальным, поскольку она может быть одной из важных составляющих в комплексе событий, обуславливающих рост заболеваемости ЗНО в глобальном масштабе. Кроме того, понимание механизмов, лежащих в основе полового диморфизма в патогенезе злокачественного

роста, существенно и для персонального подхода к профилактике и терапии онкологических заболеваний у женщин и мужчин [13].

### ХРОМОСОМНЫЙ ФАКТОР ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА

Как известно, количество генов половых хромосом различается у мужских и женских особей, поскольку женские наследуют по одной X-хромосоме от обоих родителей, а мужские — одну X-хромосому матери и Y-хромосому отца, которая почти в 3 раза меньше X-хромосомы (59 Мб против 154 Мб). При этом X-хромосома содержит, по разным данным, более 800–1000 генов, а Y-хромосома — около 90, которые кодируют не более 78 белков [14–16] (рис. 2).

В течение жизни у особей женского пола полностью экспрессируется только одна из X-хромосом. Другая превращается в X-неактивный транскрипт (XCI) в результате эпигенетического сайленсинга, включающего метилирование ДНК и уплотнение хроматина с помощью длинной некодирующей РНК (lncRNA) гена *Xist*, который локализован на инактивируемой X-хромосоме. В механизме этой инактивации (XI) существенную роль играют триметилирование гистонов H3K27 и сдвиг времени репликации относительно остальной части ядра [15–18].



**Рис. 2.** Относительный размер хромосом X и Y человека. Гены, экспрессирующиеся только в клетках женских или мужских особей, обозначены красным цветом; гены, избегающие XCI и имеющие гомологи на Y-хромосоме, — синим, гены, избегающие XCI, но не имеющие очевидного Y-гомолога, — черным (адаптировано из [16])

Fig. 2. Relative size of human X and Y chromosomes. Genes expressed only in female or male cells are shown in red, genes that avoid XCI and have homologues on the Y chromosome — blue, genes that avoid XCI but do not have an obvious Y homologue are shown in black (adapted from [16])

**Таблица 1.** Локализованные на X-хромосоме кодирующие последовательности микроРНК, для которых была показана ассоциация с канцерогенезом (Канцер) и/или с регуляцией иммунитета (Иммун) [15, 16]

**Table 1.** MicroRNA coding sequences localized on the X chromosome for which an association with carcinogenesis (Cancer) and/or immunity regulation (Immun) has been shown [15, 16]

Локус на X-хромосоме X chromosome locus	МикроРНК MicroRNA	Канцер Cancer	Иммун Immune	Примечание Comment
p11.3	Hsa-MiR-221	+	+	—
	Hsa-MiR-222	+	+	
p11.23	Hsa-MiR-532	+	—	Локализованы во внутригенной области <i>CLCN5</i> (ген, кодирующий белок потенциалзависимого хлоридного канала) Located in the <i>CLCN5</i> intragene part (gene coding voltage-gated chloride channel)
	Hsa-MiR-188	+	—	
	Hsa-MiR-502	+	—	
p11.23	Hsa-MiR-98	+	+	Локализованы во внутригенной области <i>HUWE1</i> (ген, кодирующий фермент убиквитинлигазу) Located in the <i>HUWE1</i> intragene part (gene coding ubiquitin ligase enzyme)
	Hsa-Let-7f-2	+	—	
q12	Hsa-MiR-223	+	—	—
q13.1	Hsa-MiR-421	+	—	Локализованы внутри области длинной некодирующей РНК FTX, которая является компонентом центра инактивации X-хромосомы Located inside long RNA non-coding fragment FTX which is a component of X-inactivation center
	Hsa-MiR-374a	+	—	
q26.2	Hsa-MiR-363	—	+	—
	Hsa-MiR-19b-2	+	+	
	Hsa-MiR-20b	+	+	
	Hsa-MiR-18b	+	+	
	Hsa-MiR-106a	+	+	
q26.3	Hsa-MiR-503	+	+	—
	Hsa-MiR-424	—	+	
q27.3	Hsa-MiR-513a	—	+	—
	Hsa-MiR-513b	—	+	
	Hsa-MiR-513c	—	+	
q28	Hsa-MiR-224	+	—	Локализована во внутригенной области <i>GABRE</i> (ген, кодирующий субъединицу эпсилон рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа A) Located in the <i>GABRE</i> intragene part (gene coding epsilon subunit of the gamma-aminobutyric acid type A receptor)
	Hsa-MiR-105-1	—	+	Локализована во внутригенной области <i>GABRA3</i> (ген, кодирующий субъединицу альфа рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа A) Located in the <i>GABRA3</i> intragene part (gene coding alpha subunit of the gamma-aminobutyric acid type A receptor)

РНК *Xist*, относящаяся к длинным некодирующим РНК и осуществляющая дозовую компенсацию генов, является мощным антиканцерогенным фактором. Ее нокаут в стволовых клетках кроветворного ростка вызывает у мышей развитие миелодиспластического синдрома со 100 % пенетрантностью, а также миелолейкоз и гистиоцитарную саркому [19]. У человека анеуплоидия X-хромосомы также ассоциируется

с канцерогенезом. У женщин в клетках рака молочной железы и яичников часто наблюдается утрата конденсированной X-хромосомы (тельце Барра) или ее дублирование, а у мужчин с генотипом XXУ риск развития рака молочной железы и герминогенных опухолей яичек повышен в 20–50 раз [20–24].

Несмотря на процесс дозовой компенсации, женские клетки имеют значительное преимущество перед

мужскими, поскольку помимо полного комплекта работающих генов на активной X-хромосоме часть генов инактивированной X-хромосомы преодолевает эпигенетическую репрессию. Эти так называемые «гены-беглецы» удваивают число активных генов, экспрессируемых с обеих X-хромосом [25, 26].

Среди «генов-беглецов» находятся гены эпигенетических модификаторов KDM5C и KDM6A (UTX), которые модифицируют остатки лизина гистона H3, изменяя структуру хроматина и транскрипцию генов. Содержание этих ферментов у женщин гораздо выше, чем у мужчин, поскольку их паралоги на Y-хромосоме KDM5D и UTY мало активны [25–29].

В связи с этим последствия инактивирующих мутаций в генах *ATRX*, *CNKS2*, *DDX3X*, *KDM5C*, *KDM6A* и *MAGE3* чаще проявляются в опухолях мужчин, поскольку у женщин эти гены экспрессируются биаллельно и в случае мутации любого из них на активной X-хромосоме копия с XCI компенсирует утрату. Кроме того, в Y-хромосоме млекопитающих почти в 5 раз повышен риск мутирования. Во-первых, это связано с тем, что сперматозоиды, через которые она передается, образуются в ряду делений клеток-предшественников, и каждое из этих делений несет возможность появления новой мутации, а во-вторых, с тем, что сперматозоиды находятся в семенниках в кислой среде, стимулирующей мутагенез [30].

Половой диморфизм в канцерогенезе может быть связан и с тем, что, по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx, релиз v8), 37 % всех генов экспрессируются в зависимости от пола хотя бы в одной ткани, что обуславливает фенотипические различия. Например, у мужчин в отличие от женщин в эпителии молочных желез экспрессируются гены, которые, по предварительным данным, подавляют лактацию [31].

Экстремальное снижение экспрессии генов Y-хромосомы (EDY) или их мозаичная утрата (LOY), происходящие у пожилых мужчин, указывают на повышенный риск ряда заболеваний, в том числе онкологических [32, 33].

Инактивирующие мутации гена *UTX*, который кодирует гистоновую H3K27-специфическую деметилазу, также часто встречаются у мужчин в клетках рака почки, плоскоклеточного рака пищевода, медуллобластомы IV желудочка и других опухолей. Предполагается, что это может быть одной из причин, по которой детская форма острого Т-клеточного лимфолейкоза (Т-ALL) чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Среди других генов белков гистон-деацетилазного комплекса в опухолях у мужчин обнаруживаются мутации *DDX3X*, АТФ-зависимой РНК-хеликазы, которые не компенсируются молчащим гомологом (*ZMYM3*) на Y-хромосоме [34, 35].

Определенную роль в преимущественном возникновении опухолей печени у мужчин играет aberrантная активация локализованного на Y-хромосоме гена мотива связывания РНК (*RBM*Y), кодирующего

специфичный для мужских половых клеток белок-регулятор сплайсинга РНК во время сперматогенеза. В клетках семенников человека обнаружено не менее 20 потенциальных генов-мишеней этого белка. У трансгенных мышей с aberrантной активацией *RBM*Y развивались предраковые поражения печени и гепатокарциномы, а в случае химического канцерогенеза экспрессия этого белка у трансгенных мышей ускорила возникновение гепатом [36].

Помимо различий в уровне экспрессии генов, кодирующих белки, мужские и женские клетки значительно различаются по экспрессии некодирующих микроРНК, мишенями которых являются 30–50 % белок-кодирующих генов. Наибольшая плотность микроРНК выявлена на X-хромосоме. Она содержит не менее 118 микроРНК, тогда как Y-хромосома — только 2 (рис. 2; табл. 1). В числе X-сцепленных микроРНК находятся как микроРНК, способствующие злокачественному превращению клетки и прогрессии опухоли, так и опухолевые супрессоры. В этом плане кластер X-сцепленных микроРНК — miR-221–223 — изучен наиболее подробно. Нарушение регуляции miR-221 характерно для нескольких видов ЗНО, что, вероятно, объясняется ее влиянием на экспрессию белка-регулятора клеточного цикла p27Kip1/CDKN1B, являющегося опухолевым супрессором. Его инактивация наблюдается при многих опухолях человека (табл. 2). В женских клетках некоторые из X-сцепленных микроРНК находятся в генах, которые избегают XCI, например, в *DMD*, *CHM*, *ATP11C* или *IRAK1*. Вследствие этого двойной набор независимых микроРНК может компенсировать утрату функций одной из них, что в мужских клетках невозможно.

Одним из механизмов полового диморфизма в онкологии является неравенство в развитии врожденного и адаптивного противоопухолевого иммунитета, связываемое с X-сцепленным кластером miR-106-363 (-106a, -18b, -20b, -19b2, -92a2 и -363). Показано также, что miR-106b, -20b и -513 контролируют экспрессию лиганда программируемой клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1), который стимулирует апоптоз эффекторных Т-лимфоцитов и ингибирует этот процесс у супрессорных Т-лимфоцитов. Все они репрессируют PD-L1 путем прямого связывания с частично комплементарными последовательностями 3'UTR мРНК. Другой лиганд этого рецептора — programmed death-ligand 1 (PD-L2) — контролируется miR-20 и miR-106. Относительно X-сцепленной miR-424 известно, что она также регулирует PD-L1 и, вероятно, экспрессию антигенпрезентирующего рецептора CD80 [37–41].

Помимо этого, флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH) микроРНК женских Т-клеток показала, что в некоторых из них X-сцепленные гены Т-клеточного ответа *CD40LG* и *CXCR3* экспрессируются с обоих аллелей. В частности, в зрелых Т- и В-лимфоцитах были обнаружены

паттерны РНК *Xist* без типичных инактивирующих гетерохроматических модификаций, характерных для ХСІ [43, 44].

**Таблица 2.** Экспрессия *miR-221* в различных опухолях [37]

**Table 2.** Expression of *miR-221* in various tumors [37]

Злокачественная опухоль Malignant tumor	Мишени <i>miR-221</i> <i>miR-221</i> targets
Глиобластома Glioblastoma	<i>GJA1</i> (Cx43), <i>SOC3</i>
Рак печени Liver cancer	<i>CDKN1B</i> (p27), <i>CDKN1C</i> (p57), <i>HDAC6</i> , <i>BMF</i> , <i>NFKB1</i> (NF-κB), <i>SOC3</i>
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	<i>PTEN</i> (p27, p57), <i>PUMA</i> , <i>TIMP2</i> , <i>SOC3</i>
Рак пищевода и желудка Esophageal and gastric cancer	<i>PTEN</i> (p27), <i>CDX2</i> , <i>DKK2</i> , <i>HAI-1</i>
Рак простаты Prostate cancer	<i>CDKN1B</i> (p27), <i>DIRAS3</i> , <i>SOC3</i> , <i>IRF2</i>
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	<i>PTEN</i> , <i>PUMA</i> , <i>STMN1</i>
Рак молочной железы Breast cancer	<i>CDKN1B</i> (p27), <i>TRPS1</i> , <i>TNFAIP3</i> (A20), <i>SOC3</i> , <i>ADIPOR1</i> , <i>PTEN</i> , <i>ZEB1</i> , <i>TIMP3</i> , <i>ITGB4</i> (b4 integrin), <i>ADAM17</i> , <i>STAT5</i>
Хронический лимфолейкоз Chronic lymphocytic leukemia	<i>CDKN1B</i> (p27)
Хронический миелолейкоз Chronic myeloid leukemia	<i>CDKN1B</i> (p27), <i>STAT5</i>
Множественная миелома Multiple myeloma	<i>CDKN1B</i> (p27), <i>CDKN1C</i> (p57), <i>PTEN</i> , <i>PUMA</i> , <i>ABCC1</i> (MRP1)
Рак легкого Lung cancer	<i>CDKN1B</i> (p27), <i>PTEN</i> , <i>TIMP2</i> , <i>TIMP3</i>
Рак почки Kidney cancer	<i>TIMP2</i>
Рак яичников Ovarian cancer	<i>APAF1</i> , <i>BMF</i> , <i>PTEN</i> , <i>ARF4</i>
Рак шейки матки Cervical cancer	<i>SOC3</i> , <i>THBS2</i> , <i>MBD2</i> , <i>ARID1A</i>
Меланома Melanoma	<i>FOS</i>
Саркомы Sarcomas	<i>CDKN1B</i> (p27), <i>PTEN</i> , <i>CCND2</i> , <i>CDK6</i> , <i>ERBB3</i> , <i>ARHI</i>

Таким образом, ряд унаследованных или первоначально возникших мутаций X-сцепленного гена, регулирующего экспрессию микроРНК, может компенсироваться в клетках женского организма и не

проявиться, в то время как в мужских клетках эти мутации дают фенотипические изменения вследствие моноаллельной экспрессии единственной мутантной копии. В то же время избыточная билатеральная экспрессия X-сцепленных генов, связанных с иммунитетом, коррелирует у женщин (помимо больших антиканцерогенной устойчивости и эффективности иммунотерапии) с повышенной предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям, таким как склеродермия, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, системное поражение соединительной ткани в виде синдрома Шегрена, которые в 3–7 раз чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [44, 45].

Еще одним фактором, увеличивающим половые различия в иммунном статусе, является участие андрогенных рецепторов (AR) Т-клеток в ингибировании воспалительных процессов и противоопухолевом клеточном иммунитете.

Как известно, цитотоксические Т-клетки составляют основу адаптивной иммунной системы. Поддержка их активности на определенном уровне позволяет, с одной стороны, осуществлять элиминацию атипичных клеток, а с другой, не допускать развития аутоиммунных реакций. Показано, что половые различия в патогенезе ЗНО в значительной мере связаны с особенностями адаптивного иммунитета. Мужские CD8<sup>+</sup>-Т-клетки проявляют более низкие эффекторные свойства по сравнению с женскими, так, AR подавляет активность и стволовость мужских инфильтрирующих опухоль CD8<sup>+</sup>-Т-клеток путем регуляции эпигенетических и транскрипционных программ дифференцировки. В частности, активность андрогенного рецептора ингибирует дифференцировку исходных клеток Th1 в CD4<sup>+</sup> и тем самым влияет на противоопухолевый клеточный иммунитет. Механизм подавления созревания CD4 включает связывание консервативной области фосфатазы Ptpn1 с последующим повышением ее активности, что ингибирует сигнализацию цитокина интерлейкина-12 (IL-12) и дифференцировку CD4-клеток. При этом опосредованно подавляется и выработка клетками CD8<sup>+</sup>-интерферона γ (IFNγ), который является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. По такому механизму тестостерон ингибирует в Т-клетках экспрессию IFNγ и способствует устойчивости опухоли к иммунотерапии. Кроме того, противоопухолевый иммунитет подавляется и способностью злокачественных клеток вырабатывать PD-L1. Блокада этих рецепторов с помощью небольших моноклональных антител или малых молекул, так же как и антиандрогенная терапия, стали новым подходом в химиотерапии, поскольку предотвращают истощение пула цитотоксических Т-клеток, увеличивают выработку цитокинов CD8<sup>+</sup>-клетками и улучшают реакцию на таргетную терапию путем увеличения экспрессии IFNγ [46–50].

Способность гуморальных факторов воздействовать на развитие опухолевого процесса у особей мужского пола также понижена. Показано, что в процессе развития иммунного ответа В-клетки у мужчин и женщин функционируют по-разному. В частности, это касается динамики активации герминативных центров периферических лимфоидных органов, где зрелые В-лимфоциты, активированные антигеном, пролиферируют, дифференцируются и претерпевают процессы соматического гипермутагенеза с переключением классов антител. В активированных антигеном мужских В-клетках процессы происходят менее эффективно, чем в женских. Одной из причин этого является способность тестостерона стимулировать рецептор GPR174, кодируемый X-хромосомой, который подавляет формирование герминальных центров у самцов, но не у самок или кастрированных самцов. Введение тестостерона таким самцам возобновляет ингибирующее действие GPR174. Данный процесс является еще одной составляющей половых различий в гуморальном противоопухолевом иммунитете [49, 50].

### РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ

У мужских особей пол определяется наличием в составе Y-хромосомы гена *SRY*, кодирующего TDF (testis determining factor) — совокупность генов и их продуктов, стимулирующих развитие семенников и выработку тестостерона. После полутора месяцев эмбрионального развития человека TDF начинает превращать первичные половые закладки в яички, которые в результате стимуляции хорионическим гонадотропином плаценты вырабатывают тестостерон. Без экспрессии гена *SRY* развитие первичных примитивных гонад продолжает идти по женскому типу.

Гормональный профиль зрелого организма в плане половых различий определяется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью, состоящей из гипоталамуса, гипофиза и половых желез. Нейроны гипоталамуса выделяют гонадотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует выработку клетками передней доли гипофиза фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. В мужском организме ФСГ стимулирует сперматогенез, а ЛГ — выработку тестостерона. В женском организме эти белковые гормоны определяют синтез эстрогенов и прогестерона. Баланс оси регулируется петлей обратной связи. Гипофизарные гормоны вызывают в периферических органах, например в печени, специфический для пола профиль экспрессии генов и таким образом влияют на канцерогенез непосредственно в репродуктивных органах и опосредованно в других. Их воздействие на транскрипцию обусловлено активацией фосфорилирования преобразователя сигналов и активатора транскрипции 5 (STAT5), защищающего гепатоциты от хронического повреждения в результате воспаления, вызванного вирусом гепатита В или химическими канцерогенами, и, соответственно, от злокачественной трансформации.

В случае химического канцерогенеза половые различия в активности ферментов метаболизма канцерогенов проявляются в результате разного профиля выделения соматотропного гормона гипофиза, который отвечает за большую часть различий в уровне экспрессии генов, характерных для особей мужского или женского пола. В частности, в печени более постоянный уровень циркуляции соматотропного гормона приводит к женской модели экспрессии генов, а пульсирующий — к мужской [51]. По этой причине и в результате давления отбора по половому признаку у самок и самцов значительно различаются транскриптомы, оптимальные для выживания данного пола, т. е. одни и те же гены по-разному экспрессируются в клетках мужского и женского организмов. X-хромосома обогащена аллелями, оптимальными для женщин, и их экспрессия в клетках женского организма выше, чем мужского. Поэтому соматотропный гормон по-разному инициирует у самок и самцов триметилирование гистона H3K27 через STAT5b с помощью каталитических субъединиц Ezh1/Ezh2 поликомб-репрессивного комплекса 2 (PRC2). В результате по сравнению с самцами у самок повышена активность изоформ цитохрома P450 CYP2A4, 2B9, 2B10, 2B13, 3A41, 3A44, что влияет на профиль метаболизма канцерогенов. Нокаут Ezh1/Ezh2 так же, как и гипофизэктомия, устраняют половые различия в экспрессии этих ферментов и в активности канцерогенеза [52–54].

Помимо репродуктивных органов гормоны контролируют канцерогенез и в тканях, не относящихся к половой сфере. Это в значительной мере связано с тем, что кроме glandулярной системы существует и диффузная эндокринная система, представленная гормон-продуцирующими клетками практически во всех тканях. Она также играет существенную роль в канцерогенезе [55, 56]. В частности, в ткани легкого нейроэндокринные клетки метаболизируют стероиды и синтезируют многие гормоны, в том числе биогенные амины, влияющие на активность клеточной пролиферации, воспаление, иммунный ответ и другие процессы как непосредственно в легком, так и в других органах.

В патогенезе опухолей легкого наблюдаются четкие половые различия. При прочих равных условиях плоскоклеточная бронхогенная форма рака легкого поражает в основном мужчин. У женщин значительно чаще развиваются аденокарциномы. Среди никогда не куривших пациентов у женщин около 53 % всех немелкоклеточных опухолей легких составляют аденокарциномы, а у мужчин — только 15 %. Величина этого соотношения варьирует на разных континентах, но всегда выше у женщин. Борьба с курением и другие профилактические мероприятия привели к снижению заболеваемости бронхогенным раком у мужчин, но не аденокарциномами у женщин, частота которых продолжает расти. Курение повышает риск развития рака легкого у женщин в 3 раза больше, чем у мужчин. Это связано, помимо прочего, с тем, что табачный дым

не только оказывает прямое канцерогенное действие, но и увеличивает уровень изоформ цитохрома P450 типа CYP1B1, которые превращают эндогенные эстрогены в потенциально канцерогенные формы катехолов и хинонов. В результате повышенной экспрессии других ферментов, активирующих канцерогены табачного дыма, у женщин образуется больше аддуктов и чаще обнаруживаются мутации в гене супрессора p53 и протоонкогене *KRAS*. Роль эстрогенов в легочном канцерогенезе подтверждает и тот факт, что у женщин, получающих заместительную гормональную терапию или оральные контрацептивы, рак легкого возникает чаще, так же как и у мужчин, принимающих эстрогенные препараты для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [57–61].

В клетках немелкоклеточного рака легкого экспрессия эстрогенового рецептора  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) обычно снижена, в то время как почти в 90 % образцов опухолей пациентов обоего пола наблюдается гиперэкспрессия эстрогенового рецептора  $\beta$  (ER $\beta$ ). При этом его влияние на течение заболевания различается в зависимости от пола. У мужчин с ER $\beta$ -положительными опухолями отмечается более низкая смертность по сравнению с ER $\beta$ -отрицательными опухолями, а у женщин эта зависимость обратная [62, 63].

У грызунов ER $\beta$  однозначно определялся как фактор, способствующий злокачественной трансформации эпителия легкого. Было показано, что ER $\beta$ , связанный с G-белком (GPER), активирует цАМФ/PKA/CREB и сигнальные пути PI3K/IKK/NF- $\kappa$ B, что, в свою очередь, приводит к активации сигнальных путей PI3K/IKK/NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT/Bcl-XL и RAS/RAF/MEK/ERK, связанных с пролиферацией, инвазией, метастазированием и ингибированием апоптоза [64].

Рецептор прогестерона также стимулирует прогрессию рака легкого, причем повышенное содержание его компонента — трансмембранного эволюционно консервативного белка PGRMC1 — коррелирует с плохим прогнозом. Этот компонент помимо влияния на апоптоз и аутофагию модифицирует клеточные транспортеры, сигнализацию стероидных гормонов и ряд других процессов путем взаимодействия с рецептором эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) и регулятором липидного обмена (SCAP). В настоящее время он является одной из перспективных мишеней в химиотерапии рака легкого [65].

Андрогены и их рецептор влияют на патогенез рака легких по нескольким механизмам. В частности, показано, что в клетках культуры немелкоклеточного рака андрогены изменяют профиль экспрессии многих генов, включая те, которые связаны с пролиферацией или апоптозом. Андрогенный рецептор взаимодействует с EGFR, который играет роль в патогенезе рака легких. Их стимуляция с помощью дигидротестостерона или эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) активирует сигнальный путь

p38MAPK-mTOR, который отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток и метаболизм. Поэтому ингибирование андрогенного сигналинга может прямо влиять на прогрессию рака легкого, выживаемость его клеток и чувствительность к химиотерапии [66]. У мужчин с немелкоклеточным раком легкого ингибиторы андрогенного пути значительно повышают выживаемость, в то же время лучшая выживаемость женщин с той же опухолью коррелировала с повышенным уровнем AR [67, 68].

В целом роль сигналов AR в прогрессировании опухолей изучена недостаточно, так как в настоящее время нет объяснения, почему этот рецептор оказывает противоположное действие на опухолевый рост в зависимости от органов и клеток, например, как стимулятор метастазирования рака мочевого пузыря, почек и легких и супрессор метастазирования рака простаты и печени.

Выраженной гормональной зависимостью обладают и клетки печени. С различиями в возникновении опухолей этого органа более всего связаны половые стероиды, их рецепторы ER $\alpha$ , ER $\beta$  и AR. Поскольку с каждым из них прямо или косвенно связана экспрессия сотен генов, трудно выделить сигнальные пути, ответственные за данные различия. Показано, что влияние ER $\alpha$  и AR на развитие гепатоцеллюлярных карцином, которые чаще возникают у особей мужского пола, прямо противоположно. Андрогены и их рецепторы промотируют пролиферацию гепатоцитов после инициации злокачественного процесса химическими канцерогенами или вирусом гепатита В. Они ингибируют супрессоры опухолевого роста и ингибитор циклин-зависимой киназы p16, но стимулируют экспрессию ингибитора апоптоза p21. Кроме того, лигандзависимая и независимая сигнализация AR активирует эпителиально-мезенхимальный переход гепатоцеллюлярной карциномы и ее метастазирование путем активации транскрипционного фактора SNAI2, который в числе других факторов связывается с промоторами генов, ответственных за этот переход [69].

Эстрогены и ER $\alpha$  снижают действие химических канцерогенов на печень в клинической практике и эксперименте. Введение эстрогенов в химиотерапевтический протокол замедляет прогрессирование рака печени, тогда как тамоксифен, который связывает рецептор ER $\alpha$  и блокирует действие эстрогена, его стимулирует [70–73].

Следует отметить, что при раке молочной железы у женщин и мужчин тамоксифен, наоборот, значительно увеличивает показатели безрецидивной выживаемости. У мужчин они превышают 60 % по сравнению с другими методами лечения, а его побочные эффекты в значительной степени зависят от гормонального фона пациента, поскольку у мужчин данная патология развивается на фоне гинекомастии, как идиопатической, так и вызванной антиандрогенами при лечении рака предстательной железы [74, 75].

Различия в действии ER $\alpha$  и AR на печень связаны с разным уровнем экспрессии у самцов и самок активаторов транскрипции FOXA1 и FOXA2, регулирующих эстрогенную и андрогенную сигнализацию путем изменения компактизации хроматина и организации нуклеосом. Связываясь с ER $\alpha$  и AR, они превращают эти рецепторы в активные цис-регуляторные элементы. Инактивирующие мутации в сайтах связывания FOXA и ER $\alpha$  у пациентов с опухолями печени приводят к прерыванию эстрогенной сигнализации. В эксперименте нокаут FOXA так же, как и гена *Esr1*, вызывает маскулинизацию экспрессии генов в печени самок и стирает половые различия в канцерогенном действии нитрозаминов на печень. Самки становятся столь же чувствительными к канцерогену, как и самцы, поскольку эстрогены, находящиеся под контролем ER $\alpha$ , перестают ингибировать продукцию воспалительных медиаторов типа интерлейкина-6 (IL-6), стимулирующих канцерогенез. Таким образом, FOXA-зависимая ER $\alpha$ -опосредованная сигнализация предотвращает, а AR-опосредованная андрогенная сигнализация способствует росту опухолей печени.

Прогрессию гепатоцеллюлярной карциномы регулируют и локальные факторы, связанные со способностью клеток опухоли стимулировать экспрессию miR-9-5p, мишенью которой является *Esr1*. В отличие от *Esr1*, статус *Esr2*, кодирующего ER $\beta$ , не влиял на гепатоканцерогенез [76–79].

В то же время при опухолях других органов высокий уровень экспрессии ER $\beta$  коррелирует с улучшенным прогнозом. Например, при раке толстого кишечника и почки активирующий полиморфизм промотора ER $\beta$  является индикатором повышения выживаемости пациентов. В случае плоскоклеточных карцином кожи с низкой экспрессией ER $\beta$  ее спонтанное или индуцированное агонистом повышение вызывает дифференцировку клеток опухоли и замедление роста новообразования. При меланоме уровни экспрессии ER $\beta$  также обратно пропорциональны прогрессированию опухоли, а тамоксифен, который является агонистом ER $\beta$ , подавляет на мышинной модели и метастазирование [80–84].

Еще один механизм защитного действия эстрогенов на клетки печени связан с их способностью стимулировать выработку гипофизом пролактина, который ингибирует базальный уровень врожденного иммунитета, отвечающего воспалением на повреждение гепатоцитов вирусом гепатита В или канцерогенами [85]. В культуре гепатоцитов пролактин ингибирует

активацию MYC и пролиферацию путем подавления сигналинга рецептора интерлейкина-1 (IL-1R), Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) и рецептора фактора некроза опухоли (TNFRSF1A) через деградацию адаптерных белков, таких как фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF6).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматриваемые половые различия в онкопатологии человека являются частным случаем диморфизма двуполых организмов, проявляющегося в разных физиологических и патологических состояниях. Конкретные механизмы большей защищенности женского организма от возникновения опухолей органов, не относящихся к половой сфере, связаны в первую очередь с наличием в женских клетках двух X-хромосом и с тем, что некоторые гены, противодействующие канцерогенезу по разным механизмам, экспрессируются биаллельно. При этом манифестации рецессивной соматической мутации одного из них не происходит. Количество генов на Y-хромосоме на порядок меньше, чем на X-хромосоме. В результате многие гены X-хромосомы в мужских клетках представлены единственной копией, что даже при одинаковой вероятности возникновения драйверных онкогенных мутаций у лиц обоего пола даст большую частоту возникновения опухолей у мужчин. В качестве одного из механизмов, определяющих это неравенство, рассматриваются также различия в экспрессии некодирующих микроРНК, влияющих на значительную часть белок-кодирующих генов, которых на X-хромосоме в 5 раз больше, чем на Y-хромосоме. С X-сцепленным кластером микроРНК связывают более выраженный у женщин противоопухолевый иммунитет, как врожденный, так и адаптивный. Различный гормональный профиль мужского и женского организмов также существенно влияет на инициацию, так и на промоцию процесса канцерогенеза. В первом случае роль играют различия в образовании мутагенных производных стероидов и неравнозначная активация генотоксических ксенобиотиков биосферы, во втором, выражающемся в преимущественной стимуляции роста трансформированных клеток, — эпигенетические механизмы. Таким образом, половой диморфизм в канцерогенезе обусловлен сложным комплексом взаимосвязанных факторов, воздействие на которые может служить целям профилактики и терапии злокачественных опухолей.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Haupt S., Caramia F., Klein S. et al. Sex disparities matter in cancer development and therapy. *Nat Rev Cancer* 2021;21(6):393–407. DOI: 10.1038/s41568-021-00348-y
- Rubin I., Lagas J., Broestl L. et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ* 2020;11:17. DOI: 10.1186/s13293-020-00291-x
- Zheng D., Trynda J., Williams C. et al. Sexual dimorphism in the incidence of human cancers. *BMC Cancer* 2019;19:684. DOI: 10.1186/s12885-019-5902-z
- Tevfik Dorak M., Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet* 2012;3:268. DOI: 10.3389/fgene.2012.00268
- Li P., Ding Y., Liu M. et al. Sex disparities in thyroid cancer: a SEER population study. *Gland Surg* 2021;10(12):3200–10. DOI: 10.21037/gs-21-545
- Jawad M.U., Zeitlinger L.N., Bewley A.F. et al. Head and neck cutaneous soft-tissue sarcoma demonstrate sex and racial/ethnic disparities in incidence and socioeconomic disparities in survival. *J Clin Med* 2022;11(18):5475. DOI: 10.3390/jcm11185475
- Rouhani P., Fletcher C.D., Devesa S.S., Toro J.R. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 2008;113(3):616–27. DOI: 10.1002/cncr.23571
- Stewart D.R., Best A.F., Williams G.M. et al. Neoplasm risk among individuals with a pathogenic germline variant in DICER1. *J Clin Oncol* 2019;37(8):668–76. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4678
- Apellaniz-Ruiz M., Cullinan N., Grant R. et al. DICER1 screening in 15 paediatric paratesticular sarcomas unveils an unusual DICER1-associated sarcoma. *J Pathol Clin Res* 2020;6(3):185–94. DOI: 10.1002/cjp2.164
- Warren M., Hiemenz M.C., Schmidt R. et al. Expanding the spectrum of dicer1-associated sarcomas. *Mod Pathol* 2019;33:164–74. DOI: 10.1038/s41379-019-0366-x
- Gill A.J. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology* 2018;72:106–16. DOI: 10.1111/his.13277
- Sandeep K., Peddada S., Silins I. et al. Gender differences in chemical carcinogenesis in National Toxicology Program two-year bioassays. *Toxicol Pathol* 2012;40(8):1160–8. DOI: 10.1177/0192623312446527
- Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Кривошеева Л.В. и др. Канцерогенная опасность «неканцерогенных» соединений. *Вопросы онкологии* 2022;68:1.7–16. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-7-16
- Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Krivosheeva L.V. et al. Carcinogenic danger of “non-carcinogenic” compounds. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(1):7–16. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-7-16
- Snell D.M., Turner J.M.A. Sex chromosome effects on male-female differences in mammals. *Curr Biol* 2018;28(22):R1313–24. DOI: 10.1016/j.cub.2018.09.018
- Pinheiro I., Dejager L., Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: might they explain male/female differences? The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *BioEssays* 2011;33(11):791–802. DOI: 10.1002/bies.201100047
- Wijchers P.J., Festenstein R.J. Epigenetic regulation of autosomal gene expression by sex chromosomes. *Trends Genet* 2011;27(4):132–40. DOI: 10.1016/j.tig.2011.01.004
- Balaton B.P., Brown C.J. Contribution of genetic and epigenetic changes to escape from X-chromosome inactivation. *Epigenetics Chromatin* 2021;14(1):30. DOI: 10.1186/s13072-021-00404-9
- Plath K., Fang J., Mlynarczyk-Evans S.K. et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in X inactivation. *Science* 2003;300:131–5. DOI: 10.1126/science.1084274
- Yildirim E., Kirby J.E., Brown D.E. et al. Xist RNA is a potent suppressor of hematologic cancer in mice. *Cell* 2013;152(4):727–42. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.034
- Kanakis G.A., Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism* 2018;86:135–44. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.017
- Ferzoco R.M., Ruddy K.J. The epidemiology of male breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(1):1. DOI: 10.1007/s11912-015-0487-4
- Kawakami T., Okamoto K., Sugihara H. et al. The roles of supernumerical X chromosomes and XIST expression in testicular germ cell tumors. *J Urol* 2003;169(4):1546–52. DOI: 10.1097/01.ju.0000044927.23323.5a
- Chaligne R., Heard E. X-chromosome inactivation in development and cancer. *FEBS Lett* 2014;588(15):2514–22. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.06.023
- Pageau G.J., Hall L.L., Ganesan S. The disappearing Barr body in breast and ovarian cancers. *Nat Rev Cancer* 2007;7(8):628–33. DOI: 10.1038/nrc2172
- Cotton A.M., Ge B., Light N. et al. Analysis of expressed SNPs identifies variable extents of expression from the human inactive X chromosome. *Genome Biol* 2013;14(11):R122. DOI: 10.1186/gb-2013-14-11-r122
- Tukiainen T., Villani A.-C., Yen A. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017;550(7675):244–8. DOI: 10.1038/nature24265
- Arnold A.P. X chromosome agents of sexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(9):574–83. DOI: 10.1038/s41574-022-00697-0
- Snell D.M., Turner J.M.A. Sex chromosome effects on male-female differences in mammals. *Curr Biol* 2018;28: R1313–24. DOI: 10.1016/j.cub.2018.09.018
- Xu J., Deng X., Watkins R., Distèche C.M. Sex-specific differences in expression of histone demethylases Utx and Uty in mouse brain and neurons. *J Neurosci* 2008;28:4521–7. DOI: 10.1016/j.cub.2018.09.018
- Dunford A., Weinstock D.M., Savova V. et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 2017;49(1):10–6. DOI: 10.1038/ng.3726
- Oliva M., Muñoz-Aguirre M., Kim-Hellmuth S. et al. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science* 2020; 369(6509):eaba3066. DOI: 10.1126/science.aba3066
- Cáceres A., Jene A., Esko T. et al. Extreme downregulation of chromosome y and cancer risk in men. *Natl Cancer Inst* 2020;112(9):913–20. DOI: 10.1093/jnci/djz232
- Thompson D.J., Genovese G., Halvardson J. et al. Genetic predisposition to mosaic Y chromosome loss in blood. *Nature* 2019;575(7784):652–7. DOI: 10.1038/s41586-019-1765-3
- Van der Meulen J., Sanghvi V., Mavrakis K. et al. The H3K27me3 demethylase UTX is a gender-specific tumor suppressor in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(1):13–21. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577270
- Yi J., Shi X., Xuan Z., Wu J. Histone demethylase UTX/KDM6A enhances tumor immune cell recruitment, promotes differentiation and suppresses medulloblastoma. *Cancer Lett* 2021;499:188–200. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.031
- Tsuei D.J., Lee P.H., Peng H.Y. et al. Male germ cell-specific RNA binding protein RBMY: a new oncogene explaining male predominance in liver cancer. *PLoS One* 2011;6(11):e26948. DOI: 10.1371/journal.pone.0026948
- Di Martino M.T., Arbitrio M., Caracciolo D. et al. miR-221/222 as biomarkers and targets for therapeutic intervention on cancer and other diseases: a systematic review. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022;27:1191–224. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.02.005
- Di Palo A., Siniscalchi C., Salerno M. et al. What microRNAs could tell us about the human X chromosome. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(20):4069–80. DOI: 10.1007/s00018-020-03526-7

39. Pinheiro I., Dejager L., Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: might they explain male/female differences? The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *Bioessays* 2011;33:791–802. DOI: 10.1002/bies.201100047
40. Xu S., Tao Z., Hai B. et al. miR-424(322) reverses chemoresistance via T-cell immune response activation by blocking the PD-L1 immune checkpoint. *Nat Commun* 2016;7:11406–19. DOI: 10.1038/ncomms11406
41. Slack F.J., Chinnaiyan A.M. The role of non-coding RNAs in oncology. *Cell* 2019;179:1033–55. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.017
42. Wanga J., Syretta C.M., Kramer M.C. et al. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(14):E2029–38. DOI: 10.1073/pnas.1520113113
43. Reinius B., Sh C.I., Hengshuo L. et al. Female-biased expression of long non-coding RNAs in domains that escape X-inactivation in mouse. *BMC Genomics* 2010;11:614. DOI: 10.1186/1471-2164-11-614
44. Youness A., Miquel C.-H., Guéry J.-C. Escape from X chromosome inactivation and the female predominance in autoimmune diseases. *Int J Mol Sci* 2021;22(3):1114. DOI: 10.3390/ijms22031114
45. Billi A.C., Kahlenberg J.M., Gudjonsson J.E. Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31(1):53–61. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000564
46. Guan X., Polesso F., Wang C. et al. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy. *Nature* 2022;606(7915):791–6. DOI: 10.1038/s41586-022-04522-6
47. Kissick H.T., Sanda M.G., Dunn L.K. et al. Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(27):9887–92. DOI: 10.1073/pnas.1402468111
48. Vellano C.P., White M.G., Andrews M.C. et al. Androgen receptor blockade promotes response to BRAF/MEK-targeted therapy. *Nature* 2022;606(7915):797–803. DOI: 10.1038/s41586-022-04833-8
49. Xin Chen R.Z., Ma W., Zhang J. et al. A GPR174–CCL21 module imparts sexual dimorphism to humoral immunity. *Nature* 2020;577(7790):416–20. DOI: 10.1038/s41586-019-1873-0
50. Yang C., Jin J., Yang Y. et al. Androgen receptor-mediated CD8+ T cell stemness programs drive sex differences in antitumor immunity. *Immunity* 2022;55(7):1268–83.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.05.012
51. Mode A., Gustafsson J.-A. Sex and the liver – a journey through five decades. *Drug Metab Rev* 2006;38(1–2):197–207. DOI: 10.1080/03602530600570057
52. Melia T., Waxman D.J. Genetic factors contributing to extensive variability of sex-specific hepatic gene expression in diversity outbred mice. *PLoS One* 2020;15(12):e0242665. DOI: 10.1371/journal.pone.0242665
53. Lau-Corona D., Bae W.K., Hennighausen L., Waxman D.J. Sex-biased genetic programs in liver metabolism and liver fibrosis are controlled by EZH1 and EZH2. *PLoS Genet* 2020;16(5):e1008796. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008796
54. Clodfelter K.H., Holloway M.G., Hodor P. et al. Sex-dependent liver gene expression is extensive and largely dependent upon signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b): STAT5b-dependent activation of male genes and repression of female genes revealed by microarray analysis. *Mol Endocrinol* (Baltimore, Md) 2006;20(6):1333–51. DOI: 10.1210/me.2005-0489
55. Montuenga L.M., Guembe L., Burrell M.A. et al. The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. *Prog Histochem Cytochem* 2003;38(2):155–272. DOI: 10.1016/S0079-6336(03)80004-9
56. Iaglov V.V., Iaglova N.V. Novel concepts in biology of diffuse endocrine system: results and future investigations. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2012;(4):74–81.
57. Meireles S.I., Esteves G.H., Hirata R. et al. Early changes in gene expression induced by tobacco smoke: evidence for the importance of estrogen within lung tissue. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):707–17. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0162
58. Stapelfeld C., Dammann C., Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer* 2020;146(9):2376–82. DOI: 10.1002/ijc.32716
59. Schweigert D., Krasauskas A., Didziapetriene J. et al. Smoking, hormonal factors and molecular markers in female lung cancer. *Neoplasma* 2016;63(4):504–9. DOI: 10.4149/neo\_2016\_402
60. Meza R., Meernik C., Jeon J., Cote M.L. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010. *PLoS One* 2015;10(3):e0121323. DOI: 10.1371/journal.pone.0121323
61. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014;84(1):13–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.01.009
62. Smida T., Bruno T.C., Stabile L.P. Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications. *Front Oncol* 2020;10:137. DOI: 10.3389/fonc.2020.00137
63. Solairaja S., Ramalingam S., Dunna N.R., Venkatasubramanian S. Progesterone receptor membrane component 1 and its accomplice: Emerging therapeutic targets in lung cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2022;22(6):601–11. DOI: 10.2174/1871530321666211130145542
64. Fuentes N., Rodriguez M.S., Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med* (Maywood) 2021;246(19):2098–2110. DOI: 10.1177/15353702211019697
65. Recchia A.G., Musti A.M., Lanzino M. et al. A cross-talk between the androgen receptor and the epidermal growth factor receptor leads to p38mapk-dependent activation of mtor and cyclind1 expression in prostate and lung cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(3):603–14. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.07.004
66. Chang C., Lee S.O., Yeh S., Chang T.M. Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene* 2014;33(25):3225–34. DOI: 10.1038/ncr.2013.274
67. Berardi R., Morgese F., Santinelli A. et al. Hormonal receptors in lung adenocarcinoma: expression and difference in outcome by sex. *Oncotarget* 2016;7(50):82648–57. DOI: 10.18632/oncotarget.12244
68. Skov B.G., Fischer B.M., Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer* 2008;59(1):88–94. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.07.025
69. Dauki A.M., Blachly J.S., Kautto E.A. et al. Transcriptionally active androgen receptor splice variants promote hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Res* 2020;80(3):561–75. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1117
70. Zheng D., Wang X., Antonson P. et al. Genomics of sex hormone receptor signaling in hepatic sexual dimorphism. *Mol Cell Endocrinol* 2017;471:33–41. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.025
71. Hassan M.M., Botrus G., Abdel-Wahab R. et al. Estrogen replacement reduces risk and increases survival times of women with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(11):1791–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.036
72. Villa E. Role of estrogen in liver cancer. *Womens Health* 2008;4:41–50. DOI: 10.2217/17455057.4.1.41
73. Di Maio M., De Maio E., Morabito A. et al. Hormonal treatment of human hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:252–61. DOI: 10.1196/annals.1386.007
74. Wibowo E., Pollock P.A., Hollis N., Wassersug R.J. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology* 2016;4(5):776–88. DOI: 10.1111/andr.12197

75. Egemann H., Brucker C., Schraude, M. et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer* 2020;123(1):33–7. DOI: 10.1038/s41416-020-0857-z
76. Wang L., Cui M., Cheng D. et al. MiR-9-5p facilitates hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion by targeting ESR1. *Mol Cell Biochem* 2021;476(2):575–83. DOI: 10.1007/s11010-020-03927-z
77. O'Brien M.H., Pitot H.C., Chung S.-H. et al. Estrogen receptor- $\alpha$  suppresses liver carcinogenesis and establishes sex-specific gene expression. *Cancers (Basel)* 2021;13(10):2355. DOI: 10.3390/cancers13102355
78. Li Z., Tuteja G., Schug J., Kaestner K.H. Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer. *Cell* 2012;148(1–2): 72–83. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.026
79. Zhao Y., Li Z. Interplay of estrogen receptors and FOXA factors in the liver cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418 Pt 3(03):334–9. DOI: 10.1016/j.mce.2015.01.043
80. Sun L., Gao Z., Luo L. et al. Estrogen affects cell growth and IGF-1 receptor expression in renal cell carcinoma. *Oncotargets Ther* 2018;11:5873–8. DOI: 10.2147/OTT.S172149
81. Yu C.P., Ho J.Y., Huang Y.T. et al. Estrogen inhibits renal cell carcinoma cell progression through estrogen receptor-beta activation. *PLoS One* 2013;8(2):e56667. DOI: 10.1371/journal.pone.0056667
82. Passarelli M.N., Phipps A.I., Potter D.J. et al. Common single-nucleotide polymorphisms in the estrogen receptor  $\beta$  promoter are associated with colorectal cancer survival in postmenopausal women. *Cancer Res* 2013;73(2):767–75. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2484
83. Matsuoka H., Tsubak M., Yamazoe Y. et al. Tamoxifen inhibits tumor cell invasion and metastasis in mouse melanoma through suppression of PKC/MEK/ERK and PKC/PI3K/Akt pathways. *Exp Cell Res* 2009;315(12):2022–32. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.04.009
84. Chen P., Sheikh S., Ahmad A. et al. Orally administered endoxifen inhibits tumor growth in melanoma-bearing mice. *Cell Mol Biol Lett* 2018;23:3. DOI: 10.1186/s11658-017-0068-7
85. Hartwell H.J., Petrosky K.Y., Fox J.G. et al. Prolactin prevents hepatocellular carcinoma by restricting innate immune activation of c-Myc in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(31):11455–60. DOI: 10.1073/pnas.1404267111

#### Вклад авторов

Г.А. Белицкий: определение структуры обзора, проведение системного анализа, подготовка иллюстративного материала, обобщение данных и написание текста статьи;

К.И. Кирсанов: обзор литературы по теме статьи, написание раздела «Хромосомный фактор полового диморфизма», редактирование;

Е.А. Лесовая: обзор литературы по теме статьи, написание раздела «Роль гормонального профиля», редактирование;

В.П. Максимова: обзор литературы по теме статьи, подготовка иллюстративного материала, редактирование;

Л.В. Кривошеева: обзор литературы по теме статьи, проведение системного анализа;

М.Г. Якубовская: определение структуры обзора, проведение системного анализа, обобщение данных, редактирование.

#### Authors' contribution

G.A. Belitsky: defining the structure of the review, conducting a system analysis, preparing illustrative material, summarizing data, article writing;

K.I. Kirsanov: literature review on the topic of the article, writing the section "Chromosomal factor of sexual dimorphism", editing;

E.A. Lesovaya: literature review on the topic of the article, writing the section "The role of the hormonal profile", editing;

V.P. Maksimova: literature review on the topic of the article, preparation of illustrative material, editing;

L.V. Krivosheeva: literature review on the topic of the article, system analysis;

M.G. Yakubovskaya: defining the structure of the review, conducting system analysis, summarizing data, editing.

#### ORCID авторов / ORCID authors

Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>

К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>

Е.А. Лесовая / E.A. Lesovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1967-9637>

В.П. Максимова / V.P. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0003-0896-2952>

М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-65-00003).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-65-00003).

Статья поступила: 22.07.2023. Принята к публикации: 24.08.2023.

Article submitted: 22.07.2023. Accepted for publication: 24.08.2023.