МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., д.3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
Тел.: +7 (495) 628-44-53, факс: +7 (495) 628-50-58

03.10.2025 № 27-0/И/2-19889

На № _____ от _____

Руководителям научных организаций, образовательных организаций высшего образования и дополнительного профессионального образования, подведомственных Минздраву России

Уважаемые коллеги!

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет для использования в работе информационные дайджесты за июнь и июль 2025 года «Новости науки и медицины 06/2025» и «Новости науки и медицины 07/2025», подготовленные ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России.

Приложение: на 35 л. в 1 экз.

Подлинник электронного документа, подписанного ЭП, хранится в системе электронного документооборота Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

СВЕДЕНИЯ О СЕРТИФИКАТЕ ЭП

Сертификат: 00B090B0E257BE115417CFCADE7A9E020B
Кому выдан: Семёнова Татьяна Владимировна
Действителен: с 16.01.2025 до 11.04.2026

Т.В. Семёнова

Исполнитель: Швера Милана Валерьевна, тел.:+7 (495) 627-24-00 доб. 2707
Электронная почта: pr.korobko@minzdrav.gov.ru

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

07/2025

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

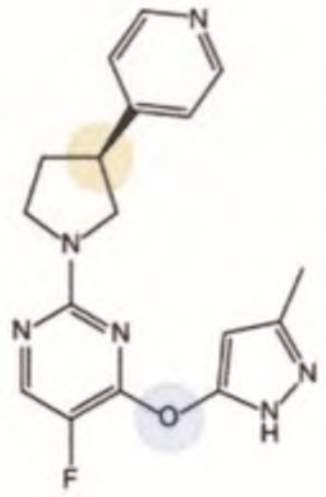
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Открыто новое соединение для эффективного лечения туберкулеза	2
	• Переосмысление воспаления: верно ли все, что мы знаем о старении и заболеваниях?	3
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Новая форма липидных наночастиц для РНК-трансфекции	4
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Иннервация опухолей способствует метастазированию из-за переноса митохондрий от нейронов к опухолевым клеткам	5
	• 2 фаза исследования TAR-200 – комбинированной стратегии против немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска	6
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Прогнозирование смертности от сепсиса в эпоху широко распространенной лекарственно-устойчивой *E. coli*	7
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Повышенная экспрессия длинной некодирующей РНК CAR10 стимулирует ангиогенез аденокарциномы легкого	8
	• Индуцированное перепрограммирование миелопоэза при раке молочной железы	9
	• Меланома и ее нервное окружение: рыбы-ксенографты помогли раскрыть тайны рака кожи у человека	10
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Блокада активности канала клеток микроглии переключает их на нейропротекторный тип	11
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	• Новый подход к определению функциональной связности мозга	12
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ	• Понижение внутриглазного давления для предотвращения развития миопии	13
	• Нанодоставка TPEN снижает дозу и частоту инъекций при сохранении нейропротекции сетчатки глаза	14
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	• Совершенствование стимуляции глимфатической системы для снижения интенсивности нейродегенеративных процессов в мозге	15
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	• Роль жировых отложений в поджелудочной железе при развитии сахарного диабета второго типа	16

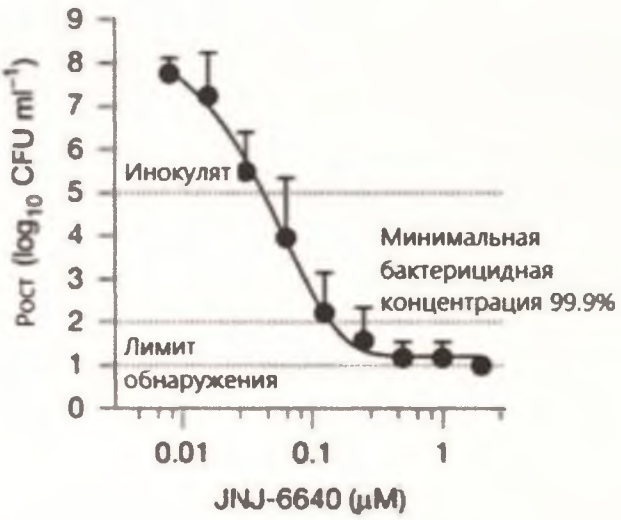
Открыто новое соединение для эффективного лечения туберкулеза

Ключевые слова: Туберкулез; Фармацевтика; Антибиотик

Туберкулез остается основной причиной смерти от инфекционного заболевания. Только в 2023 году зарегистрировано 10,8 млн новых случаев активного туберкулеза и 1,25 млн смертельных исходов. В данной статье сообщается об открытии ингибитора, нацеленного на PurF, который является первым ферментом в микобактериальном пути биосинтеза пуринов *de novo* и имеет важное значение для выживания и репликации *M. tuberculosis*.



JNJ-6640 (R*)
Минимальная ингибирующая концентрация 90% = 8.6 нМ



Пурины служат основными строительными блоками для нуклеиновых кислот, молекул, переносящих энергию, и сигнальных молекул. Таким образом, пурины являются привлекательной целью для разработки антимикобактериальных препаратов. Первый и обязательный этап пуринового биосинтеза *de novo* в *M. tuberculosis* катализируется амидофосфорибозилтрансферазой (PurF). Предполагается, что ингибирование PurF может нарушить синтез пуриновых нуклеотидов, необходимых для дальнейших различных клеточных процессов, но при этом не будет являться токсичным для человека. Открытое недавно соединение JNJ-6640 проявило наномолярную бактерицидную активность *in vitro*. Комплексные генетические и биохимические исследования подтвердили, что JNJ-6640 является высокоселективным именно для микобактериального PurF. Микроскопия на уровне отдельных клеток продемонстрировала снижение репликации ДНК. Наконец, было показано, что использование JNJ-6640 в комбинации с другими препаратами может сыграть решающую роль в улучшении уже существующих схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Результаты работы показали, что первый низкомолекулярный ингибитор PurF JNJ-6640 является перспективным химическим соединением для лечения туберкулеза и что нацеливание на биосинтез пуринов *de novo* представляет собой новую и эффективную стратегию разработки терапевтических лекарственных препаратов.

Первоисточник:

Lamprecht, D.A., Wall, R.J., Leemans, A. et al., Targeting de novo purine biosynthesis for tuberculosis treatment, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09177-7

Переосмысление воспаления: верно ли все, что мы знаем о старении и заболеваниях?

Ключевые слова: Воспалительное старение

Воспалительное старение (т.н. inflamageing) долгое время считалось отличительной чертой старения. Однако универсального метода для оценки воспалительного старения на основе циркулирующих цитокинов пока не разработано.

Согласно результатам новой работы исследователей из Школы общественного здравоохранения Мейлмана Колумбийского университета, воспалительное старение, возможно, не является универсальным механизмом старения человека.

Ученые поставили задачу выяснить, возможно ли применить концепцию воспалительного старения, разработанную в процессе исследования итальянской выборки InCHIANTI на основе анализа 19 цитокинов, к другой индустриализированной группе (Сингапурское продольное исследование старения), а также к двум коренным неиндустриализированным популяциям: цимане из боливийской Амазонии и оранг асли с полуострова Малайзия.

Хотя среди представителей коренного населения, особенно народности цимане, отмечался высокий конститутивный уровень воспаления, не было отмечено тенденции к его увеличению с возрастом и, что особенно важно, данный уровень не приводил к ускоренному развитию хронических заболеваний, от которых страдает население промышленно развитых регионов.

Фактически, большинство хронических заболеваний — диабет, болезни сердца, болезнь Альцгеймера и т. д. — редки или в значительной степени отсутствуют у коренного населения неиндустриализованных стран, а это означает, что даже когда молодые представители коренных народов имеют профили экспрессии генов, внешне похожие на профили экспрессии генов пожилых представителей промышленно развитых регионов, это не приводит к патологическим последствиям.

Исследование бросает вызов предположению об универсальных биомаркерах старения: результаты работы указывают на то, что процессы иммунного старения специфичны для популяции и находятся под сильным влиянием воздействия всей окружающей среды, образа жизни и инфекционных заболеваний.

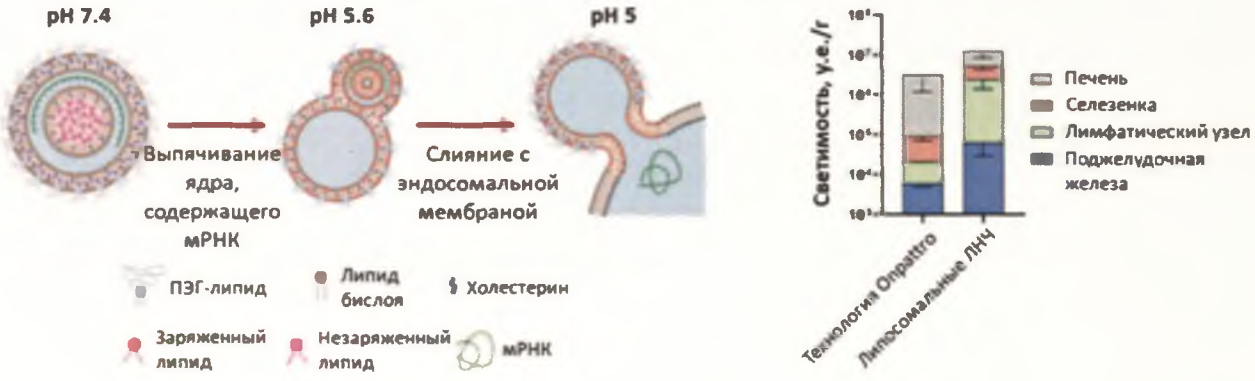
Первоисточник:

Maximillen Franck, Kamaryn T. Tanner, Robert L. Tennyson, Camille Daunizeau, Luigi Ferrucci, Stefania Bandinelli, Benjamin C. Trumble, Hillard S. Kaplan, Jacob E. Aronoff, Jonathan Stieglitz, Thomas S. Kraft, Amanda J. Lea, Vivek V. Venkataraman, Ian J. Wallace, Yvonne A. L. Lim, Kee Seong Ng, Joe Poh Sheng Yeong, Roger Ho, Xinru Lim, Ameneh Mehrjerd, Eleftheria G. Charalambous, Allison E. Aiello, Graham Pawelec, Claudio Franceschi, ...Alan A. Cohen, Nonuniversality of inflammaging across human populations, Nature Aging/ DOI: DOI: 10.1038/s43587-025-00888-0

Новая форма липидных наночастиц для РНК-трансфекции

Ключевые слова: Трансфекция; РНК; Липидные наночастицы

Липидные наночастицы (ЛНЧ) являются многообещающим способом доставки и внедрения РНК в клетки пациента. Эта методика уже используется в медицине для сайленсинга патологических генов и в РНК-вакцинации. Однако оказывается сложным найти баланс между устойчивостью ЛНЧ, их способностью распространяться по организму, проникать в клетки и их токсичностью. В частности, липидные наночастицы задерживаются печенью как ключевой системой фильтрации организма. Из-за этого часто наибольшую трансфекционную дозу получает именно печень, а клетки других органов модифицируются слабо.



Группа ученых из Канады разработала новую форму ЛНЧ, представляющую собой гидрофобное ядро из ионизируемых липидов, окруженное слоем амфифильных липидов, тонкой прослойкой буфера, содержащего молекулы РНК, и, наконец, липидным бислоем из тех же амфифильных липидов. В качестве ионизируемого липида был использован nor-MC3, приобретающий положительный заряд при понижении pH. Из-за наличия внешнего бислоя авторы назвали свои ЛНЧ липосомальными.

Эффективность ЛНЧ оценивалась по интенсивности свечения клеток после их трансфекции мРНК хемилюминесцентного фермента NanoLuc. Созданные наночастицы показали высокую эффективность трансфекции *in vitro* и *in vivo*, опережая используемые в генетической терапии ЛНЧ бренда Onpattro. Авторы предполагают следующий механизм трансфекции: после эндоцитоза ЛНЧ pH эндосомы понижается для превращения в лизосому. Из-за этого ионизируемые липиды приобретают положительный заряд, переходят во внешний бислой и выталкивают ядро с РНК на периферию ЛНЧ наподобие тарана. Это заставляет бислой ЛНЧ слиться с мембраной эндосомы, выпуская ядро с РНК в цитозоль клетки.

Характерное время пребывания липосомальных ЛНЧ в кровотоке оказалось примерно в 15 раз выше, чем у ЛНЧ Onpattro. Анализ показал, что белки крови (особенно иммунные) значительно слабее адсорбируются к разработанным частицам, нежели к ЛНЧ Onpattro. Благодаря более продолжительному времени пребывания в кровотоке разработанные ЛНЧ смогли трансфицировать большую долю клеток вне печени.

Благодаря комбинированию липосомальной мембраны и ядра из ионизируемых липидов авторы смогли создать устойчивые липидные наночастицы, способные распространяться по многим тканям организма и эффективно трансфицировать их.

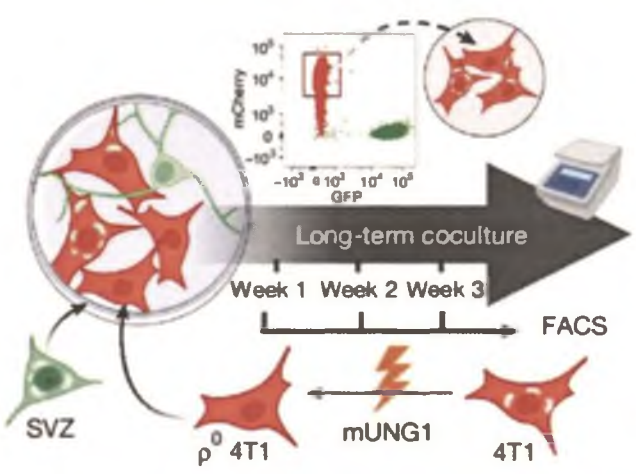
Первоисточник:

Cheng M.H.Y., Zhang Y., Fox K. et al, Liposomal lipid nanoparticles for extrahepatic delivery of mRNA, Nat Commun, № 16(1)/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-58523-w

Иннервация опухолей способствует метастазированию из-за переноса митохондрий от нейронов к опухолевым клеткам

Ключевые слова: Митохондрии; Метастазирование

Иннервация характерна для многих типов опухолей. Известно, что плотность иннервации опухоли имеет прямую корреляцию с агрессивностью опухоли и обратную – с выживаемостью пациентов. Удаление нервов из опухоли приводит к изменению метаболизма в клетке, в первую очередь – митохондриального. Впервые было показано, что периферические нервы способны служить донорами митохондрий для опухолевых клеток, поддерживая в них высокий уровень энергетического метаболизма.



По данным анализа обогащения (gene set enrichment analysis), наиболее значительное изменение метаболизма в клетках протоковой карциномы у мышей в результате деиннервации опухоли – это угнетение цикла трикарбоновых кислот. Авторы исследования подтвердили перенос митохондрий от нейронов к клеткам рака молочной железы при их совместном культивировании, нанеся флуоресцентную метку на нейрональные митохондрии. На образцах опухолевой ткани, полученной от пациентов с раком предстательной железы было показано, что обогащение опухолевых клеток митохондриями снижается по мере увеличения расстояния от клетки до нерва и достигает минимума в деиннервированной области опухоли.

Опухолевые клетки, которые в результате совместного культивирования с нейронами оказались обогащены митохондриями, демонстрируют способность к независимому от подложки (безъякорному) росту, повышенное потребление кислорода и усиленную продукцию АТФ. Такие клетки также оказались более устойчивы к действию окислительного стресса. В экспериментах *in vivo* ксенографты из таких клеток имели значительно более высокую метастатическую активность, чем ксенографты из опухолевых клеток, не культивировавшихся совместно с нейронами.

Таким образом, в результате трансфера митохондрий от нейронов в опухолевые клетки происходит их метаболическое перепрограммирование, приводящее к возрастанию их метастатического потенциала.

Первоисточник:

Hoover G., Gilbert S., Curley O. et al., Nerve-to-cancer transfer of mitochondria during cancer metastasis, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09176-8

2 фаза исследования TAR-200 – комбинированной стратегии против немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря высокого риска

Ключевые слова: Онкология; Рак мочевого пузыря

Борьба с раком мочевого пузыря становится все эффективнее с каждым новым этапом терапии. Один из заметных прорывов – разработка TAR-200, уникальной комбинации препарата и медицинского устройства.

TAR-200 – крошечное устройство, напоминающее крендель, – позволяет успешно доставлять химиотерапевтический препарат гемцитабин, эффективный в лечении подобных видов рака, непосредственно в больной орган.

Чтобы внедрить TAR-200 в мочевой пузырь, используются обычные медицинские катетеры. После введения устройство обеспечивает равномерное высвобождение препарата в течение трех недель. Этот подход кардинально отличается от традиционного метода, при котором лекарства быстро выводятся из организма, что ограничивает их эффективность.

В недавнем исследовании 2 фазы TAR-200 был протестирован на пациентах с неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска, который ранее плохо поддавался лечению. В эксперименте приняли участие 85 пациентов медицинских учреждений по всему миру, каждый из которых ранее получил традиционную терапию, не увенчавшуюся успехом. В результате у 80 % участников полностью исчезли раковые образования.

Почти половина всех включенных в исследование пациентов не имела никаких признаков рака через год после использования TAR-200, то есть можно отметить положительную динамику и долгосрочный эффект терапии с помощью данного устройства.

Результат исследования опубликован в Journal of Clinical Oncology. Это открытие может иметь большое значение в борьбе с данным видом заболевания в будущем.

Первоисточник:

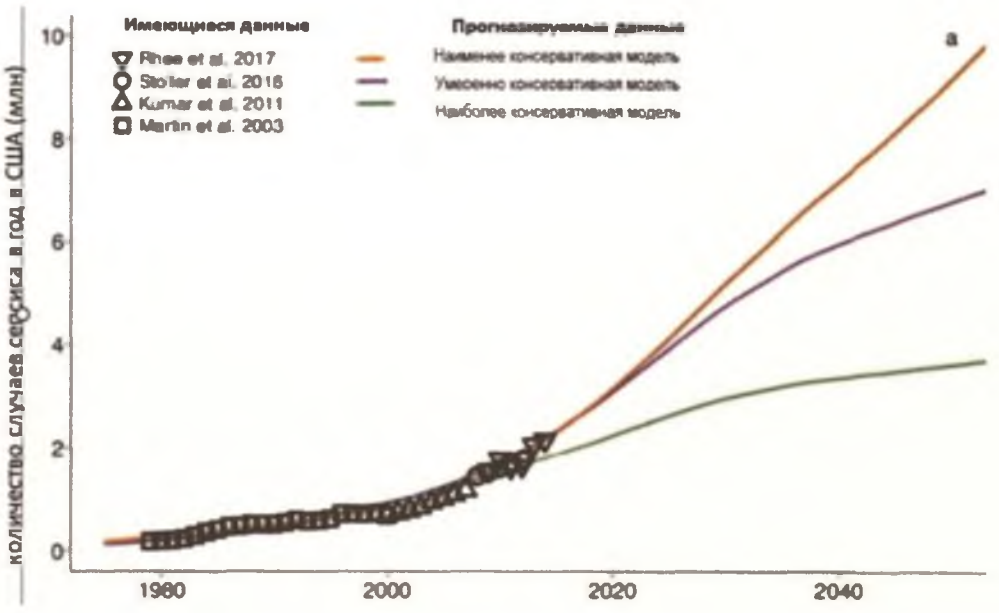
Daneshmand S, et al., A Phase 2 Study of TAR-200 in Patients with High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer, Journal of Clinical Oncology/DOI: DOI: 10.1200/JCO-25-01651

Прогнозирование смертности от сепсиса в эпоху широко распространенной лекарственно-устойчивой *E. coli*

Ключевые слова: Антибиотикорезистентность; Кишечная палочка; Сепсис; Моделирование

Инфекции, вызванные антибиотикорезистентными бактериями, становятся все более распространенными, создавая дополнительную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире. По мере того как патогены приобретают устойчивость ко всем известным антибиотикам, то есть становятся панрезистентными, лечение сопутствующих инфекций становится чрезвычайно сложным. Авторы нового исследования проверили гипотезу о том, что появление панрезистентных бактериальных патогенов может привести к резкому росту смертности среди людей.

В своей работе Benjamin J. Koch и соавторы смоделировали влияние одного гипотетического панрезистентного штамма *Escherichia coli* на смертность от сепсиса в США. Ученные использовали долгосрочные данные о заболеваемости сепсисом, показателях смертности, динамике штаммов и результатах лечения для параметризации набора моделей, охватывающих ряд вероятных сценариев развития событий в будущем. Все модели учитывали исторические и прогнозируемые временные изменения численности и возрастного состава популяции.



Результаты проведенного исследования показывают, что даже один панрезистентный штамм *E. coli* может быстро вызвать более чем 10-кратный рост смертности от сепсиса по сравнению с текущими тенденциями показателей смертности в условиях полирезистентности. Аналогичные модели, разработанные для других ключевых патогенов, могут дать клиницистам, политикам и общественности более комплексное понимание эпидемиологических и клинических последствий в эпоху утраты эффективности антибиотиков.

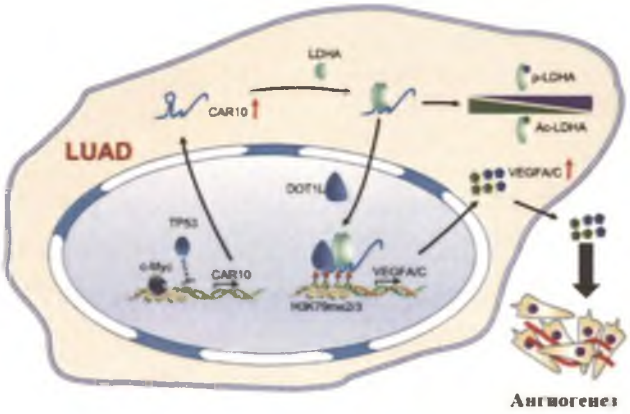
Первоисточник:

Benjamin J. Koch, Daniel E. Park, Bruce A. Hungate, Cindy M. Liu, James R. Johnson & Lance B. Price, Predicting sepsis mortality into an era of pandrug-resistant E. coli through modeling, Nature Microbiology, № 278 (2024)/DOI: 10.1038/s43856-024-00693-7

Повышенная экспрессия длинной некодирующей РНК CAR10 стимулирует ангиогенез аденокарциномы легкого

Ключевые слова: Аденокарцинома легкого; Длинная некодирующая РНК

Ангиогенез является важной характеристикой аденокарциномы легкого (lung adenocarcinoma или LUAD) и одной из важных причин высокой смертности пациентов с LUAD. Известно, что длинная некодирующая РНК (днРНК) CAR10 способствует метастазированию LUAD посредством индукции эпителиально-мезенхимального перехода, а ее нокаут снижает плотность кровеносных сосудов в моделях ксенотрансплантатов, что предполагает, что CAR10 может регулировать образование опухолевой сосудистой сети. В новой работе авторы раскрыли молекулярный механизм индукции ангиогенеза аденокарциномы легкого, опосредованный днРНК CAR10.



Сверхэкспрессирующаяся в LUAD днРНК CAR10 связывается с белком "лактатдегидрогеназа А" (LDHA), увеличивает его фосфорилирование и снижает ацетилирование, что способствует его ядерной транслокации. В свою очередь ядерный LDHA увеличивает метилирование H3K79 в интервале генов фактора роста эндотелия сосудов A/C (VEGFA/C), повышая их экспрессию, что приводит к стимуляции ангиогенеза в ткани LUAD. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили описанный выше механизм.

В клетках аденокарциномы легкого днРНК CAR10 регулирует посттрансляционную модификацию LDHA, что ведет к увеличению экспрессии генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA/C), способствуя ангиогенезу LUAD. Полученные результаты свидетельствуют о том, что днРНК CAR10 потенциально может быть терапевтической мишенью для предотвращения или купирования ангиогенеза аденокарциномы легкого.

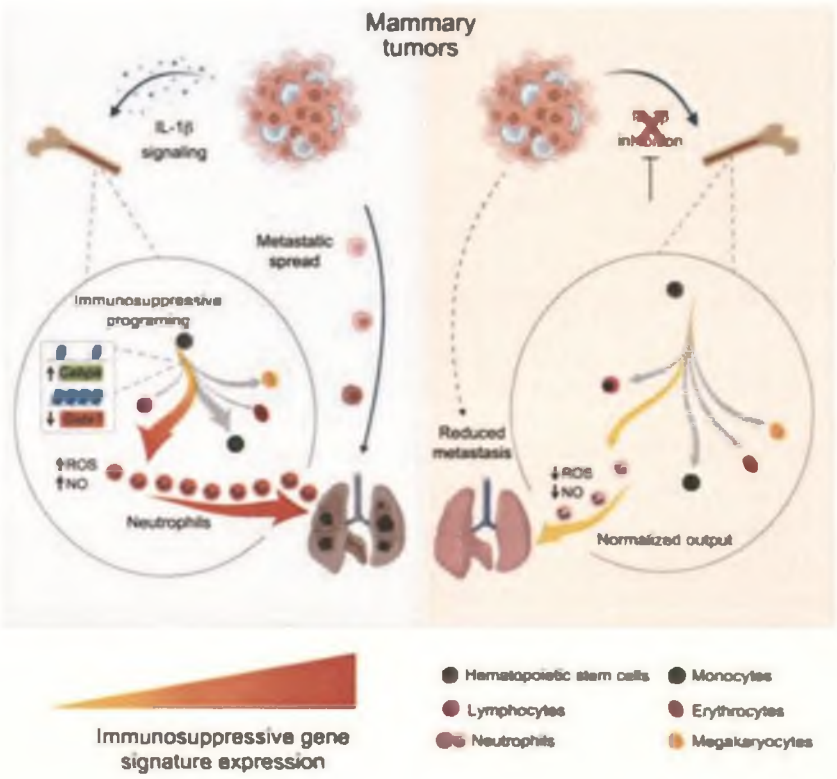
Первоисточник:

Xiaolu Ge, Chao Du, Li Fang, Wei Xu, Juanjuan Xiang , Jiheng Liu, Ming Zhou, Yuejun Chen, Ziyao Wang, Zheng Li, Long non-coding RNA CAR10 promotes angiogenesis of lung adenocarcinoma by mediating nuclear LDHA to epigenetically regulate VEGFA/C, Communications Biology, № 8, стр. 1-14/DOI: 10.1038/s42003-025-07452-x

Индуцированное перепрограммирование миелопоэза при раке молочной железы

Ключевые слова: Нейтрофилы; Рак молочной железы; Метастазирование

Метастазирование — основная причина смерти при раке молочной железы (РМЖ). Исследования показывают, что накопление миелоидных клеток в кровотоке четко коррелирует с неблагоприятным прогнозом при РМЖ и других типах солидных опухолей. Одним из прогностических биомаркеров неблагоприятного прогноза течения заболевания является высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. Известно, что опухоли могут влиять на реализацию иммунных реакций, при этом эффекты воздействия на ранних этапах кроветворения до недавнего времени оставались малоизученными.



Используя методы проточной цитометрии, РНК-секвенирования и ATAC-seq, исследователи из Нидерландского института рака обнаружили, что опухоли молочной железы способны перестраивать процесс кроветворения в костном мозге, подавляя лимфопоэз и эритропоэз, а также ускоряя дифференцировку иммуносупрессивных нейтрофилов, которые, в свою очередь, подавляют иммунный ответ и способствуют метастазированию. Было показано, что блокирование активности воспалительного цитокина IL-1β способствует нормализации кроветворения, а также уменьшению выраженности иммуносупрессивных свойств нейтрофилов и снижению количества метастазов в легких и лимфоузлах у мышей.

Эти данные открывают путь для новых методов лечения, направленных на восстановление нормального кроветворения и блокирование метастазирования с помощью анти-IL-1β терапии.

Первоисточник:

Hannah Garner, Moreno Martinovic, Ning Qing Liu et al., Understanding and reversing mammary tumor-driven reprogramming of myelopoiesis to reduce metastatic spread, Cancer Cell, № 43, стр. 1-17/DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.04.007

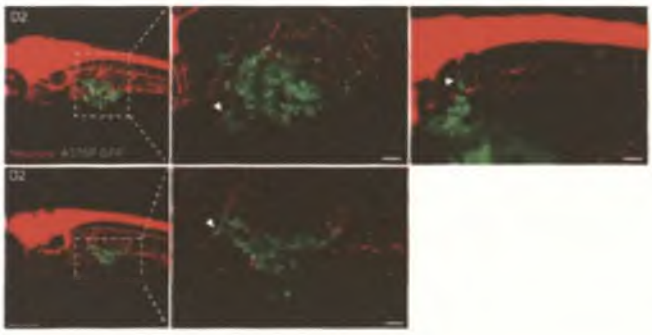
Меланома и ее нервное окружение: рыбы-ксенографты помогли раскрыть тайны рака кожи у человека

Ключевые слова: Ксенографты; Рак; Меланома кожи

Меланома кожи — агрессивный вид рака, происходящий из меланоцитов, который, несмотря на малую долю среди онкозаболеваний кожи, вызывает большинство связанных с ними смертей. Хотя таргетная терапия помогает улучшить прогнозы выживаемости, резистентность опухоли из-за ее пластичности и динамичного микроокружения остается проблемой. Зарубежные ученые разработали модель ксенографта *Danio rerio* для изучения меланомы, выявив новые аспекты формирования ее микроокружения.

В первой части исследования авторы изучили процесс распространения опухоли у созданных ксенографтов. Для этого линию клеток злокачественной меланомы человека, меченных зеленой или красной флуоресцентной меткой, трансплантировали в плавательный пузырь личинок *Danio rerio* на третий день после оплодотворения. Уже на вторые сутки после трансплантации было обнаружено, что опухоль активно пролиферирует, также наблюдалось значительное количество диссеминированных опухолевых клеток. Примечательно, что эти клетки обнаруживались как в близлежащих к плавательному пузырю органах и тканях, так и на значительном удалении от первичного очага, что свидетельствует о высокой инвазивной способности данной модели.

Для визуализации изменений в микроокружении опухоли исследователи использовали трансгенную линию *Danio rerio* (nbt:DsRed), в которой все нейроны экспрессируют красный флуоресцентный белок. После трансплантации клеток меланомы вблизи опухолевого очага у личинок произошли морфологические изменения нейронов: аксоны стали длиннее, а дендриты — более разветвленными.



Анализ показал, что клетки меланомы вступают в прямой контакт с энтеральными нейронами кишечника, что позволяет предположить использование аксональных путей для распространения опухоли.

В заключительном эксперименте, основываясь на данных о влиянии катехоламинов (в частности, норадреналина) на поведение меланомы, ученые изучили их роль в данной модели. Хотя норадреналин не оказывал значимого влияния на рост первичной опухоли, было установлено, что катехоламины, и особенно норадреналин, стимулируют миграцию опухолевых клеток в новые ниши, способствуя диссеминации.

Полученные результаты демонстрируют, что клетки меланомы активно взаимодействуют с нейронами микроокружения, используя аксоны для диссеминации, а катехоламины (в частности, норадреналин) усиливают их миграционную активность. Исследователи надеются, что созданная модель ксенографта *Danio rerio* поможет выявить специфические нейронные маркеры прогрессирования опухоли и разработать антинейрогенную терапию, направленную на подавление нейрональных сигналов, способствующих развитию меланомы.

Первоисточник:

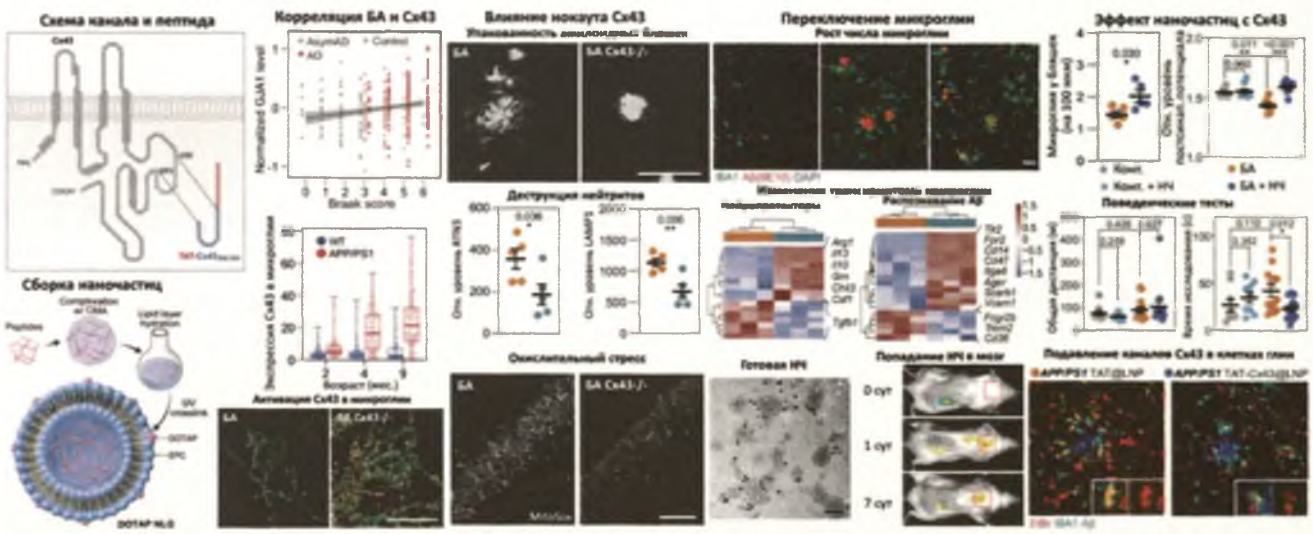
Francesca Lorenzini, Johanna Marines, Julien Le Friec, Nam Do Khoa, Laura Fontenille, Karima Kissa, Maria Cater, Maria Angela Nieto & Berta Sanchez-Laordenina Mione, Melanoma innervation, noradrenaline and cancer progression in zebrafish xenograft model, Cell Death Discovery/DOI: https://doi.org/10.1038/s41420-025-02523-8

Блокада активности канала клеток микроглии переключает их на нейропротекторный тип

Ключевые слова: Наночастицы; Пептидный лиганд; Нейровоспаление

Воздействие на микроглию как на одну из причин нейродегенерации считается перспективной, но малоизученной стратегией лечения болезни Альцгеймера (БА).

В качестве объекта для исследования китайские ученые выбрали коннексин-43 (Cx43): данный белок обеспечивает межклеточное взаимодействие глии и олигодендроцитов. В исследовании применялась мышиная модель БА APPswe/PS1dE9 (APP/PS1), а также посмертные образцы пациентов с диагностированной БА. Для воздействия на коннексин был предложен синтетический пептид TAT-Cx43, ингибирующий Cx43. Для доставки в мозг TAT-Cx43 помещали в липидные наночастицы. Результаты получали в гистологических (иммунохимическое окрашивание на биомаркеры патологии, оценка активности межклеточного транспорта, потенциация нейронов, транскриптомный профиль) и поведенческих (открытое поле, распознавание объекта, лабиринт Мейза) тестах.



Микроглиальные полуканалы Cx43 коррелировали с нарушением функции микроглии: содержание и активность микроглиального Cx43 повышались как в мозге пациентов с БА, так и у мышей APP/PS1. Генетический нокаут Cx43 переключал клетки микроглии на нейропротекторный фенотип, усиливая взаимодействие микроглии с бляшками и подавляя нейротоксичность. Нагруженные пептидом липидные частицы TAT-Cx43@LNPs эффективно замедляли развитие нейропатологии и когнитивных нарушений у мышей с моделью БА. Инъекции TAT-Cx43 приводили к уменьшению количества и размера амилоидных бляшек при лечении на ранней стадии заболевания; снижению дистрофии перибляшечных нейритов и потери синаптических связей; снижению окислительного стресса нейронов; компенсации потери миелина и смягчению когнитивных нарушений.

Таргетирование Cx43-полуканалов с использованием TAT-Cx43@LNPs представляет собой перспективную стратегию купирования нейродегенерации. Требуется изучение побочных эффектов ингибирования Cx43, особенно в других тканях.

Первоисточник:

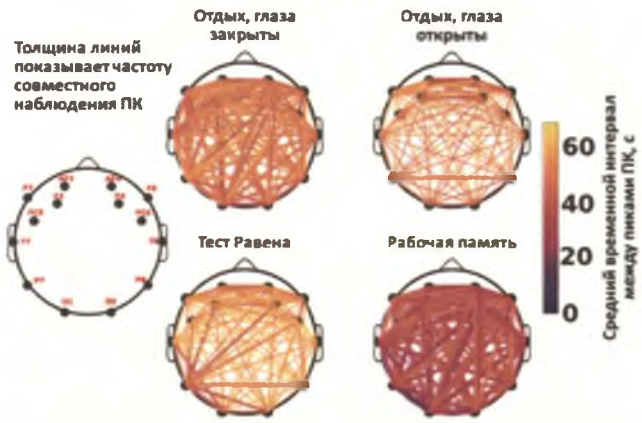
Su, Y., Li, H., Zhang, W. et al., Connexin43 hemichannel blockade turns microglia neuroprotective and mitigates cognitive deficits in a mouse model of amyloidosis, Nature Communications, № 16, стр. 5621/DOI: 10.1038/s41467-025-60746-w

Новый подход к определению функциональной связности мозга

Ключевые слова: Функциональная связность; Электроэнцефалография

Функциональная связность показывает, как коррелирует активность разных областей мозга. Она оказывается важна при исследовании множества разнообразных состояний головного мозга, таких как общая анестезия, эпилептический приступ, расстройства аутистического спектра, нейродегенеративные заболевания и др.

Для определения функциональной связности могут использоваться различные исследования: электроэнцефалография (ЭЭГ), магнитоэнцефалография (МЭГ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) или коротковолновая спектроскопия. ЭЭГ имеет преимущества в виде низкой стоимости, общедоступности и высокого разрешения по времени, однако обладает низким пространственным разрешением и подвержена воздействию шумов от соседних отделов мозга. Существующие на данный момент методики определения функциональной связности по данным ЭЭГ анализируют полный спектр считываемых электрических волн. О корреляции сигналов в разных частях мозга можно судить по их частотному составу или по содержащейся в них информации.



В 2010 году группа ученых из США открыла явление, которое получило название "потенциал когерентности" (ПК): при достижении определенного уровня активности группы нейронов генерируемые этой группой электрические волны способны без искажений переноситься на другие области мозга, подобно тому, как потенциал действия переносится по мембране нейрона при должном уровне деполяризации. Предположительно, ПК переносят наиболее важные для выполнения текущей задачи сигналы, а потому именно их структура должна наиболее четко отражать активность мозга. На основе этого предположения авторы разработали принципиально новый подход к определению функциональной связности при помощи ЭЭГ, основанный на анализе корреляции между потенциалами когерентности, регистрируемыми в разных областях мозга. Для определения связности двух областей используются показатели частоты одновременного наблюдения идентичных ПК в этих областях, а также среднего, минимального и максимального времени между пиками идентичных ПК в разных областях. Для анализа качества методики было отобрано 25 здоровых людей, и их ЭЭГ были сняты в четырех состояниях: состояние покоя с закрытыми глазами, состояние покоя с открытыми глазами, прохождение теста Равена, выполнение заданий на рабочую память.

По характеристикам наблюдаемых потенциалов когерентности ученые смогли различать четыре описанных состояния, причем такой подход оказался значительно эффективнее и имел большую статистическую значимость, чем использующиеся в настоящее время методы анализа ЭЭГ. Это подтверждает важность ПК в деятельности мозга и делает изучение данного явления перспективным направлением дальнейших исследований.

Первоисточник:

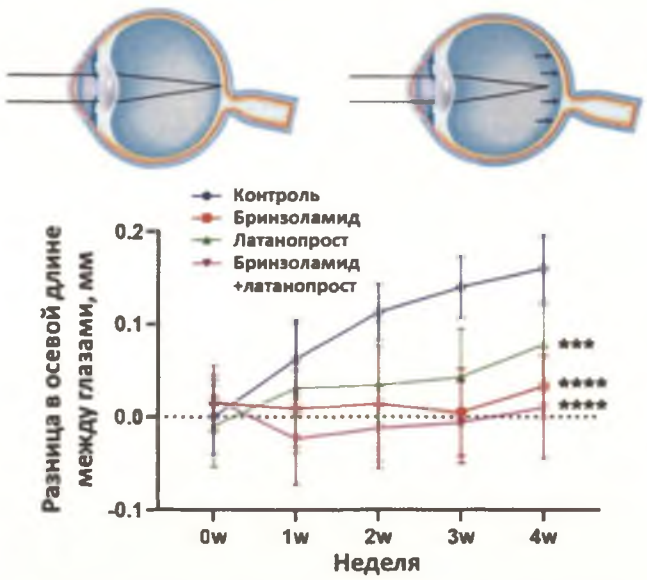
Puthanmadam Subramaniyam N., Thiagarajan T. C., A novel method for estimating functional connectivity from EEG coherence potentials, Sci Rep, № 15/DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-94076-0

Понижение внутриглазного давления для предотвращения развития миопии

Ключевые слова: Миопия; Внутриглазное давление

От миопии (близорукости) страдают сотни миллионов людей (по некоторым оценкам, до нескольких миллиардов), и это число неуклонно растет. По оценкам экспертов, порядка 80% жителей Восточной и Юго-Восточной Азии являются близорукими. При этом механизмы возникновения этого заболевания до сих пор неизвестны, и не был найден эффективный и безопасный метод предотвращения миопии.

Миопия характеризуется тем, что свет, прошедший через хрусталик, фокусируется не на сетчатке, а в точке перед ней. Такой дефект зрения может быть связан с некорректной работой самого преломляющего аппарата глаза, но чаще всего оказывается вызван патологическим удлинением глазного яблока. Одним из факторов риска развития миопии является повышенное внутриглазное давление (гипертензия), влияющее на морфологию глаза.



Группа ученых из Китая исследовала влияние препаратов, понижающих внутриглазное давление (бринзоламид и латанопрост), на развитие миопии у морских свинок. Для индукции развития близорукости у животных их правый глаз накрывался мутной пленкой (так называемая form-deprived myopia), в то время как левый глаз оставался нетронутым.

Хотя правые и левые глаза свинок показывали идентичные значения внутреннего давления, длина замутненных глаз в контрольной группе значительно увеличилась по сравнению с нетронутыми глазами. У пораженных миопией глаз также наблюдались истончение сосудистой оболочки и увеличение толщины коллагеновых волокон склеры. Однако применение понижающих внутриглазное давление лекарств значительно снизило темпы роста длины глазного яблока и истончения сосудистой оболочки, а совместное использование бринзоламида и латанопроста позволило даже приблизить коллагеновую структуру склеры к здоровому глазу.

Протеомный анализ показал, что у морских свинок миопия сопровождается повышенной экспрессией белков цитоскелета (в том числе ассоциированных с мышечной гипертрофией), белков, участвующих в метаболизме металлов, а также контролирующих рост сосудов и образование межклеточного вещества. Применение бринзоламида и латанопроста снизило экспрессию белков с этих генов.

Таким образом, было показано, что понижающие внутриглазное давление препараты способны замедлять развитие миопии и сохранять морфологию глаза даже в случае отсутствия гипертензии.

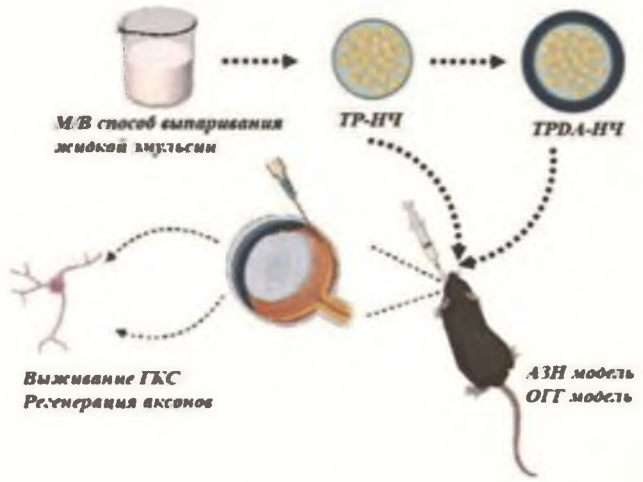
Первоисточник:

Wang, P., Kong, K., Jiang, J. et al., Intraocular pressure is a promising target for myopia control, J Transl Med, № 23, стр. 556 (2025)/DOI: https://doi.org/10.1186/s12967-025-06546-8

Нанодоставка TPEN снижает дозу и частоту инъекций при сохранении нейропротекции сетчатки глаза

Ключевые слова: Наночастицы; Глаукома

Повреждение зрительного нерва (травма глаза, глаукома) приводит к гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и необратимой утрате зрения. Клинически подтвержденных способов регенерации аксонов (ГКС) пока что не существует. Использование N, N, N′, N′-тетракис-(2-пиридилметил) этилендиамина (TPEN), специфического хелатора Zn2+, выявило положительный медицинский потенциал. Однако его терапевтический эффект в плане содействия выживанию (ГКС) и регенерации аксонов ограничен из-за неэффективной доставки лекарства и ограниченной абсорбции.



Для решения проблемы учеными из Китая была разработана новая система доставки лекарства на основе наночастиц (НЧ) с замедленным высвобождением TPEN с использованием метода испарения растворителя из единой эмульсии масло-в-воде (M/B) с различными поверхностными покрытиями. Были проведены исследования на модели животных с атрофией зрительного нерва (АЗН) и острой глазной гипертензией (ОГГ) для изучения нейропротекторного и регенеративного действия наночастиц, нагруженных TPEN. Защита ГКС систематически оценивалась с помощью иммуноокрашивания сетчатки всего препарата и окрашивания гематоксилином и эозином на гистологические изменения. *In vivo* нагруженные TPEN наночастицы достигли сопоставимого терапевтического эффекта в отношении нейропротекции и регенерации аксонов после (АЗН) с меньшей частотой инъекций в стекловидное тело и половинной дозировкой TPEN по сравнению с его раствором. В то же время зрительная функция также более эффективно сохранялась с помощью нагруженных TPEN НЧ. Кроме того, выживаемость ГКС и защита аксонов после ОГГ значительно улучшались после лечения нагруженными TPEN НЧ.

Наночастицы, нагруженные TPEN, достигли сопоставимого терапевтического эффекта, требуя при этом меньшей частоты инъекций в стекловидное тело и меньшей дозировки по сравнению с раствором. Многообещающая стратегия лечения глаукомы открывает потенциальные возможности для разработки и доклинической оценки нейропротекторной и нейрорегенеративной терапии.

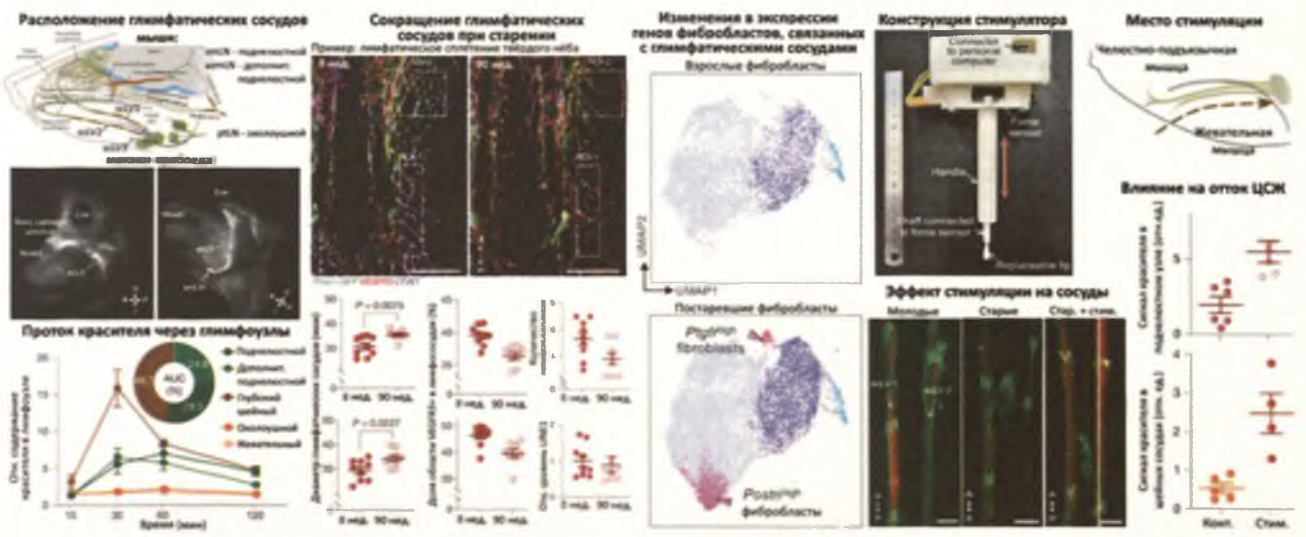
Первоисточник:

Wu C, Zhang H, Chen Y, Li Y, Jin W, Yang J, Zhuo Y, Gao Z, Hu X, Li Y., TPEN loaded poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles promote neuroprotection and optic nerve regeneration., Materials Today Bio, № 32/DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101670

Совершенствование стимуляции глимфатической системы для снижения интенсивности нейродегенеративных процессов в мозге

Ключевые слова: Неивазивная стимуляция; Менингеально-лимфатические сосуды

Для развития стимуляции глимфатической системы в терапии нейродегенеративных болезней ведутся исследования по регуляции потока жидкости по лимфатическим сосудам за счет их сужения и расширения. Корейские ученые исследовали потенциал пути через носоглоточное сплетение к глубоким шейным лимфоузлам. Объектами стали узлы, принимающие жидкость из сосудов, проходящих через глазную щель и около обонятельной луковицы. Эксперименты проводили на мышах и макаках-крабоедах с репортером Prox1-GFP. Для усиления оттока применяли механическую стимуляцию периорбитальной области, носовой стенки и митральных створок левого желудочка. Результат оценивали иммуногистохимически, конфокальной микроскопией и секвенированием РНК.



Удалось установить, что с возрастом гладкие мышцы и клапаны глимфатических сосудов продолжают функционировать и способствуют спонтанному однонаправленному перекачиванию цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в шейные лимфоузлы, но при старении количество лимфатических сосудов в слизистой оболочке носа и твердом небе снижается, что сокращает отток ЦСЖ в шейные лимфоузлы на 30%, несмотря на сохранность собирательных лимфатических сосудов. В эндотелии этих сосудов повышалась экспрессия синтазы оксида азота Nos3, но количество белка eNOS, наоборот, падало, что нарушало сигнализацию оксида азота. Неинвазивная механическая стимуляция сосудов удваивала отток ЦСЖ и корректировала нарушение дренажа у пожилых мышей.

Результаты исследования не только дают информацию о ключевых точках стимуляции менингеально-лимфатической системы, но и выявляют потенциальные биохимические мишени, воздействие на которые может оказать системный активирующий эффект на околомозговые лимфатические узлы и сосуды. Методы стимуляции потребуют отдельной проработки и адаптации для организма человека.

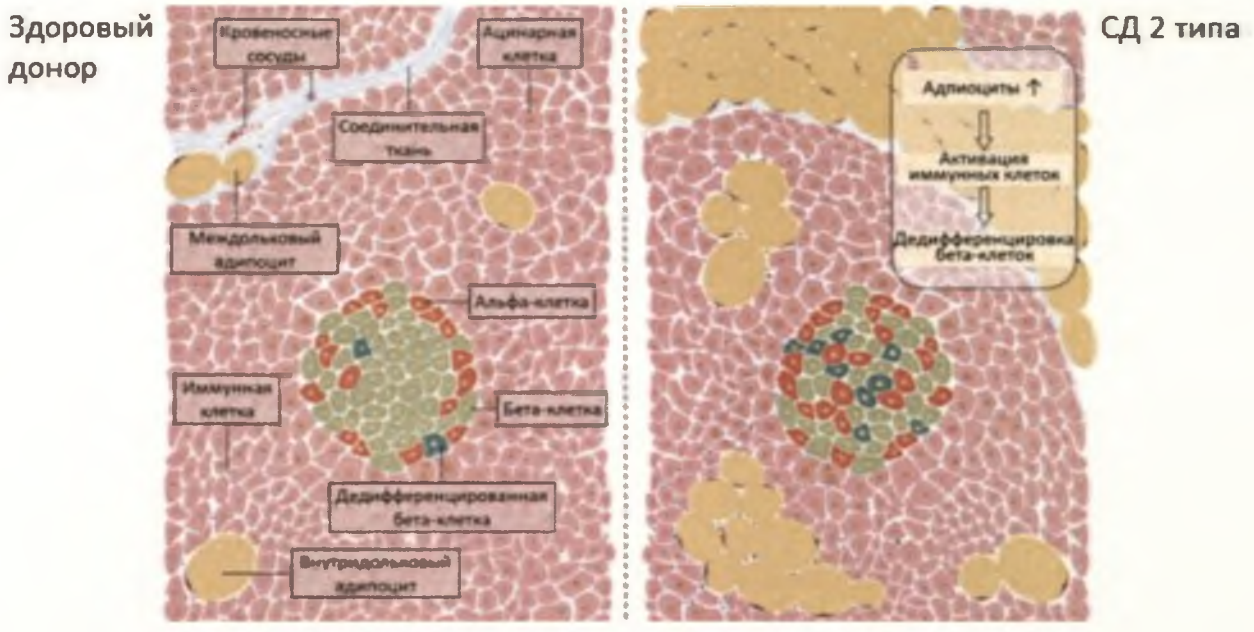
Первоисточник:

Jin, H., Yoon, JH., Hong, S.P. et al., Increased CSF drainage by non-invasive manipulation of cervical lymphatics, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09052-5

Роль жировых отложений в поджелудочной железе при развитии сахарного диабета второго типа

Ключевые слова: Бета-клетки; Адипоциты; Поджелудочная железа

Сахарный диабет второго типа часто описывают как резистентность клеток мышц, печени и жировой ткани к инсулину. Однако исследования последних лет все чаще акцентируют внимание на том, что при диабете второго типа также наблюдается снижение выработки инсулина поджелудочной железой. Повышенный риск развития сахарного диабета второго типа связан с наследственностью, а также с особенностями образа жизни: неправильным рационом, малой подвижностью, стрессом и избыточной массой тела. Известно, что избыточная жировая ткань может приводить к инсулинорезистентности, но также предполагается, что она может влиять на выработку самого инсулина.



Группа исследователей из Китая рассмотрела, как жировая ткань влияет на эндокринную деятельность поджелудочной железы. Основной интерес представляют два типа клеток: бета-клетки, вырабатывающие инсулин, и альфа-клетки, секретирующие глюкагон (этот гормон, напротив, приводит к выделению глюкозы в кровь). Исследование показало, что жировая масса коррелирует отрицательно с массой бета-клеток и положительно с массой альфа-клеток. Оказалось также, что большая жировая масса ассоциирована с меньшей экспрессией генов, отвечающих за дифференцировку и функционирование бета-клеток, и повышенной экспрессией маркера дедифференцировки этих клеток. Помимо этого, скопления адипоцитов оказались ассоциированными с экспрессией воспалительных цитокинов и агрегацией Т-клеток.

Авторы высказывают предположение о том, что повышенное содержание жировой ткани в поджелудочной железе приводит к активации иммунного ответа и воспалению, что, в свою очередь, приводит к пониженной активности и дедифференцировке бета-клеток и нарушению их баланса с альфа-клетками.

Первоисточник:

Zhang N, Sun Q, Zhang J et al., Intrapancreatic adipocytes and beta cell dedifferentiation in human type 2 diabetes, Diabetologia, № 68(6), стр. 1242-1260/DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-025-06392-9

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

06/2025

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

- Крах 23andMe: как утечка данных и продажа компании подорвали доверие к генетическим тестам 2
- Google запускает AlphaGenome – искусственный интеллект, способный анализировать последствия генетических мутаций 3

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

- Перезагрузка мозга: генная терапия обратила вспять потерю памяти у мышей 4
- Некорректный сплайсинг приводит к синдрому Драве 5
- G-квадруплексы – источник генетической нестабильности 6

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ

- Дефицит цистеина может привести к значительному снижению веса 7

ИММУНОЛОГИЯ

- Анализ выдыхаемого оксида азота для диагностики пневмонии при иммунотерапии 8

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

- Циркулирующая опухолевая ДНК – биомаркер риска рецидива у пациентов с трижды негативным раком молочной железы 9
- Одна молекула, чтобы править всеми 10

МИКРОБИОЛОГИЯ

- От стерильности к дикости: как ученые возвращают лабораторным мышам «дикий» микробиом 11
- Потребление кофе ассоциируется с увеличением численности и распространенности недавно охарактеризованной кишечной бактерии *Lawsonibacter asaccharolyticus* 12

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

- Продолжительность клеточного цикла определяет способность к онкогенной трансформации 13

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Обнаружен критически важный механизм в мозге, объясняющий развитие болезни Альцгеймера 14
- Активаторы гистон-ацетилазы для терапии болезни Альцгеймера 15

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

- «Расширение нашего понимания жизни и интеллекта» – смелые идеи Майкла Левина 16

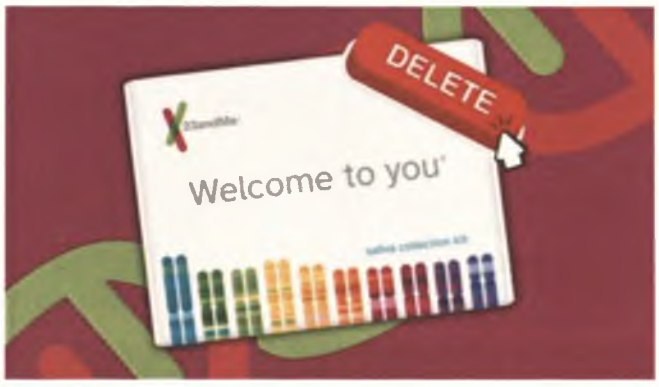
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

- Репрограммирование микроглии облегчает восстановление мозга после инсульта 17

Крах 23andMe: как утечка данных и продажа компании подорвали доверие к генетическим тестам

Ключевые слова: Генетические тесты; Кибербезопасность; Личные данные

Некогда популярная компания по генетическому тестированию «23andMe» оказалась в центре масштабного скандала, который может навсегда изменить отношение общества к коммерческой генетике. Все началось с серьезной утечки данных, в результате которой личная и генетическая информация миллионов пользователей оказалась скомпрометирована. За «серьезные провалы в безопасности» британский регулятор оштрафовал компанию на 2,31 миллиона фунтов стерлингов, а в США клиентам, пострадавшим от утечки, может быть выплачена компенсация до 10000 долларов в рамках урегулирования коллективного иска.



Резонанс усилили новости о банкротстве компании и ее последующей продаже некоммерческой организации, возглавляемой одним из соучредителей «23andMe». Этот шаг вызвал шквал критики и опасений, что данные клиентов, несмотря на заверения, могут быть проданы или использованы в коммерческих целях, например, фармацевтическими компаниями. В ответ на это коалиция из 28 штатов подала судебный иск с целью предотвратить возможную продажу генетических данных. Реакция пользователей была незамедлительной: около 15% клиентов уже подали запросы на удаление своих генетических данных из системы, а ведущие технологические издания публикуют инструкции о том, как это сделать, подчеркивая, что доверие к компании подорвано безвозвратно.

Скандал с «23andMe» стал катализатором для активных действий законодателей по всему миру. Главный аргумент правозащитников прост и убедителен: вы не можете «сбросить» свою ДНК, как пароль. Это уникальная и неизменная информация, и компании не должны обращаться с ней так же легкомысленно, как с учетными данными. Расследование практик обеспечения кибербезопасности в ведущих компаниях по ДНК-тестированию выявило серьезные недостатки, что послужило толчком для законодательной активности.

С начала 2025 года на федеральном и местном уровне в США представлен целый ряд законопроектов, направленных на защиту генетической конфиденциальности. Многие штаты принимают собственные законы, устанавливающие строгие правила для сбора, использования и передачи генетических данных. Эта волна законодательных инициатив свидетельствует о растущем понимании того, что генетическая информация требует особого правового статуса и защиты.

Первоисточник:

https://www.insideprivacy.com/health-privacy/multiple-states-enact-genetic-privacy-legislation-in-a-busy-start-to-2025//DOI: https://www.zdnet.com/article/how-to-delete-your-23andme-data-and-why-you-should-do-it-now/

Google запускает AlphaGenome – искусственный интеллект, способный анализировать последствия генетических мутаций

Ключевые слова: Искусственный интеллект; Машинное обучение; Моделирование; Генетические мутации; ДНК

Google DeepMind представил AlphaGenome – передовую модель искусственного интеллекта (ИИ), разработанную для анализа эффектов генетических мутаций. Модель способна обрабатывать до одного миллиона пар оснований ДНК одновременно, что представляет собой беспрецедентный прорыв в области геномики. AlphaGenome может значительно ускорить процесс понимания того, как изменения в последовательности ДНК влияют на функции белков и общее состояние организма. Его способность к быстрой и точной интерпретации обширных объемов генетических данных открывает новые горизонты для исследований в области наследственных заболеваний.

Модель AlphaGenome берет в качестве входных данных длинную последовательность ДНК и предсказывает тысячи молекулярных свойств, характеризующих ее регуляторную активность. ИИ также может оценить эффекты генетических вариантов или мутаций, сравнивая предсказания мутировавших последовательностей с немутировавшими.

Прогнозируемые свойства включают в себя участки, где начинаются и где заканчиваются гены в различных типах клеток и тканей, где они сплайсируются, количество производимой РНК, а также информацию о том, какие основания ДНК доступны, близки друг к другу или связаны с определенными белками. Данные для обучения были получены от крупных публичных консорциумов, включая ENCODE, GTEx, 4D Nucleome и FANTOM5, которые экспериментально измерили эти свойства в сотнях типов клеток и тканей человека и мыши.

Многие редкие генетические заболевания, такие как спинальная мышечная атрофия и некоторые формы муковисцидоза, могут быть вызваны ошибками в сплайсинге. AlphaGenome – первая модель ИИ, которая может явно моделировать расположение и уровень экспрессии этих соединений непосредственно из последовательности, предлагая более глубокое понимание влияния генетических вариантов на сплайсинг РНК.

AlphaGenome потенциально может помочь в разработке персонализированных методов лечения, предсказывая реакцию на лекарства и выявляя генетическую предрасположенность к различным состояниям. Создание такого мощного аналитического инструмента является значительным шагом на пути к более глубокому пониманию человеческого генома и его влияния на здоровье.

Первоисточник:

https://deepmind.google/discover/blog/alphagenome-ai-for-better-understanding-the-genome//DOI: https://deepmind.google/discover/blog/alphagenome-ai-for-better-understanding-the-genome/

Перезагрузка мозга: генная терапия обратила вспять потерю памяти у мышей

Ключевые слова: Мозг; Генная терапия; Память; Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей нейронов и снижением когнитивных функций, включая деградацию памяти. Существующие методы лечения в основном направлены на устранение симптомов, таких как аномальные белковые отложения в мозге, но не устраняют первопричину заболевания.

Ученые из Медицинской школы Калифорнийского университета в Сан-Диего разработали генную терапию, которая может не просто смягчать выраженность симптомов, а потенциально восстанавливать функции мозга. Исследование сфокусировано на белке под названием кавеолин-1 (Cav-1), который является ключевым компонентом клеточных мембран и регулирует множество сигнальных путей, способствующих росту и выживанию нейронов. В ходе доклинических испытаний на двух различных моделях мышей с БА исследователи вводили генную терапию, названную *SynCav1*, для увеличения уровня кавеолина-1 в гиппокампе – области мозга, критически важной для функций памяти. Важно отметить, что терапия применялась уже после появления симптомов заболевания.

Результаты оказались многообещающими:

- **сохранение памяти:** у мышей, получивших терапию, наблюдалось устойчивое сохранение памяти по сравнению с контрольной группой;
- **восстановление на генетическом уровне:** анализ транскриптома показал, что профиль экспрессии генов у мышей, прошедших лечение, стал схож с профилем здоровых мышей того же возраста (вероятно, терапия способна перепрограммировать больные клетки, возвращая им более здоровый фенотип).

Исследование продемонстрировало, что повышенная экспрессия *SynCav1* усиливает нейронную и синаптическую активность. Ученые также определили, что нейропротекторный белок ADNP может выступать потенциальным посредником, через которого кавеолин-1 оказывает свое защитное действие на когнитивные функции.

Этот подход отличается от традиционных методов, нацеленных на удаление амилоидных бляшек, и предлагает стратегию, направленную на усиление собственных защитных механизмов мозга для борьбы с нейродегенерацией.

Первоисточник:

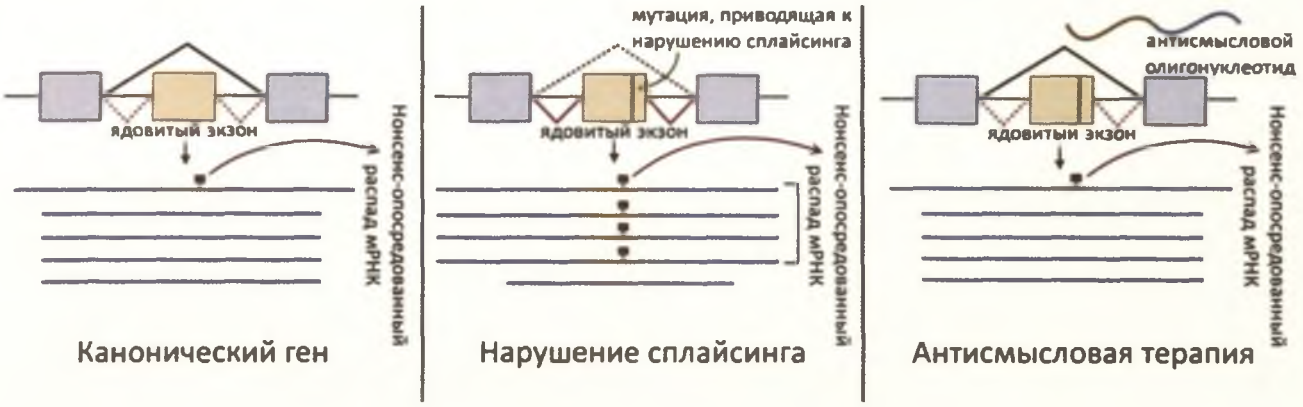
https://www.nature.com/articles/s41392-025-02258-z/DOI: 10.1038/s41392-025-02258-z

Некорректный сплайсинг приводит к синдрому Драве

Ключевые слова: Сплайсинг; Синдром Драве; Антисмысловые олигонуклеотиды; Эпилепсия

Лечение генетических заболеваний сложно тем, что к нарушению функционирования одного и того же белка может привести множество разных мутаций. Вследствие этого терапия, в том числе и генная, часто должна подбираться индивидуально для каждого пациента. Синдром Драве – генетическое заболевание, вызывающее у пациентов тяжелые эпилептические приступы с раннего возраста, часто слабо поддающиеся лечению антиконвульсантами. Этот синдром показал сильные ассоциации с мутациями гена *SCN1A*, кодирующего α-субъединицу натриевого канала 1 типа. Часть этих мутаций приводит к альтернативному сплайсингу транскрипта *SCN1A* и включению в зрелую мРНК т.н. "ядовитых экзонов". Такие экзоны содержат в себе стоп-кодоны, которые клетка воспринимает как ошибки, после чего разрушает содержащую их мРНК. Это, в свою очередь, приводит к ослабленной трансляции и недостатку соответствующего белка в клетке. До недавнего времени в гене *SCN1A* был известен один "ядовитый экзон", в 20 интроне (обычно этот экзон обозначается 20N).

Группа ученых из Бельгии и США обнаружила еще два таких участка, в 1 и 22 интронах (экзоны 1N и 22N соответственно). Причем у некоторых пациентов, страдающих от синдрома Драве, мутации наблюдались в самих "ядовитых экзонах", и именно это приводило к их учащенному включению в зрелую мРНК.



Для "ядовитых экзонов" многообещающим методом лечения кажется антисмысловая терапия – использование комплементарных олигонуклеотидов для контроля сплайсинга или трансляции мРНК. Действительно, использование этой терапии для удаления из мРНК 1N, 20N и 22N экзонов *in vitro* позволило авторам значительно ослабить разрушение РНК и увеличить производство белка SCN1A.

Хотя синдром Драве и является по своей сути генетическим заболеванием, он может быть связан не с прямым нарушением аминокислотной последовательности белка, а с подавлением экспрессии кодирующего его гена. Поэтому антисмысловая терапия находит здесь новое применение: не как инструмент подавления нежелательного гена, а как способ снятия некорректной «черной метки» с в целом функциональной РНК.

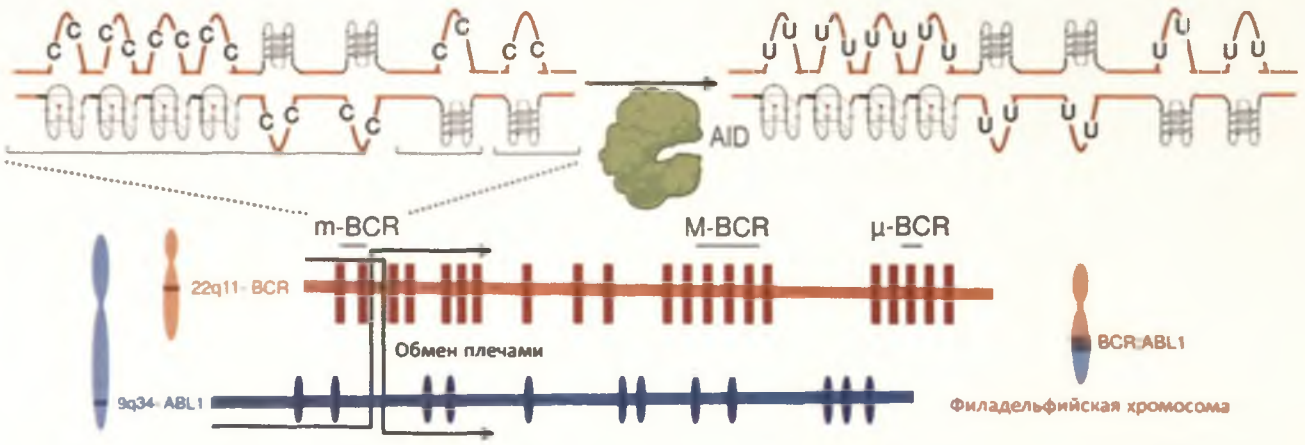
Первоисточник:

Tang S., Stamberger H., Calhoun J.D. et al., Antisense oligonucleotides modulate aberrant inclusion of poison exons in SCN1A-related Dravet syndrome, JCI insight, № Vol. 10, Issue 7/ DOI: https://doi.org/10.1172/jci.insight.188014

G-квадруплексы – источник генетической нестабильности

Ключевые слова: B-клетки; Хронический миелоидный лейкоз; G-квадруплекс

Несмотря на большой прогресс человечества в понимании этапов развития генетических заболеваний и злокачественных новообразований (ЗНО), многие механизмы мутагенеза до сих пор остаются неизвестными. Часто оказывается неясным, почему некоторые участки ДНК обладают столь высоким риском возникновения мутаций по сравнению с остальным геномом. Филадельфийская хромосома – обмен участками между хромосомами 9 и 22, затрагивающий гены *ABL1* и *BCR*. Эта мутация обнаруживается в 95% случаев хронического миелоидного лейкоза. Несмотря на то что филадельфийская хромосома была впервые описана более 60 лет назад, механизм ее возникновения до сих пор неизвестен.



Группа ученых из Индии обнаружила, что многие характерные точки транслокации гена *BCR* находятся в областях, которые способны образовывать G-квадруплексы – богатые гуанином структуры из четырех цепочек нуклеотидов. В случае *BCR* G-квадруплексы образуются из одной цепи ДНК, оставляя комплементарную ей в незащищенном одноцепочечном состоянии. Это повышает вероятность ее повреждения и мутаций.

Далее авторы исследовали взаимодействие с *BCR* фермента AID, который позволяет добиться большего генетического разнообразия антител за счет индукции мутаций в их паратопах. AID деаминирует цитозин, превращая его в урацил и нарушая тем самым комплементарность. Это может приводить к мутациям при репликации ДНК или при работе системы репарации. Однако удаление урацила также может приводить к формированию невосстановленных одноцепочечных разрывов, которые, в свою очередь, имеют риск превратиться в двуцепочечные и привести к транслокации участков хромосом. Авторы показали, что AID, хотя и обладает высокой специфичностью, способен связываться с одноцепочечной ДНК в области гена *BCR*, образующейся вследствие формирования G-квадруплексов, и деаминировать ее.

Авторы предлагают новую гипотезу возникновения генетических транслокаций: появление уязвимых участков ДНК вследствие образования G-квадруплексов. Более того, они предполагают, что хронический миелоидный лейкоз может быть вызван теми же механизмами, которые обеспечивают генетическую пластичность адаптивного иммунитета.

Первоисточник:

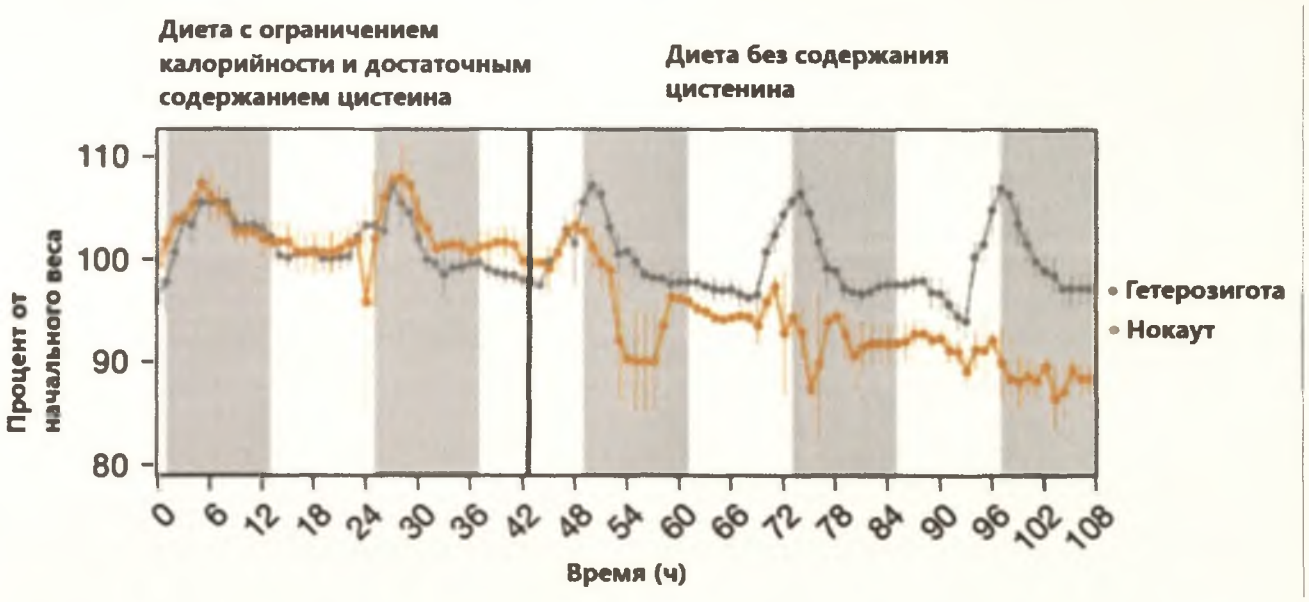
Sharma S., Thomas E., Dahal S. et al., Formation of multiple G-quadruplexes contributes toward BCR fragility associated with chronic myelogenous leukemia, Nucleic Acids Res, № Vol. 53, Issue 6/DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkaf167

Дефицит цистеина может привести к значительному снижению веса

Ключевые слова: Ожирение; Метаболизм; Диета

Во всем мире около 16% людей страдают ожирением, причем заболеваемость только растет с каждым годом. В последнее время для решения этой проблемы исследуются различные диетические вмешательства, включая ограничение углеводов, жиров и аминокислот.

Недавно ученые из США исследовали влияние удаления отдельных аминокислот из рациона питания на профиль веса у мышей. Ограничение цистеина у мышей с нокаутом цистатионин γ-лиазы приводило к наиболее существенной потере веса, составившей 30% в течение 1 недели, по сравнению с ограничением других незаменимых аминокислот без ухудшения функции печени, хотя и гораздо более медленными темпами. Интересно также, что такая быстрая потеря веса была обратимой. Было обнаружено, что дефицит цистеина активировал интегрированную реакцию на стресс и реакцию на окислительный стресс, которые усиливают друг друга, приводя к индукции генов *GDF15* и *FGF21*.



В частности, авторы зафиксировали более низкие показатели уровня тканевого кофермента А (КоА), вызывавшие снижение функциональности митохондрий и метаболическую перестройку, которые, в свою очередь, приводили к энергетически неэффективному анаэробному гликолизу и нарушению цикла трикарбоновых кислот с устойчивой экскрецией с мочой пирувата, оротата, цитрата, α-кетоглутарата, богатых азотом соединений и аминокислот.

Исследование показало, что ограничение цистеина вызывает истощение глутатиона и КоА и тем самым оказывает максимальное влияние на потерю веса, изменение метаболизма и сигнализацию стресса по сравнению с ограничением других аминокислот. Эти результаты могут стать основой разработки стратегий лечения ряда метаболических заболеваний и предотвращения кризиса ожирения в будущем.

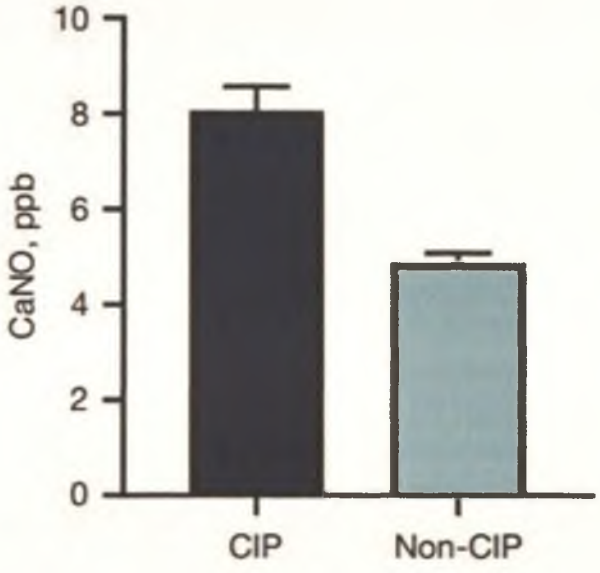
Первоисточник:

Varghese, A., Gusarov, I., Gamallo-Lana, B. et al., Unravelling cysteine-deficiency-associated rapid weight loss, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-08996-y

Анализ выдыхаемого оксида азота для диагностики пневмонии при иммунотерапии

Ключевые слова: Рак легкого; Иммунотерапия; Машинное обучение

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) эффективна при лечении злокачественных новообразований, но сопровождается риском серьезных побочных эффектов, включая индуцированную применением ИКТ пневмонию (Checkpoint Inhibitor-related Pneumonia – CIP). В новом исследовании, опубликованном в журнале *Translational Lung Cancer Research*, предложена диагностическая модель на основе неинвазивного анализа выдыхаемого оксида азота (eNO), которая может помочь в раннем выявлении CIP.



Ученые из Южного медицинского университета (Китай) провели проспективное исследование с участием 307 пациентов с раком легкого, получавших ИКТ. Авторы разработали диагностическую модель машинного обучения, которая анализирует пять ключевых клинических параметров: (1) концентрацию альвеолярного оксида азота (CaNO) – главный биомаркер воспаления в легких; (2) наличие предшествующей лучевой терапии – важный фактор риска; (3) признаки эмфиземы на КТ – показатель структурных изменений легких; (4) небольшой плевральный выпот – визуальный маркер осложнений; (5) сниженный уровень лимфоцитов – показатель иммунного статуса.

Модель использует логистическую регрессию для интеграции этих признаков и демонстрирует высокую диагностическую эффективность (AUC – 0,821, чувствительность – 77%, специфичность – 75,8%), что позволяет достоверно выявлять CIP в 60,6% случаев при положительном результате. Особенность подхода – использование неинвазивного измерения eNO – позволяет проводить мониторинг в реальном времени без дополнительных инвазивных вмешательств.

Исследование демонстрирует потенциал анализа eNO для неинвазивной диагностики CIP. Модель в перспективе может стать ценным инструментом для клиницистов, позволяя своевременно корректировать лечение и устранять побочные эффекты, снижая риски для пациентов.

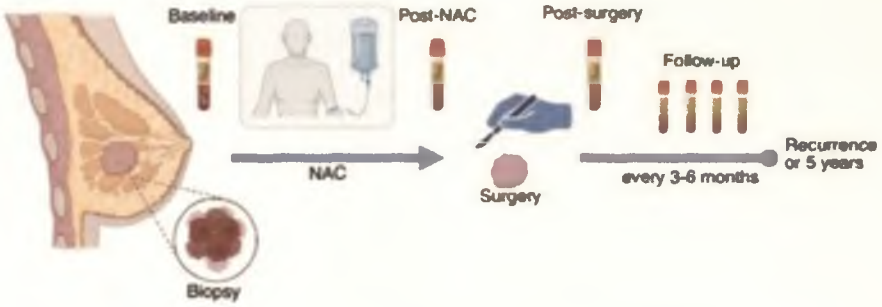
Первоисточник:

Yimei Gao, Tingyue Luo, Danhui Huang, Zeyu Fu, Shudong Ma, Li Lin, Haohua Huang, Tiantian Liu, Jinming Zhang, Xiaoxiao Jiang, Yanmei Ye, Junwei Chen, Junjie Xi, Jinzhong Zhuo, Kaijun Chen, Jingqi Ai, Laiyu Liu, Shaoxi Cai, Hangming Dong, Construction of a checkpoint inhibitor-related pneumonia diagnostic model based on exhaled nitric oxide: a prospective observational study, Translational Lung Cancer Research, № 14(5), стр. 1740-1755/DOI: 10.21037/tlcr-2024-1085

Циркулирующая опухолевая ДНК – биомаркер риска рецидива у пациентов с трижды негативным раком молочной железы

Ключевые слова: сцДНК; ТНРМЖ

Пятилетняя выживаемость пациентов с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) составляет 66% при местнораспространенной форме и 13% при наличии отдаленных метастазов. Стратификация пациентов по риску развития рецидива заболевания с целью корректировки дозы препаратов, которые они получают, является актуальной задачей. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови – малоинвазивный способ оценки опухолевой нагрузки. Комбинация данных о концентрации цоДНК в крови пациента в разных временных точках может служить биомаркером риска рецидива ТНРМЖ.



Авторы новой работы осуществляли динамический мониторинг цоДНК 130 пациентов с ТНРМЖ II/III стадии. Временные точки мониторинга сцДНК включают период до начала неоадъювантной химиотерапии (НАХТ), период между завершением НАХТ и началом хирургического лечения, период в течение 8 недель после хирургического лечения, а затем – каждые 3–6 месяцев после хирургического лечения. На основании полученных результатов авторы исследования ввели дихотомический интегральный показатель – системная опухолевая нагрузка (systemic tumor burden). Высокой считали системную опухолевую нагрузку у пациентов, имеющих либо высокую концентрацию цоДНК до начала НАХТ (максимальная частота генетических вариантов в цоДНК > 1,1%), либо детектируемую цоДНК после хирургического лечения. Все остальные случаи относили к низкой системной опухолевой нагрузке. Разделение пациентов по показателю системной опухолевой нагрузки позволило с высокой эффективностью выделить подгруппу с повышенным риском рецидива. Данный результат был подтвержден на валидационной выборке (N=129). Использование концентрации цоДНК в различных временных точках по отдельности для прогноза риска рецидива не дало такого результата. В частности, у 50% пациентов, в крови которых цоДНК сразу после хирургического лечения не детектировалось, наблюдался рецидив заболевания.

Комбинация показателя системной опухолевой нагрузки, рассчитанного при анализе цоДНК, с показателем клинического ответа на терапию позволяет получить еще более точный прогноз риска рецидива ТНРМЖ.

Первоисточник:

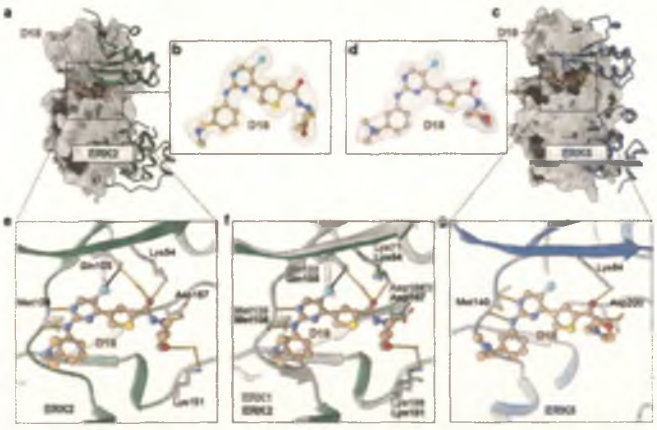
Li S., Li Y., Wei W. et al., Dynamic ctDNA tracking stratifies relapse risk for triple negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy, Nat Commun, № 16/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-57988-z

Одна молекула, чтобы править всеми

Ключевые слова: Рак молочной железы; ERK; Химиотерапия

Основной сложностью противораковой химиотерапии является высокая адаптивность злокачественных новообразований. Компенсаторные метаболические пути и мутагенез целевых белков позволяют вырабатывать резистентность к используемым препаратам. Эффективным методом борьбы с резистентностью является одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, позволяющее воздействовать сразу на несколько белков, не давая раковым клеткам возможности адаптироваться. Однако лекарственные средства могут быть несовместимы друг с другом, а одновременное использование нескольких клеточных ядов повышает вероятность возникновения побочных эффектов.

Перспективной целью противораковой терапии является сигнальный каскад RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2, поскольку он участвует в контроле роста и пролиферации клеток, а нарушения его работы замечены более чем в трети злокачественных новообразований. Наиболее перспективной мишенью кажутся киназы ERK1 и ERK2, поскольку они располагаются внизу каскада, консервативны, а также очень близки друг к другу по строению и выполняемым функциям. Однако ингибирование ERK1 и ERK2 приводит в раковых клетках к компенсаторной активации киназы ERK5 и возникновению резистентности. Помимо этого, до сих пор не было найдено соединение, которое бы достаточно эффективно подавляло активность ERK1 и ERK2 и при этом бы не обладало высокой токсичностью.



Группа ученых из Китая разработала на основе известных ингибиторов ERK1, ERK2 и ERK5 новое, первое в своем классе соединение, которое способно ингибировать все три эти киназы. На данный момент вещество имеет название SKLB-D18. Оно обладает высокой аффинностью к АТФ-связывающим сайтам всех трех киназ и при этом почти не ингибирует другие киназы человека. Авторы показали, что SKLB-D18 способно подавлять рост клеток трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) *in vitro*, а также стимулировать их гибель через аутофагию. При этом эффективность SKLB-D18 оказалась выше, чем у других известных ингибиторов ERK1, ERK2, ERK5 или у их комбинаций.

Авторы также провели модельные исследования на мышах с трансплантированными клетками ТНРМЖ человека. Введение SKLB-D18 значительно замедлило рост раковых опухолей, причем вновь сделало это более эффективно, чем другие ингибиторы ERK-киназ или их комбинации. При этом, в отличие от других соединений, SKLB-D18 не оказало заметного негативного влияния на общее здоровье мышей.

Создание SKLB-D18 показывает перспективность полифармакологии в противораковой терапии - поиска лекарственных молекул, которые способны одновременно воздействовать сразу на несколько метаболических путей раковых клеток.

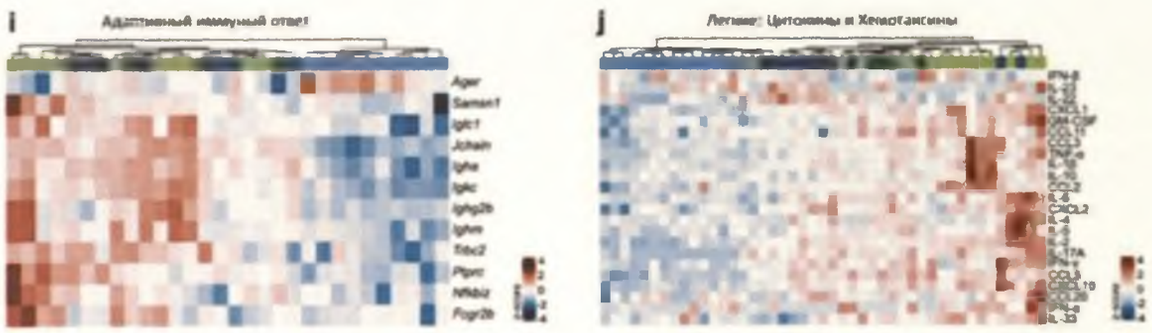
Первоисточник:

Xiao H., Wang A., Shuai W. et al., A first-in-class selective inhibitor of ERK1/2 and ERK5 overcomes drug resistance with a single-molecule strategy, Signal Transduct Target Ther, № 10, 70/DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-025-02169-z

От стерильности к дикости: как ученые возвращают лабораторным мышам "дикий" микробиом

Ключевые слова: Медицинские исследования; Микробиом; Мышь

Лабораторные мыши, особенно SPF-линии (свободные от специфических патогенов), остаются ключевой моделью в биомедицинских исследованиях, но их главное преимущество – контролируемый микробный статус – стало и слабым местом: вариабельность микробиоты между лабораториями приводит к проблемам с воспроизводимостью данных.



Горизонтальные бары: зеленые – TXwildlings, голубые – Taconic, синие – Wildlings.

В новом исследовании ученые испытали стандартизированный метод трансплантации микробиоты от мышей дикого типа к SPF-мышам для повышения воспроизводимости экспериментов. В работе изучали три группы мышей: лабораторных (Taconic), диких (Wildlings) и лабораторных с трансплантированной микробиотой дикого типа (TXwildlings). На 28 день после однократной трансплантации микробиоты путем перорального введения наблюдалось значительное сходство микробиоты Wildlings и TXwildlings (по данным 16S анализа). Обратная трансплантация не привела к существенным изменениям в бактериальном сообществе. Позже эксперимент был повторен на лабораторных мышах от других поставщиков. Помимо анализа состава микробиоты, авторы оценили функциональный состав метаболитов слепой кишки. Также после трансплантации исследовались цитокиновый и хемотаксиновый профиль легких и уровень экспрессии генов, связанных с иммунным ответом. После заражения *Citrobacter rodentium* TXwildlings демонстрировали более сильный иммунный ответ и меньшую потерю массы тела по сравнению с контрольными лабораторными мышами. Исследование транскриптомных данных показало, что иммунный профиль TXwildlings и Wildlings, в отличие от лабораторных мышей, больше соответствует транскриптомному профилю взрослых людей (особенно в толстой кишке и легких), в то время как иммунный профиль лабораторных мышей – транскриптомному профилю новорожденных.

TXwildlings, фенотип которых достигается однократной трансплантацией микробиоты путем перорального введения, представляют собой перспективную модель для будущих медицинских исследований, использование которой может повысить воспроизводимость доклинических исследований и улучшить перенос результатов на человека.

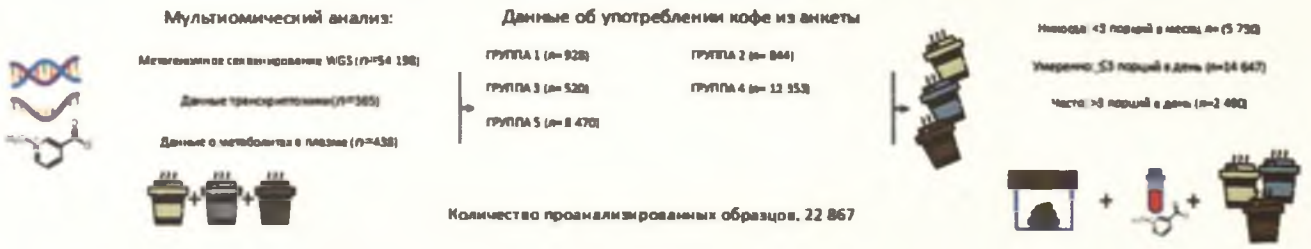
Первоисточник:

Solveig Runge, Silvia von Zedtwitz, Alexander M. Maucher, Philipp Bruno, Lisa Osbelt, Bei Zhao, Anne M. Gernand, Till R. Lesker, Katja Gräwe, Manuel Rogg, Christoph Schell, Melanie Boerries, Till Strowig, Geoffroy Andrieux, Benedikt Hild & Stephan P. Rosshart, Laboratory mice engrafted with natural gut microbiota possess a wildling-like phenotype, Nature Communications/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-60554-2

Потребление кофе ассоциируется с увеличением численности и распространенности недавно охарактеризованной кишечной бактерии *Lawsonibacter asaccharolyticus*

Ключевые слова: Кофеин; Диета; Микробиом кишечника

Несмотря на ключевую роль рациона питания в формировании микробиома кишечника человека, взаимодействие между конкретными продуктами питания и структурой микробного сообщества остается недостаточно исследованным. Кофе, который потребляется практически во всем мире, продемонстрировал положительное влияние на здоровье человека, включая снижение показателей как общей смертности, так и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и различных форм онкологии. Уникальность кофе как продукта заключается в том, что его обычно либо потребляют ежедневно, либо не употребляют вовсе. В сочетании с его специфическим химическим составом это делает кофе отличной моделью для изучения метаболических процессов, посредством которых микробиом кишечника реагирует на компоненты рациона.



В новой работе авторы сообщают о результатах крупнейшего на сегодняшний день исследования взаимосвязи микробиома кишечника человека с потреблением кофе, проведенного с использованием данных из когорт ZOE PREDICT, исследования Mind-Body (MBS) и исследования Men's Lifestyle Validation Study (MLVS). В рамках работы было проанализировано более 22000 метагеномных образцов от участников, предоставивших подробные отчеты о своем долгосрочном потреблении кофе. Результаты показали значительное взаимодействие между кофе и представителем микробиома – видом *Lawsonibacter asaccharolyticus*, который был недавно выделен из человеческих фекалий. Подтверждено, что этот вид лучше растет *in vitro* в среде, дополненной кофе. Анализ метаболитов плазмы продемонстрировал зависимое от *Lawsonibacter asaccharolyticus* повышение уровня хинной кислоты, тригонеллина и кофеина в крови, а также других неохарактеризованных молекул у потребителей кофе по сравнению с теми, кто совсем не употребляет данный напиток.

Результаты работы способствуют пониманию роли человеческого микробиома в метаболизме кофе и подчеркивают потенциал для будущих исследований, направленных на изучение влияния отдельных факторов диеты на микробиоту.

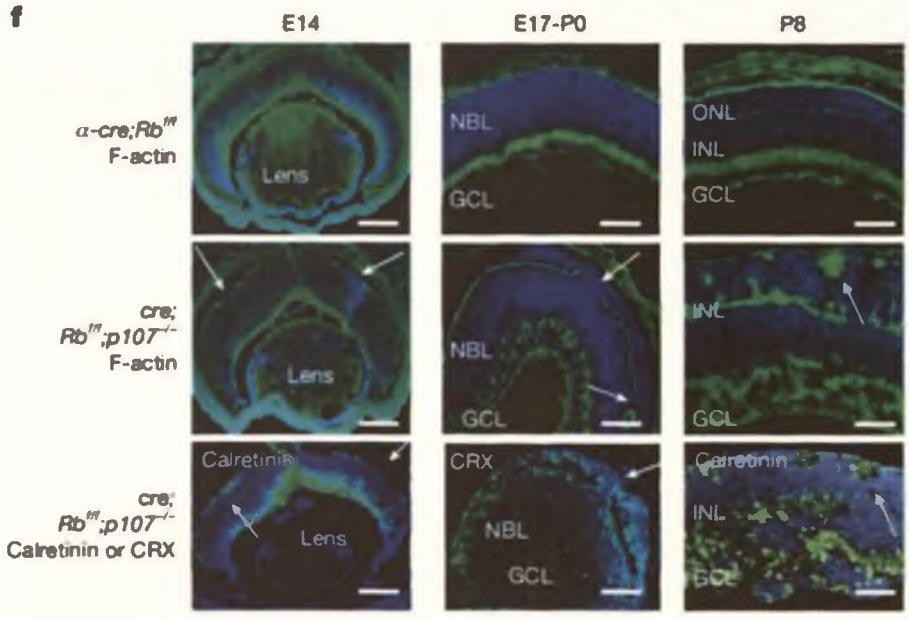
Первоисточник:

Paolo Manghi, Amrisha Bhosle, Kai Wang, Roberta Marconi, Marta Selma-Royo, Liviana Ricci, Francesco Asnicar, Davide Golzato, Wenjie Ma, Dong Hang, Kelsey N. Thompson, Eric A. Franzosa, Amir Nabinejad, Sabrina Tamburini, Eric B. Rimm, et al, Coffee consumption is associated with intestinal Lawsonibacter asaccharolyticus abundance and prevalence across multiple cohorts, Nature Microbiology, № 9 (2024), стр. 3120–3134/DOI: 10.1038/s41564-024-01858-9

Продолжительность клеточного цикла определяет способность к онкогенной трансформации

Ключевые слова: Онкогенез; Онкосупрессия

Онкогенные мутации широко распространены в нормальных тканях человека, однако клетки, несущие такие мутации, могут развиваться нормально и никогда не переродиться в злокачественные. Ученые выделили из ряда фенотипических признаков онкогенеза тот, который достоверно предваряет злокачественное перерождение клетки: это сниженная продолжительность клеточного цикла.



Исследование выполняли на животных, генетически модифицированных для достижения предрасположенности к развитию опухолей в различных органах: мышиные модели с нокаутом *Rb* и *p107* в сетчатке, *Rb* – в гипофизе, *Rb* и *p53* – в легких, а также с активирующими мутациями в генах *Kras* и *Braf* в легких. В перечисленных органах наблюдали характерные фенотипические признаки онкогенеза: эктопическое деление, устойчивость к апоптозу, измененную дифференцировку, повреждение ДНК, нарушение полярности, аберрантный ангиогенез, отсутствие старения. У большинства животных к 8 дню жизни появились опухоли. Для достижения онкосупрессорного эффекта проводили 2 этап генетической модификации животных моделей (например, выполняли нокаут гена *Skp2* в сетчатке), сохранив при этом все модификации 1 этапа. Ни у одного из таких животных не развилась опухоль, однако все перечисленные фенотипические признаки онкогенеза сохранились. Лишь в отношении одного из рассматриваемых признаков наблюдали существенное и достоверное различие: увеличилась продолжительность клеточного цикла. Так, для сетчатки она возросла в среднем с 26 до 77 часов.

Необходимо отметить, что отдельно взятая низкая продолжительность клеточного цикла не является маркером онкогенеза (например, в эпибластах мышей в норме она не превышает 7 часов). Имеет значение лишь сравнительное изменение продолжительности цикла для клеток одного типа и в одних условиях.

Первоисточник:

Chen D, Lu S, Huang K, et al., Cell cycle duration determines oncogenic transformation capacity, Nature, № 641, стр. 1309–1318/DOI: 10.1038/s41586-025-08935-x

Обнаружен критически важный механизм в мозге, объясняющий развитие болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Спинномозговая жидкость; Мозг; Болезнь Альцгеймера

Мозг человека нуждается в сложной и высокоорганизованной системе для выведения «отходов», называемой глимфатической системой. Нарушение работы этого механизма очистки связано с процессами старения и нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера (БА). Колебания в сосудистой системе мозга, отражающиеся в показателях уровня кислорода в крови (BOLD) при функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), продемонстрировали ассоциацию с изменениями в притоке спинномозговой жидкости (СМЖ).

В результате пятилетнего исследования, проведенного группой ученых под руководством профессора Кулсон, удалось обнаружить нейроваскулярный механизм, посредством которого холинергические нейроны базального переднего мозга управляют вазомоторными колебаниями и координированным потоком СМЖ, что критично для функциональности глимфатической системы. Дефицит холинергической активности, зафиксированный при старении и деменции, может нарушать процессы очищения, приводя к изменению артериальной пульсации и нейроваскулярной координации. В связи с этим, как отмечают авторы, терапевтические подходы, ориентированные на холинергическую систему или сосудистую динамику, могут оказать положительное влияние на исправление «глимфатических» сбоев и замедление нейродегенеративных процессов. «Наше исследование сосредоточено на определенных нейронах, которые первыми подвергаются гибели при развитии болезни Альцгеймера, – отметила профессор Кулсон. – Ранее мы выяснили, что деградация этих нейронов и накопление токсичных белков протекают параллельно при болезни Альцгеймера. Мозг наделен встроенными механизмами для удаления «отходов» и токсинов, что критично для поддержания когнитивного здоровья и предотвращения нейродегенеративных заболеваний. Однако до сих пор остается неясным, как мозг распознает необходимость запуска процессов очистки».

Среди полученных результатов также обнаружилось, что часто применяемые препараты для лечения БА в определенной степени восстанавливают процессы удаления «отходов». Профессор Кулсон подчеркнула, что эти выводы ставят под сомнение существующие представления о начале работы системы очистки в мозге. «Наши данные показывают, что нейроны, которые первыми гибнут при болезни Альцгеймера, активны именно в период бодрствования, когда мозг функционирует в полную силу. Однако необходимо провести дополнительные исследования, чтобы глубже понять связь между выведением токсинов и состояниями сна и бодрствования», – утверждает профессор.

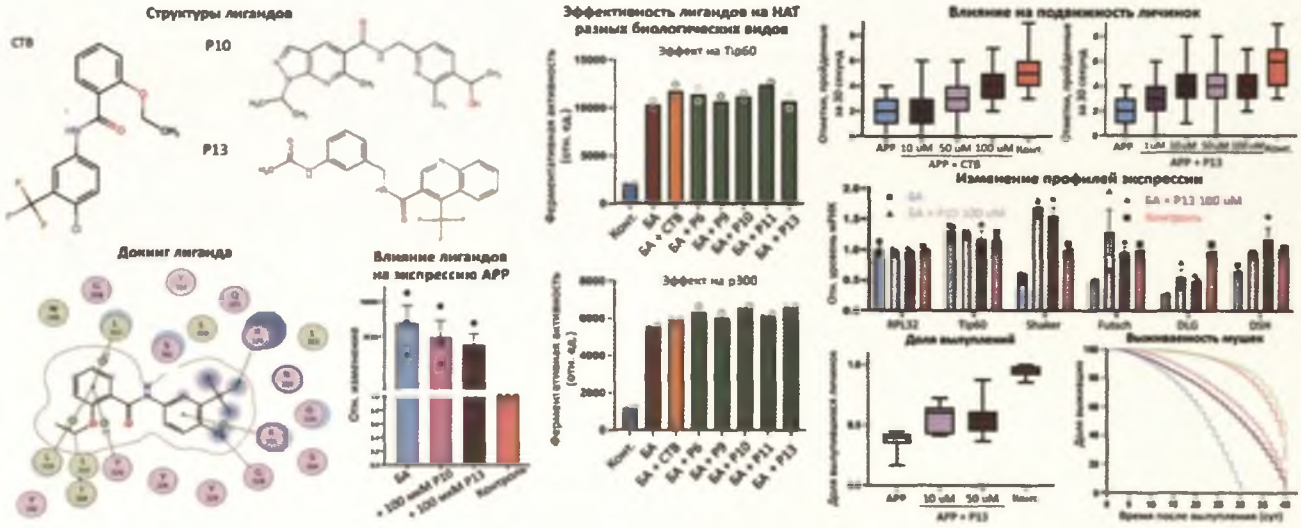
Первоисточник:

https://doi.org/10.1038/s41467-025-60812-3/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-60812-3

Активаторы гистон-ацетилазы для терапии болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Молекулярное моделирование; Бета-амилоид; Эпигенетическая регуляция

Преобладание спорадической формы среди случаев болезни Альцгеймера (БА), а также различия в течении заболевания у пациентов предполагают участие в патогенезе ненаследуемых отклонений в организме, например, эпигенетических. Попытки воздействовать на транскрипционную дисрегуляцию, приводящую к БА, часто носят системный характер и, как следствие, сопряжены с побочными эффектами.



Для решения этой проблемы американские ученые предложили в качестве мишени специфичную гистон-ацетилтрансферазу Tip60, снижение уровня которой было ранее подтверждено у пациентов и на моделях БА. Вещества для воздействия на нее были отобраны *in silico* методом виртуального скрининга на основе фармакофора. Для экспериментов *in vivo* использовали линии трансгенных дрозофил с человеческим геном *APP*. Фармсубстанции добавляли в пищу. Эффект оценивали по выживаемости, подвижности мух и их личинок, степени ацетилирования гистонов и активности ферментов, изменению транскриптомного профиля. Исследования подтвердили вовлеченность Tip60 в нейрональную пластичность, а также позволили обосновать гипотезу, что ацетилаза Tip60 и деацетилаза HDAC2 являются антагонистами с общими мишенями. Кандидатными химикатами стали гомологи трифторметилфенилбензамида CTB, среди них были отобраны фармсубстанции, обладающие сугубо активирующим эффектом. В опытах отобранные соединения способствовали восстановлению экспрессии подавленных генов нейропластичности в нейронах дрозофил с моделью БА, что обеспечивало сохранность активности нейронов. Дрозофилы, получавшие лиганды, демонстрировали лучшую выживаемость и подвижность. Даже на поздних стадиях БА отобранные лиганды оказывали положительный эффект.

Активаторы Tip60 могут использоваться в комбинации с другими стратегиями терапии нейродегенерации. Самостоятельный эффект метода пока нельзя считать достаточным. Множество вопросов возникает к выбранной животной модели, поэтому видится необходимым тестирование лигандов на иных модельных организмах, более приближенных к человеку.

Первоисточник:

Bhatnagar, A., Thomas, C.M., Nge, G.G. et al., Tip60 HAT activators as therapeutic modulators for Alzheimer's disease, Nature Communications, № 16, стр. 3347/DOI: 10.1038/s41467-025-58496-w

«Расширение нашего понимания жизни и интеллекта» – смелые идеи Майкла Левина

Ключевые слова: Нейробиология; Биоэлектричество

В своей новой статье «Расширение нашего понимания жизни и интеллекта» Г.Х. Бреннер знакомит читателей с исследованиями Майкла Левина, доктора медицины и специалиста в области синтетической нейробиологии университета Тафтса. Работы Левина бросают вызов традиционным генетическим подходам, акцентируя внимание на значении биоэлектричества и коллективного клеточного интеллекта в эволюции поведения и развития организмов. Левин с коллегами сфокусировались на изучении способов, с помощью которых клетки соединяются в нейронные сети, которые хранят, обрабатывают и оперируют информацией для управления крупномасштабными структурами в головном мозге. Лаборатория создает и использует инструменты для чтения биоэлектрического кода, который направляет когнитивные вычисления.

Главные аспекты, освещенные в статье:

- новый взгляд на интеллект, сознание и «я»: интеллект – непрерывный спектр действий, который присутствует даже на молекулярном и клеточном уровне; клетки и биологические системы способны решать задачи в рамках физиологических процессов, зачастую недоступных для традиционного восприятия; границы между биологическим и синтетическим жизненным опытом размыты – сознание может проявляться в новаторских субстратах;

- **биоэлектричество как средство взаимодействия:** клеточные группы используют биоэлектрические поля для обмена информацией и координации процессов развития; эти поля выполняют функцию «целей», направляющих клетки к формированию нужных структур; лабораторные эксперименты показали, что биоэлектричество может управлять изменениями в организме, выступая в роли коллективного интеллекта клеток;

- **будущее анатомической инженерии:** Левин предсказывает создание инструментов, позволяющих биоинженерам проектировать желаемые организмы или органы, используя биоэлектрические и биохимические сигналы;

- **многоуровневая когнитивность и этика:** известно, что интеллект и целенаправленное поведение присущи различным уровням биологических систем – от молекул до целых сообществ (ульи, муравейники); эти знания приводят к обновлению эволюционных и когнитивных теорий, подчеркивающих активность живой материи, а также позволяют поднять этические вопросы о разнообразии интеллекта.

Интегративный подход Левина, выходя за рамки устоявшихся парадигм, акцентирует внимание на биоэлектричестве, клеточной информации и многоуровневом восприятии интеллекта, обещая значительный прорыв в науках о жизни и нашем понимании интеллекта и сознания.

Первоисточник:

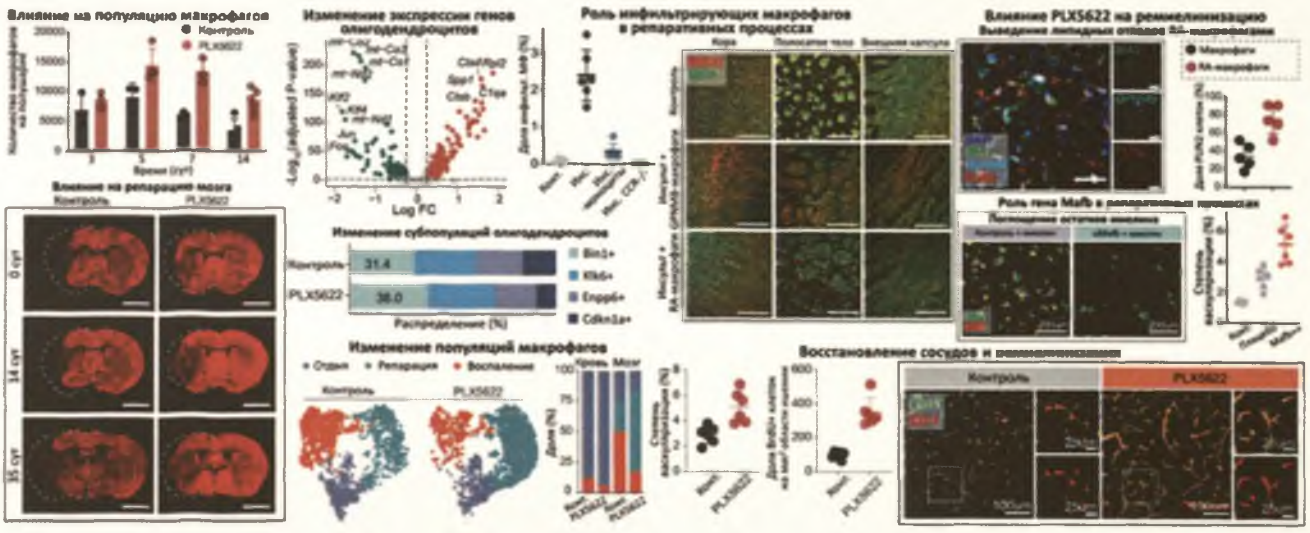
https://www.psychologytoday.com/gb/blog/experimentations/202506/expanding-our-understanding-of-life-and-intelligence/DOI: https://www.psychologytoday.com/gb/blog/experimentations/202506/expanding-our-understanding-of-life-and-intelligence

Репрограммирование микроглии облегчает восстановление мозга после инсульта

Ключевые слова: Воспаление; Ишемия; Васкуляризация; Миелинизация

Воздействие на периферическую микроглию считается методом, потенциально способствующим восстановлению мозга после инсульта. При этом простое истощение микроглии, напротив, затрудняет репаративные процессы, что отражает важную роль этих клеток в излечении. Оперативное купирование стерильного воспаления, вызванного ишемией, позволяет клеткам быстрее сменить фенотип на регенеративный.

Ингибитор рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R) PLX5622 был предложен китайскими учеными для модуляции состояния микроглии, в том числе инфильтрирующих моноцитов. Эксперименты проводили на самцах мышей, которым временно локально нарушали мозговой кровоток и перорально давали PLX5622 в течение 7 суток. Эффект оценивали в поведенческих тестах, а также с помощью МРТ, методов подсчета клеток, изучения транскриптома, иммунохимического анализа.



Инъекции PLX5622 уменьшали общее количество периферических моноцитов крови, однако среди них повышалась доля репаративных клеток (RAMf), характеризующихся высокой экспрессией пула маркеров, например, GPNMB и CD63, и проангиогенной активностью. Mafb был определен как ключевой фактор транскрипции, который модулирует проангиогенные и ремиелинизирующие функции в RAMf. Эти клетки инфильтрировали в мозг и вместе с местной микроглией формировали 5 субпопуляций. Активные RAMf усиливали процессы фагоцитоза и удаления остатков разрушенных миелиновых оболочек, метаболизма и рециркуляции липидов. Трансплантация RAMf мышам, пострадавшим от инсульта, способствовала целостности белого вещества и ускоряла восстановление сосудов.

PLX5622 уже известен как перспективный терапевтический агент при болезни Паркинсона. Для практического применения видится необходимым уточнение дозировки и точного времени применения препаратов для переключения микроглии. Требуется также изучить иное влияние PLX5622 на пролиферацию эндотелиальных клеток.

Первоисточник:

Zhang, X., Li, H., Gu, Y. et al., Repair-associated macrophages increase after early-phase microglia attenuation to promote ischemic stroke recovery, Nature Communications, № 16, стр. 3089/DOI: 10.1038/s41467-025-58254-y