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

22.01.2026 № 27-0/И/2-836

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 октябрь и ноябрь 2025 года «Новости науки и медицины 10/2025» и «Новости науки и медицины 11/2025», подготовленные ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России.

Приложение: на 50 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

вх 192
от 23.01.2026

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

10/2025

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

БИОИНФОРМАТИКА	• Инструмент для анонимизации геномов на страже конфиденциальности генетических данных	3
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• Метаболизм мышечной атрофии	4
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Роль днРНК MALAT1 в развитии фиброзных заболеваний	5
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Выявлена новая ассоциация рака эндометрия с геном *NAV3*	6
ГИСТОЛОГИЯ	• Создан первый молекулярный атлас гиппокампа человека	7
	• Использование собственных зубов в качестве трансплантатов в стоматологической костной пластике	8
	• Исследование биосовместимости 10 полимеров в инвазивных нейроинтерфейсах	9
ИММУНОЛОГИЯ	• Обнаружено антитело, которое нейтрализует почти все известные варианты ВИЧ	10
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	• Перепрограммирование клеточной гибели открывает возможности для иммунотерапии рака крови	11
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Найден вид бактерий, повышающий иммунный ответ на опухоли	12
	• Влияние пола и курения на варианты соматических мутаций в мочевом пузыре человека	13
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	• Завершено первое испытание энтеральной вентиляции на людях	14
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Клиническое исследование I фазы человеческого моноклонального антитела (S315) против дифтерийного токсина	15
	• Гигантские внехромосомные элементы Inocles потенциально расширяют адаптивные возможности микробиома полости рта человека	16
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Как одна перестройка ДНК может повлиять на работу множества генов	17
	• Открытие иммунотерапии CAR T-клеток с использованием скрининга CRISPR	18
НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ	• В мозге найдены клетки, отвечающие за восприятие зрительных иллюзий	19
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Наночастицы нобилетина улучшают состояние хронического парадоксального недосыпания	20
НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ	• Анализ липидов плазмы позволяет дифференцировать аффективные и психотические расстройства	21
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	• Транскриптомный атлас молекулярных изменений после черепно-мозговой травмы	22
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ	• Липидные наночастицы с мРНК для лечения необструктивной азооспермии	23

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

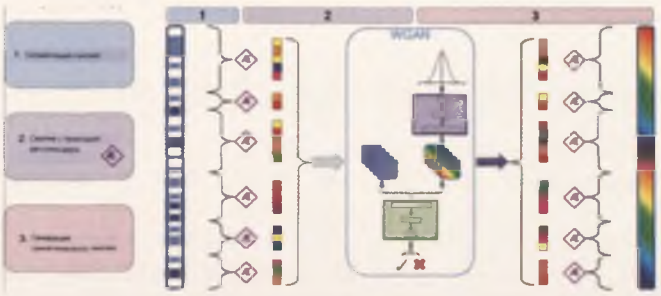
- Биопленка стрептококков *Viridans* ускользает от иммунодетектирования и способствует воспалению и разрыву атеросклеротических бляшек 24
- Лекарство от ревматоидного артрита может помочь в восстановлении после инфаркта 25

Инструмент для анонимизации геномов на страже конфиденциальности генетических данных

Ключевые слова: Геном; Нейросеть; Конфиденциальность

Одной из актуальных проблем общедоступности геномных данных человека является их конфиденциальность. Открытый доступ к данным секвенирования генома человека полезен для исследователей, но представляет риск для донора, поскольку позволяет извлекать информацию о фенотипе и здоровье самого донора и его родственников. Развитие современных биоинформатических технологий ставит под сомнение эффективность традиционных методов анонимизации. Перспективным решением может стать генерация синтетических геномов — искусственных данных, которые сохраняют статистические свойства реальных геномов, но не соответствуют ни одному реальному человеку.

Ученые предложили новый метод создания синтетических геномов под названием H2G2 (Haplotypic Human Genome Generator). В рамках метода вместо обработки целого генома, требующей колоссальных вычислительных ресурсов, они сегментируют его согласно горячим точкам хромосомной рекомбинации, имитируя механизмы передачи мутаций. Это позволяет сохранить биологически важные связи между вариантами, такие как неравновесие по сцеплению. Для уменьшения объема данных сегментированный геном сжимают с помощью вариационного автоэнкодера (Variational autoencoders, VAE), после чего используют для обучения нейросети (Wasserstein GAN, WGAN), которые создают новые реалистичные геномные профили.



Для валидации метода авторы использовали данные проекта "1000 геномов" (США). Было показано, что с помощью предложенного подхода можно успешно генерировать реалистичные геномы. Частоты мутаций в выборке синтетических геномов близки к исходным, а структура неравновесия по сцеплению — как внутри сегментов, так и между ними — воспроизведена достоверно. Дополнительный анализ подтвердил, что профили "происхождения" синтетических геномов статистически неотличимы от реальных. Также важным результатом является то, что ни один сгенерированный геном не является полной копией реального генома из обучающей выборки.

Разработанный метод предоставляет исследователям мощный инструмент для безопасной работы с чувствительными генетическими данными человека. Созданные с помощью H2G2 синтетические когорты могут использоваться для широкого спектра исследований — от популяционной генетики до проверки статистических методов, без риска скомпрометировать личные данные доноров. Кроме того, модульная архитектура метода позволяет применять его для создания специализированных наборов данных, например, для редких заболеваний, обогащая научное сообщество ценными данными, которые иначе было бы невозможно распространить.

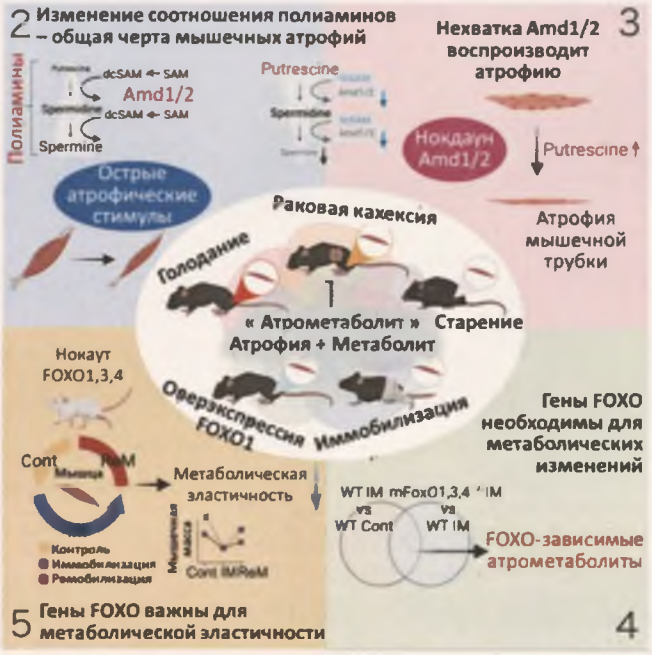
Первоисточник:

Callum Burnard, Alban Mancheron, William Ritchie, Generating realistic artificial human genomes using adversarial autoencoders, NAR Genomics and Bioinformatics, № Том 7 Выпуск 3/DOI: https://doi.org/10.1093/nargab/lqaf101

Метаболизм мышечной атрофии

Ключевые слова: FOXO1; Мышечная атрофия; Спермин

Во многих странах растет число случаев мышечной атрофии, вызванной старением, недостаточной подвижностью и болезнями. Это приводит к снижению качества жизни людей, повышению нагрузки на социальные службы и повышает уровень смертности. Ученым известно о большом количестве генов, участвующих в атрофии мышц, ключевую роль среди которых играют факторы транскрипции *FOXO*. Однако метаболическая сторона атрофии до сих пор была изучена слабо.



Группа ученых из Японии провела метаболомный анализ мышей, у которых по разным причинам происходила мышечная атрофия: вследствие голодания, иммобилизации, раковой кахексии (истощения), излишней экспрессии гена *FOXO1* и старения. Все описанные причины мышечной атрофии вызвали значительные изменения количества метаболитов в скелетных мышцах и плазме крови, однако для каждого типа негативного воздействия метаболический отклик был уникальным. Метаболические пути, которые были нарушены во всех случаях мышечной атрофии, отвечают за синтез глутатиона, фосфатидилхолина и ряда аминокислот – неспецифических молекул, необходимых для жизни любой клетки.

В то же время для всех причин атрофии авторы обнаружили значительное снижение соотношения спермина к путресцину. Спермин участвует в синтезе аминокислот, а также осуществляет защиту ДНК от повреждения свободными радикалами. Он образуется из путресцина с участием молекулы dcSAM. В свою очередь, dcSAM производится ферментами Amd1 и Amd2. Транскриптомный анализ показал Amd1 как один из пяти белков, синтез которых был понижен во всех случаях мышечной атрофии. Чтобы убедиться в важности этих ферментов при атрофических изменениях, у мышей был произведен нокдаун генов Amd1,2. Это привело к снижению мышечной массы, недостаточной экспрессии миозина и проявлению клеточного старения. Введение путресцина перед нокдауном Amd1,2, однако, позволило предотвратить атрофию. Более того, введение путресцина здоровым мышам вызвало мышечную гипертрофию. Наконец, авторы исследовали роль генов *FOXO* в атрофии, вызванной иммобилизацией. Иммобилизации были подвержены мыши с одновременно нокаутированными генами *FOXO1*, *FOXO3*, *FOXO4*. В мышцах таких мышей не наблюдалась экспрессия ассоциированных с атрофией генов и не происходила аутофагия, однако было понижено соотношение спермина к путресцину. Интересным образом, после возвращения подвижности мыши с нокаутированными генами *FOXO* восстанавливались хуже, чем мыши дикого типа, т.е. гены *FOXO* необходимы для общей метаболической пластичности мускулатуры.

Обнаружен новый универсальный механизм возникновения мышечной атрофии, заключающийся в недостаточном производстве спермина. Установлено, что гены *FOXO* играют роль не только в возникновении атрофии, но и в восстановлении мышцы после иммобилизации.

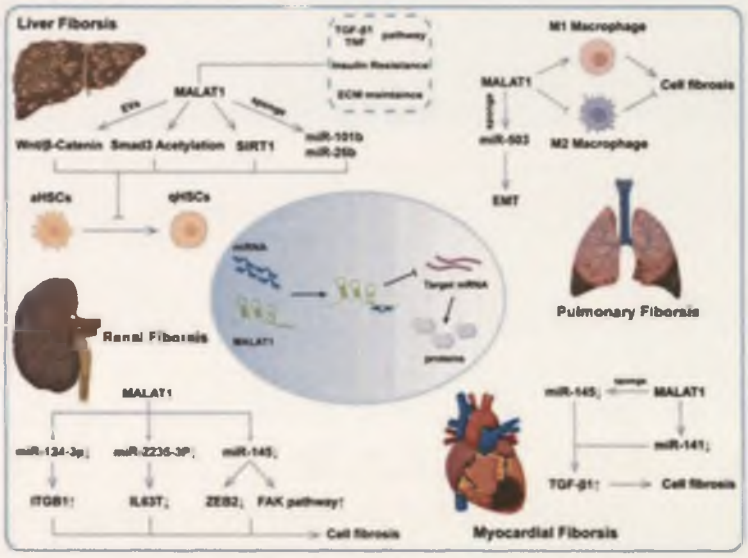
Первоисточник:

Oyabu M., Sato T., Kawaguchi R. et al., Multi-dimensional metabolomic remodeling under diverse muscle atrophic stimuli in vivo, Cell Rep, № 44(8)/DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116097

Роль днРНК MALAT1 в развитии фиброзных заболеваний

Ключевые слова: днРНК; Внеклеточный матрикс; MALAT1

Фиброзные заболевания, связанные с избыточным накоплением внеклеточного матрикса (ВКМ), являются глобальной проблемой здравоохранения. Длинная некодирующая РНК MALAT1 рассматривается как ключевой регулятор многих патологических процессов, включая фиброгенез в различных органах. MALAT1 — высококонсервативная ядерная РНК, функционирующая как «губка» для микроРНК, что позволяет ей регулировать экспрессию множества генов.



Фиброз печени: MALAT1 активирует звездчатые клетки печени (HSCs) — основные эффекторные клетки фиброгенеза — через усиление сигнальных путей Wnt/β-катенин и TGF-β1, а также за счет связывания различных миРНК (miR-101b, miRNA-26b, miR-181a-5p), что приводит к пролиферации HSCs и повышенной выработке коллагена. Легочный фиброз: MALAT1 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу эпителиальных клеток бронхов, связывая miR-503, и регулирует поляризацию макрофагов, усиливая провоспалительный фенотип M1 и подавляя профибротический фенотип M2. Почечный фиброз: при диабетической нефропатии и обструктивной нефропатии MALAT1 усугубляет фиброз через сигнальные пути miR-145/ZEB2, miR-145/FAK, miR-124-3p/ITGB1 и miR-2355-3p/IL6ST. Фиброз миокарда: после инфаркта миокарда MALAT1 способствует пролиферации фибробластов и отложению ВКМ, воздействуя на путь TGF-β1 через miR-145. Терапевтические стратегии, нацеленные на подавление патогенной активности MALAT1: 1) siRNA и антисмысловые олигонуклеотиды, в том числе с химическими модификациями для улучшения доставки; 2) малые молекулы (например, на основе дифенилфурана) и природные соединения (кверцетин, мелатонин), способные специфично связываться с MALAT1 или модулировать ее экспрессию.

ДнРНК MALAT1 — перспективный биомаркер и ключевая мишень для терапии фиброза. Стратегии, направленные на ее подавление, демонстрируют потенциал в доклинических исследованиях. Основными задачами для клинического применения остаются достижение орган-специфичной доставки и обеспечение долгосрочной безопасности.

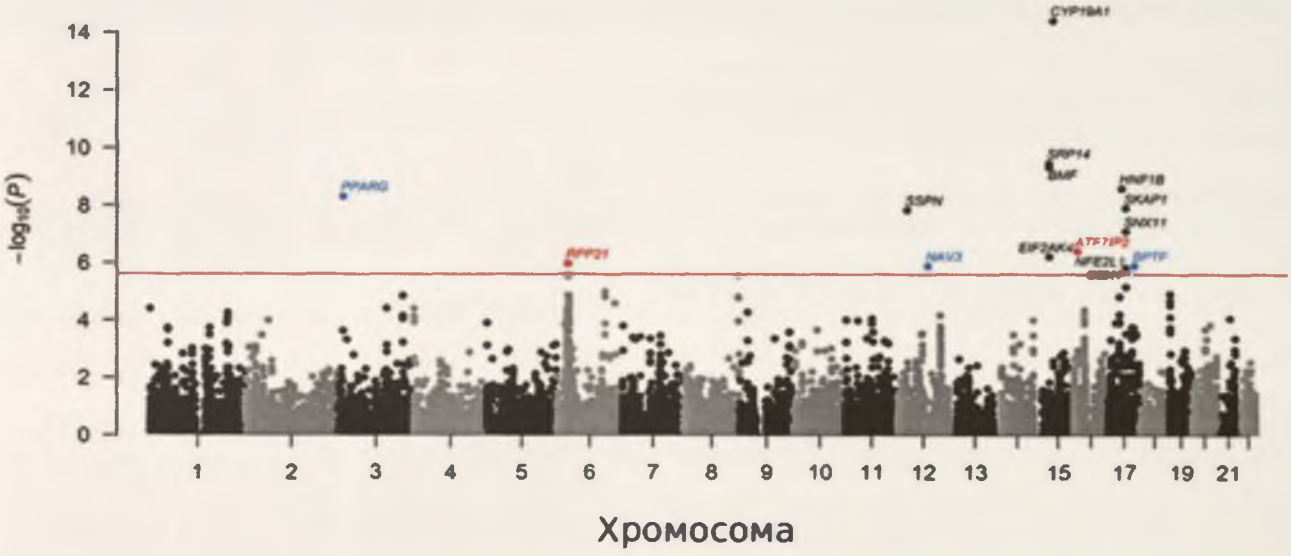
Первоисточник:

Linbin Ran, Wei Pan, Jianguo Feng, Liling Tang, Long non-coding RNA MALAT1: A crucial factor in fibrotic diseases, Molecular Therapy: Nucleic Acids, № 36, стр. 1-17/DOI: 10.1016/j.omtn.2025.102630

Выявлена новая ассоциация рака эндометрия с геном *NAV3*

Ключевые слова: GWAS; Функциональный анализ; Рак эндометрия

Рак эндометрия (рак тела матки) — наиболее распространенное онкологическое заболевание женской репродуктивной системы в странах с высоким уровнем дохода. Оно чаще встречается у возрастных женщин, однако в настоящее время заболеваемость растет и среди молодых. Развитие злокачественных новообразований обусловлено не только факторами окружающей среды, но и генетической предрасположенностью. А генетическая архитектура рака эндометрия изучена мало, в отличие от рака молочной железы или яичников. Проведенные ранее геномные исследования выявили несколько потенциально значимых мутаций, тем не менее их число остается ограниченным.



В новой статье международный коллектив ученых представил крупнейший метаанализ случаев рака эндометрия, основанный на геномных данных консорциума по изучению рака эндометрия (Endometrial Cancer Association Consortium, ECAC) и биобанков Великобритании, Финляндии, Эстонии и Японии. Для анализа были взяты данные 17276 пациенток с диагнозом рак эндометрия и 289180 доноров без онкологического диагноза. По результатам анализа авторы статьи выявили пять новых локусов риска. Один из наиболее интересных локусов находится в окрестностях гена *NAV3*, ранее ассоциированного с канцерогенезом в других типах опухолей. Был проведен функциональный анализ варианта rs1842126 из данного локуса, HiChIP данные интегрировали с геномными. Удалось установить, что вариант находится в энхансере *NAV3*. То есть данная мутация напрямую влияет на активность гена. Ранее было известно о роли *NAV3* в супрессии опухолей, но эта роль не была продемонстрирована на клеточной линии эндометрия. Авторы провели комплексные лабораторные эксперименты, которые подтвердили функциональное значение *NAV3* в данных клетках.

В результате проведенного метаанализа количество известных локусов генетического риска для рака эндометрия увеличилось примерно на треть. Идентифицированы несколько потенциальных генов-кандидатов, включая *NAV3*, чья роль в канцерогенезе делает его перспективной мишенью для дальнейших исследований.

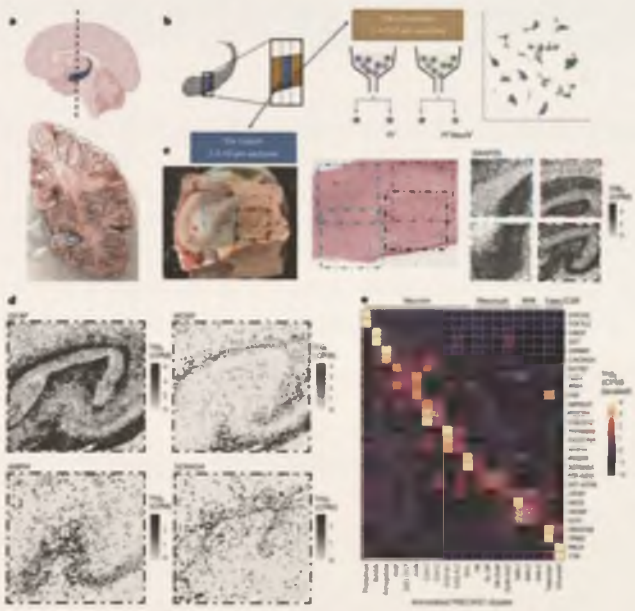
Первоисточник:

Dhanya Ramachandrana, Xuemin Wangb, Triin Laisk..., GWAS meta-analysis identifies five susceptibility loci for endometrial cancer/DOI: 10.1016/j.ebiom.2025.105830

Создан первый молекулярный атлас гиппокампа человека

Ключевые слова: Гистология; Гиппокамп; Молекулярный атлас; Одноклеточное РНК-секвенирование; Пространственная транскриптомика

Гиппокамп — ключевая структура мозга, участвующая в процессах памяти, обучения и регуляции эмоций. До недавнего времени было известно, что разные зоны гиппокампа выполняют разные функции, но остаются вопросы, какие именно типы клеток формируют эти зоны, как они расположены в пространстве и какие гены обеспечивают их работу. Гистологические методы исследования дают представление о морфологической картине, молекулярные методы позволяют увидеть, какие гены активны, но без привязки к их расположению в структуре гиппокампа. Однако ни один подход в отдельности не позволяет объединить оба уровня информации.



Используя материал образцов гиппокампа 10 взрослых человек, группа исследователей из США объединила технологию одноклеточного РНК-секвенирования (scRNA-seq), позволяющую анализировать активность генов в отдельных клетках, и технологию пространственной транскриптомики, позволяющую проследить за тем, где именно в ткани экспрессируются гены. В результате был собран обширный массив данных, объединивший информацию о пространственной организации ткани и молекулярных профилях отдельных клеток в единый атлас.

Такой интегрированный подход открыл новые возможности для понимания устройства гиппокампа. Новый ресурс позволил раскрыть детали организации полей гиппокампа и выявить особенности их молекулярной и гистологической организации, предложить новые маркерные гены (например, *APOC1* и *SFRP2*). Особый интерес вызвали паттерны активности, связанные с возбуждающими и тормозными синапсами. Коме того, впервые были подробно описаны молекулярные особенности пирамидных нейронов субикулума и ретрогиппокампа, включая ранее малоизученный пресубикулум.

Созданный атлас стал первым детализированным картированием гиппокампа человека. Он открывает новые перспективы для изучения механизмов памяти и эмоций, а также может помочь в поиске мишеней для лечения заболеваний мозга, включая болезнь Альцгеймера и шизофрению.

Первоисточник:

Jacqueline R. Thompson, Erik D. Nelson, Madhavi Tippani, Anthony D. Ramnauth, Heena R. Divecha, Ryan A. Miller, Nicholas J. Eagles, Elizabeth A. Pattie, Sang Ho Kwon, Svitlana V. Bach, Uma M. Kaipa, Jianing Yao, Christine Hou, Joel E. Kleinman, Leonardo Collado-Torres, Shizhong Han, Kristen R. Maynard, Thomas M. Hyde, Keri Martinowich, Stephanie C. Page & Stephanie C. Hicks, An integrated single-nucleus and spatial transcriptomics atlas reveals the molecular landscape of the human hippocampus, Nature Neuroscience, № 28, стр. 1990–2004/ DOI: 10.1038/s41593-025-02022-0

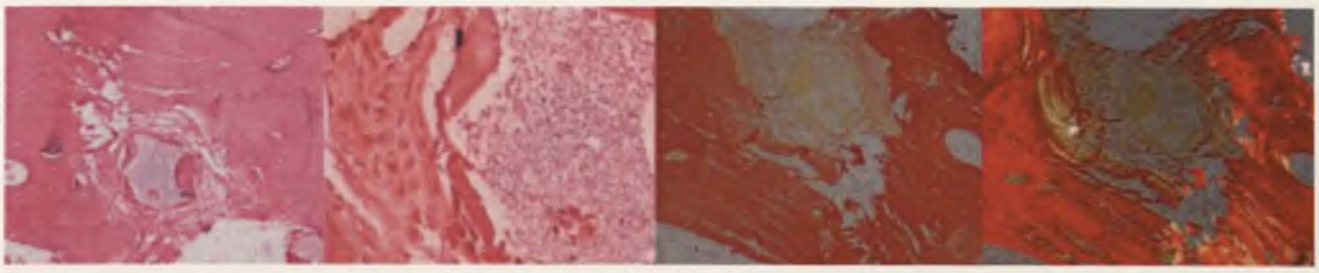
Использование собственных зубов в качестве трансплантатов в стоматологической костной пластике

Ключевые слова: Аутогенная трансплантация

Костная пластика — важнейший компонент челюстно-лицевой и пародонтальной хирургии и стоматологической имплантологии. При этом использование традиционных материалов, включая аллотрансплантаты, ксенотрансплантаты и синтетические трансплантаты, сопряжено с риском негативной индивидуальной реакции реципиента. Кроме того, они дороги, не способны к пролиферации и имеют ограниченную остеоиндуктивность (способность стимулировать остеогенез).

Экстрагированные человеческие зубы принято считать клиническими отходами, однако они имеют минеральный и органический состав, аналогичный альвеолярной кости, что делает их многообещающим альтернативным материалом для аутогенной трансплантации.

В новой работе авторы очищали свежеэкстрагированные зубы и с помощью Smart Dentin Grinder (KometaBio, Нью-Джерси, США) измельчали их для получения стерильного порошкообразного дентина с частицами размером 300-1200 мкм. Для обезжиривания и удаления бактерий и органического дебриса частицы промывали раствором этилового спирта и гидроксида натрия. После этого материал гидратировали и сразу восстанавливали с его помощью дефекты альвеолярной кости, сверху накладывали тампонаду коллагеновой губкой и швы.



Через 3 месяца были выполнены трепан-биопсия и гистологическое исследование. Микроскопический анализ выявил остатки частиц дентина, интегрированных в новую пластинчатую кость. Были обнаружены крупные округлые остеобласты, окруженные костным веществом остеоциты и фиброваскулярная строма с минимальным хроническим воспалением, что подтвердило остеокондуктивный (способность создавать каркас для роста новой кости) и остеоиндуктивный потенциал материала. Наличие зрелых костных трабекул и остатков трансплантата было подтверждено различными методами окрашивания (гематоксилином и эозином, пикросириусом красным, окрашиванием по Ван-Гизону и трихромным окрашиванием по Массону).

Аутогенная трансплантация дентина является приемлемым вариантом для лечения костных дефектов. Кроме того, гистологический анализ продемонстрировал, что в процессе заживления аутогенный дентин превращается в костную ткань.

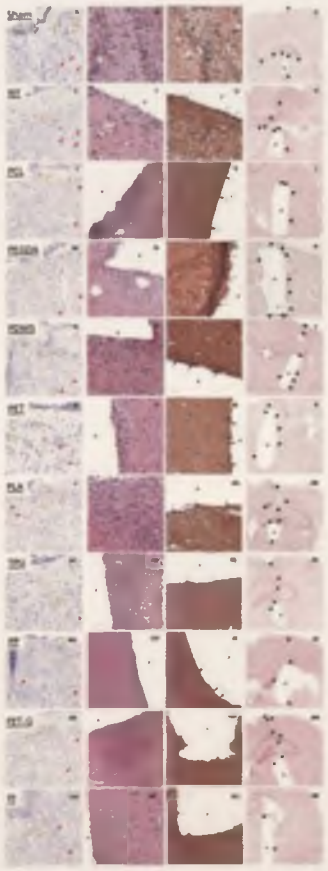
Первоисточник:

Mahesh, Lanka & Kurtzman, Gregori & Gulati, Nikita, Autogenous Tooth-Derived Graft Material in Alveolar Bone Regeneration: A Clinical and Histological Assessment., Medical Research Archives., № 13, стр. -/DOI: 10.18103/mra.v13i8.6785

Исследование биосовместимости 10 полимеров в инвазивных нейроинтерфейсах

Ключевые слова: Полимеры; Имплантаты; Инвазивные нейроинтерфейсы

Технологии инвазивных нейроинтерфейсов активно развиваются в последние годы. Они применяются для лечения ряда неврологических патологий, в частности хронической боли, эпилепсии, паралича, депрессии, болезни Паркинсона, а также для протезирования конечностей, слуха и зрения. Нейронные импланты, разработанные как медицинские устройства, должны оставаться стабильными и функциональными в течение длительного периода времени. Решающее значение имеет биосовместимость импланта.



В новом исследовании коллектив авторов Института искусственного интеллекта МГУ и лаборатории гистологических исследований ФГБУ "ЦСП" ФМБА России в одинаковых экспериментальных условиях проанализировали биосовместимость 10 полимеров (Ny, PCL, PDMS, PET, PET-G, PLA, PI, PP, PEGDA и TPU), используемых для покрытия электропроводящих элементов и образующих механический каркас устройства. Исследователи сосредоточились на оценке токсикологической безопасности материалов, включающей в себя токсичность материала для близлежащих клеток, морфологические изменения при попадании крупного инородного тела в нервную ткань, а также острые и хронические реакции на инородное тело. Эксперименты проводились как на культурах клеток (включая культуры нейронного происхождения), так и на мозге крыс с имплантами. В экспериментах *in vivo* исследовали биосовместимость и реакцию на инородное тело.

Плохой рост и адгезия как фибробластов, так и нейронов наблюдались на Ny, PCL, PDMS и PEGDA. Кроме того PEGDA демонстрировал значительную цитотоксичность. PET, PLA, TPU проявили свойства, благоприятствующие росту фибробластов (и образованию рубцовой ткани), и отрицательно влияли на рост и/или адгезию нейронов. При этом на поверхности PI нейроны адгезировались и росли практически так же хорошо, как на стандартном культуральном пластике, а фибробласты – хуже.

В течение 4 недель после имплантации в головной мозг крыс не наблюдалось серьезной реакции на инородное тело на Ny, PCL, PDMS, PET, PET-G, PLA, PI, PP и TPU. Более того, PET, PDMS и TPU даже показали некоторое снижение негативных эффектов в мозге по сравнению с ложнооперированными животными. PEGDA демонстрировал худшие результаты.

Полиимид (PI) оказался наиболее подходящим материалом для дальнейшего анализа и разработки имплантатов для нейроинтерфейсов, так как он продемонстрировал наибольшую биосовместимость. PCL, PDMS и TPU не обладают свойствами стимулировать нейрорегенерацию, но максимально инертны к мозговой ткани. Использование PEGDA не является перспективным для дальнейшей разработки из-за множества негативных эффектов.

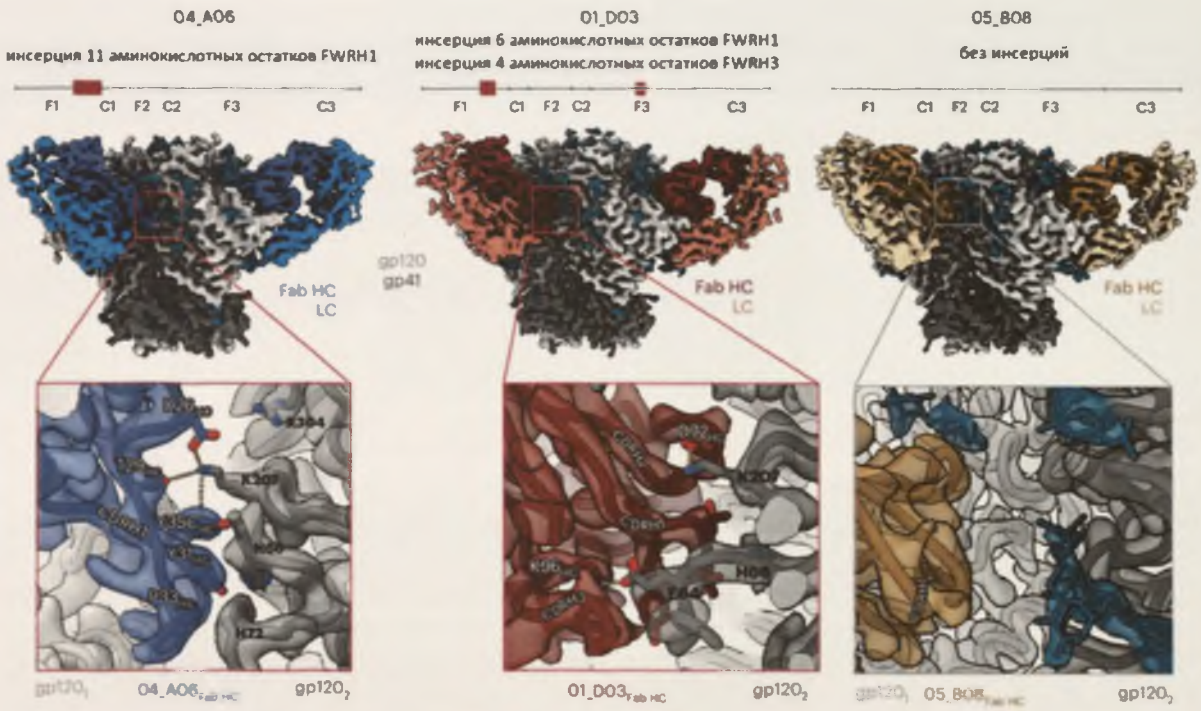
Первоисточник:

Makievskaya, C., Brezgunova, A., Andrianova, N., et al., Foreign Body Reaction to Neural Implants: A Comparative Study of Polymer Toxicity and Tissue Response, Biosensors, № 15, стр. 599/DOI: 10.3390/bios15090599

Обнаружено антитело, которое нейтрализует почти все известные варианты ВИЧ

Ключевые слова: Антивирусная терапия; Антитела; ВИЧ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) постоянно изменяется, что затрудняет выявление эффективных к нему антител. Многие антитела нейтрализуют только определенные штаммы. В журнале *Nature Immunology* были опубликованы результаты анализа образцов крови людей, которых называют "элитными нейтрализаторами", чья иммунная система борется с вирусом особенно эффективно.



bnAb	04_A06	01_D03	05_B08	3BNC117	VRC01
PDB	8ULU	8ULS	8ULI	5V8M	6V8X
Количество штаммов	98.5% (332)	92.2% (245)	53.9% (245)	82.3% (209)	83.3% (209 strains)
Инсерции	11-aa FWRH1	6-aa FWRH1 + 4-aa FWRH3	Нет	4-aa FWRH3	Нет

Из более чем 800 протестированных на эффективность антител, выделенных из более чем 5000 отдельных В-лимфоцитов, антитело 04_A06 оказалось способно нейтрализовать 327 из 332 различных штаммов ВИЧ. Анализ структуры установил, что антитело имеет необычно длинную аминокислотную цепь, которая достигает труднодоступных высококонсервативных участков вирусной мишени. Введение антитела в экспериментах с гуманизированными мышами навсегда снижало вирусную нагрузку до недетектируемого уровня.

Использование 04_A06 может оказаться перспективным как для лечения людей с ВИЧ, так и для профилактики инфекции у лиц из группы повышенного риска.

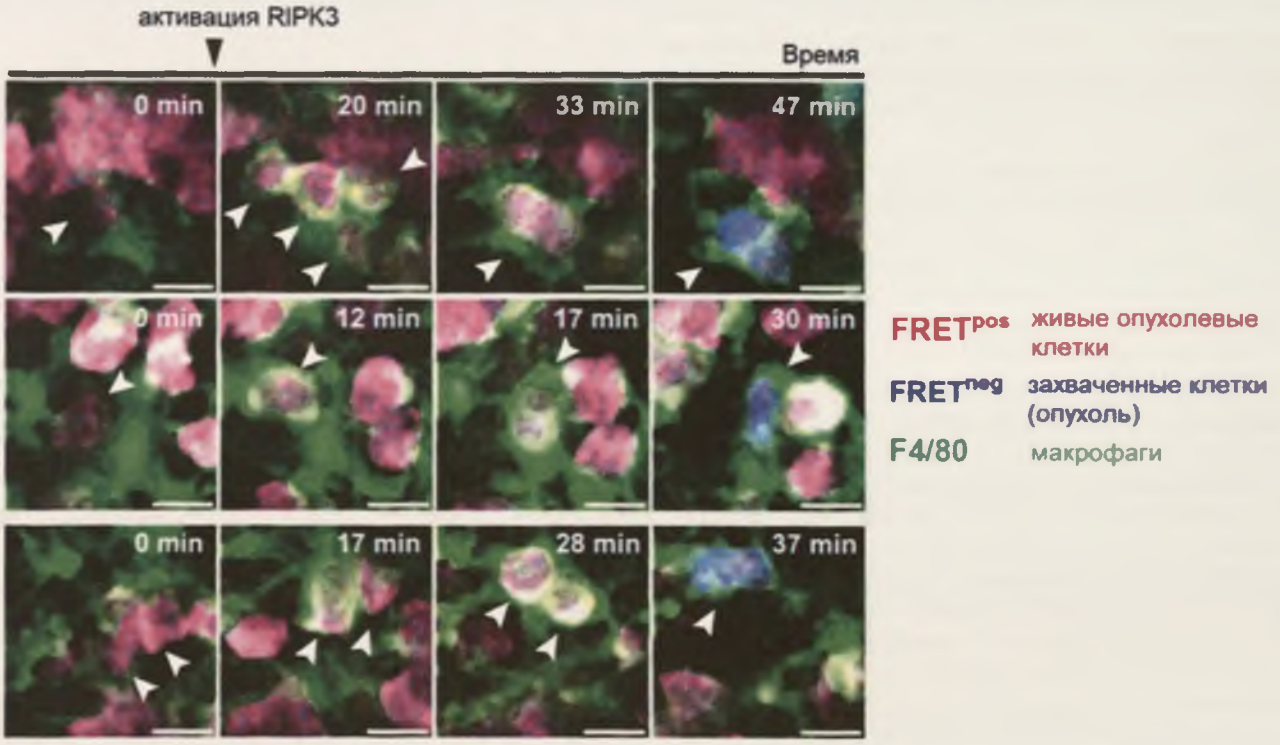
Первоисточник:

Gieselmann L, DeLaitsch AT, Rohde M, et al., Profiling of HIV-1 elite neutralizer cohort reveals a CD4bs bnAb for HIV-1 prevention and therapy, Nat Immunol., № 2025:1-14/DOI: 10.1038/s41590-025-02286-5

Перепрограммирование клеточной гибели открывает возможности для иммунотерапии рака крови

Ключевые слова: B-клетки; Иммунотерапия рака; RIPK3

При иммунотерапии иммунная система пациента активируется таким образом, чтобы его собственные клетки могли распознавать и специфически уничтожать опухолевые клетки. Одним из новых вариантов стратегии иммунотерапии является активация такого механизма гибели клеток, как некроптоз, при котором из погибших клеток высвобождаются сигнальные молекулы, привлекающие и стимулирующие иммунные клетки. Серин/треонин протеинкиназный путь передачи сигнала (RIPK3) может запускать некроптоз в со́лидных опухолях, однако остается неясным, можно ли использовать его для борьбы с B-клеточными злокачественными новообразованиями.



На мышиной модели лимфомы авторы установили, что активация RIPK3 способствует апоптозу и быстрому поглощению макрофагов, но не вызывает некроптоза из-за низкой экспрессии *MLKL* в B-клетках. Добавление ингибиторов каспазы и препаратов, стимулирующих активность интерферона I типа, позволило существенно увеличить долю клеток, погибающих путем некроптоза. Подобная экспериментальная терапия показала значительное снижение нагрузки опухолевых клеток, улучшила выживаемость животных и способствовала формированию устойчивого противоопухолевого иммунитета.

Исследование открывает путь к разработке вариантов комбинированной терапии, основанных на изменении путей клеточной смерти и усилении иммунного ответа, которые смогут стать основой для эффективного лечения пациентов с рецидивирующими формами лейкемии и лимфомы.

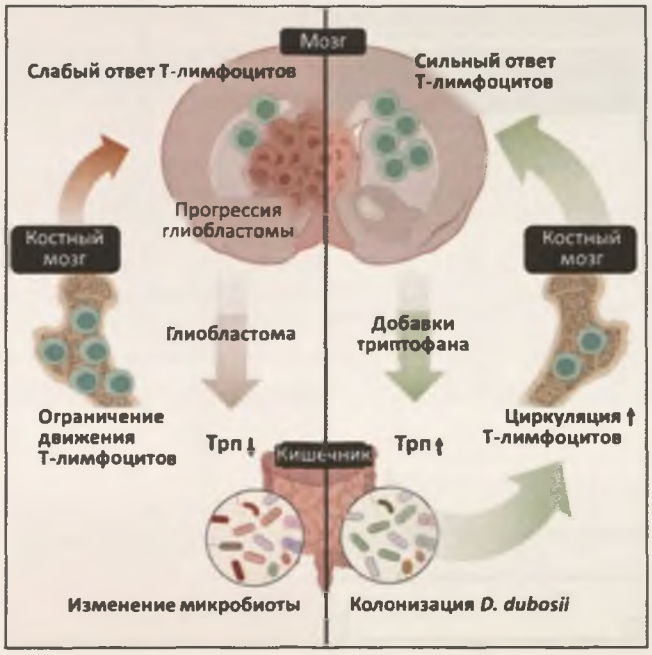
Первоисточник:

Alonso R, Garcia Z, Corre B, et al., Reprogramming RIPK3-induced cell death in malignant B cells promotes immune-mediated tumor control., Sci Adv., № 2025;11(33):eadv0871/DOI: 10.1126/sciadv.adv0871

Найден вид бактерий, повышающий иммунный ответ на опухоли

Ключевые слова: Микробиота кишечника; ИКТ; Иммунотерапия; Глиобластома

Микробиота кишечника оказывает значительное влияние на здоровье человека. Помимо участия в пищеварении, бактерии вырабатывают разнообразные биологически активные молекулы, стимулирующие выработку инсулина, активирующие иммунный ответ, защищающие организм от окислительного стресса и пр. Известно, что микробиота кишечника оказывает значительное влияние на онкологические заболевания пищеварительной системы, однако ее влияние на злокачественные новообразования (ЗНО) в отдаленных от кишечника тканях изучено слабо.



Ученые из Кореи исследовали взаимное влияние глиобластомы (наиболее распространенный вид первичного рака мозга) и микробиоты кишечника на мышиных моделях. Состав микробиоты показал значительные изменения по мере течения заболевания. При этом трансплантация больным мышам микробиоты от здоровых доноров значительно улучшила их выживаемость. Аминокислотный анализ показал, что только триптофан (Трп) значительно понижается в кишечнике у животных с глиобластомой. Добавление триптофана в пищу приблизило состав микробиоты к нормальным показателям и значительно повысило выживаемость мышей. Транскриптомный анализ выявил значительное повышение цитотоксичности Т-киллеров при добавлении триптофана в пищу больных мышей, а искусственное нарушение работы Т-киллеров полностью нивелировало положительный эффект триптофана. При глиобластоме наблюдается затруднение выхода Т-лимфоцитов из костного мозга, что ослабляет иммунный ответ, однако мыши, получавшие дополнительный триптофан, показали стабильный уровень Т-лимфоцитов. Самую высокую чувствительность к развитию глиобластомы и уровню триптофана показал вид бактерий *Duncaniella dubosii*. Имплантация больным мышам *D. dubosii* значительно повысила их выживаемость, а также активность Т-киллеров и скорость их выхода в кровь. У мышей, микробиота которых была убита антибиотиками, один лишь триптофан не смог показать такой же рост выживаемости, как в прошлых экспериментах, однако одновременное потребление триптофана и *D. dubosii* смогло. Добавление метаболитов *D. dubosii* в пищу привело к результатам, схожим с подселением самих бактерий. Наконец, было исследовано взаимодействие *D. dubosii* и противораковой терапии ингибирования контрольных точек (ИКТ), направленной на повышение агрессивности Т-лимфоцитов. Добавление триптофана в пищу совместно с ИКТ привело к выживаемости, значительно превышающей результаты для обоих этих видов терапии по отдельности.

Найден вид бактерий, продукты метаболизма которого значительно повышают Т-клеточный ответ организма на раковые опухоли. Это открытие несет большой потенциал для лечения ЗНО, плохо поддающихся иммунотерапии.

Первоисточник:

Kim H.C., Kim H.J., La J.et al., Gut microbiota dysbiosis induced by brain tumors modulates the efficacy of immunotherapy, Cell Rep, № 44(7)/DOI: 10.1016/j.celrep.2025.115825

Влияние пола и курения на варианты соматических мутаций в мочевом пузыре человека

Ключевые слова: Мутагенез; Курение; Онкология; Секвенирование ДНК

В результате взаимодействия мутагенеза и отбора соматические ткани человека развиваются как мозаика конкурирующих клонов, вызванных мутациями. Хотя большинство этих клонов не приводят к раку, в некоторых случаях они представляют собой первый шаг на эволюционном пути к злокачественным опухолям, поэтому так важно изучать их. Мужчины подвержены более высокому риску нескольких типов рака, чем женщины. Например, для рака мочевого пузыря у них риск в четыре раза выше. Курение также является основным фактором риска для нескольких типов опухолей, включая также рак мочевого пузыря.

Поскольку возникновение опухолей обусловлено соматическими мутациями, авторы задались вопросом, отличается ли ландшафт клонов в нормальном мочевом пузыре в зависимости от пола и анамнеза курения. Используя сверхглубокое дуплексное секвенирование ДНК, они идентифицировали тысячи клональных драйверных мутаций в 16 генах из 79 образцов нормального мочевого пузыря от 45 человек. У мужчин было значительно больше укороченных драйверных мутаций в генах *RBM10*, *CDKN1A* и *ARID1A*, чем у женщин, несмотря на аналогичный уровень мутаций, не влияющих на белок. Этот результат указывает на более сильный положительный отбор укороченных драйверных мутаций в этих генах в мужском уротелии. Ученые также обнаружили активирующие мутации промотора *TERT*, стимулирующие клональную экспансию в нормальном мочевом пузыре, которые были тесно связаны с возрастом и курением. Эти результаты указывают на то, что факторы риска рака мочевого пузыря формируют клональный ландшафт нормального уротелия и могут не только вызывать новые мутации, но и действовать как промоторы клонов.

Большое количество мутаций, выявленных с помощью этого подхода, открывает новую стратегию изучения функционального эффекта тысяч мутаций *in vivo*.

Первоисточник:

Calvet, F., Blanco Martinez-Illescas, R., Muiños, F. et al., Sex and smoking bias in the selection of somatic mutations in human bladder, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09521-x

Завершено первое испытание энтеральной вентиляции на людях

Ключевые слова: Перфтордекалин; ИВЛ; Новые методы лечения

Пациенты с тяжелой дыхательной недостаточностью часто нуждаются в искусственной вентиляции легких, но данная процедура может привести к повреждению дыхательных путей и легких. Перспективным подходом для обеспечения частичной оксигенации организма независимо от легочного газообмена является энтеральная вентиляция – получение кислорода через кишечник.

Японские и американские исследователи совместно провели первое испытание энтеральной вентиляции на людях. В исследовании, призванном оценить безопасность и переносимость процедуры, участвовали 27 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 45 лет. В качестве средства оксигенации участники получали однократно ректально дозу неоксигенированного перфтордекалина (от 25 до 1500 мл) – применяемой в клинической практике жидкости, обладающей высокой растворимостью в ней кислорода. В течение 60 минут проведения процедуры с помощью мониторинга нежелательных явлений и жизненно важных показателей оценивали безопасность и переносимость.

Все клинико-лабораторные показатели, включая показатели функции печени и почек, оставались в пределах нормы. Серьезных нежелательных явлений или дозоограничивающих токсичных явлений не наблюдалось. Концентрация перфтордекалина в крови была ниже порога детекции (<1,0 мкг/мл). Вздутие живота и дискомфорт, наблюдавшиеся при максимальной дозе 1500 мл, были преходящими и разрешались без вмешательства.

Полученные результаты создают основу для дальнейших исследований с полностью оксигенированным перфтордекалином для оценки эффективности доставки кислорода в кровоток как дополнительной стратегии поддержки пациентов с дыхательной недостаточностью.

Первоисточник:

Fujii T, Kurihara Y, Tagawa Y, Nagai H, Yokota C, Mizuo H, Takebe T., Safety and tolerability of intrarectal perfluorodecalin for enteral ventilation in a first-in-human trial, Med., № Oct 20:100887/DOI: 10.1016/j.medj.2025.100887

Клиническое исследование I фазы человеческого моноклонального антитела (S315) против дифтерийного токсина

Ключевые слова: Дифтерийный токсин; Моноклональное антитело; Клиническое исследование

Дифтерия остается актуальной проблемой здравоохранения, поскольку до сих пор встречается во многих регионах мира. Стандартом лечения является препарат на основе лошадиного дифтерийного антитоксина (eDAT), который во всем мире находится в состоянии острого дефицита. S315 – полностью человеческое моноклональное нейтрализующее антитело класса иммуноглобулинов G1, специфичное к рецептор-связывающему домену дифтерийного токсина. S315 может стать более безопасной и доступной альтернативой eDAT.

В ходе рандомизированного двойного слепого исследования I фазы с постепенным увеличением дозы на людях оценивали безопасность, переносимость и фармакокинетику S315 у здоровых добровольцев. Участники разных когорт получали однократные внутривенные инфузии S315 в дозах 480 мг, 960 мг, 1920 мг, 3840 мг, 7680 мг либо плацебо. Безопасность оценивалась с помощью стандартных клинических и лабораторных методов. Концентрацию S315 в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и анализа нейтрализации дифтерийного токсина *in vitro* с последующим фармакокинетическим анализом.

В исследование был включен 41 участник. S315 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости. Большинство нежелательных явлений имели легкую или умеренную степень тяжести. Показатели пиковой средней концентрации в сыворотке крови варьировали от 199 мкг/мл до 2872 мкг/мл (по данным ИФА) и от 234 ед./мл до 1147 ед./мл (по данным нейтрализационного анализа) и характеризовались низкой вариабельностью. Средний период полувыведения составлял от 12 до 27 дней (ИФА) и от 17 до 22 дней (нейтрализационный анализ).

Препарат S315 продемонстрировал нормальные показатели безопасности и хорошо переносился здоровыми участниками. Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что нейтрализующая активность сыворотки под воздействием S315 на порядок выше, чем у eDAT. Результаты исследования подтверждают целесообразность дальнейшей разработки препарата на основе S315 для решения глобальной проблемы нехватки eDAT.

Регистрационный номер клинического исследования: NCT04075175.

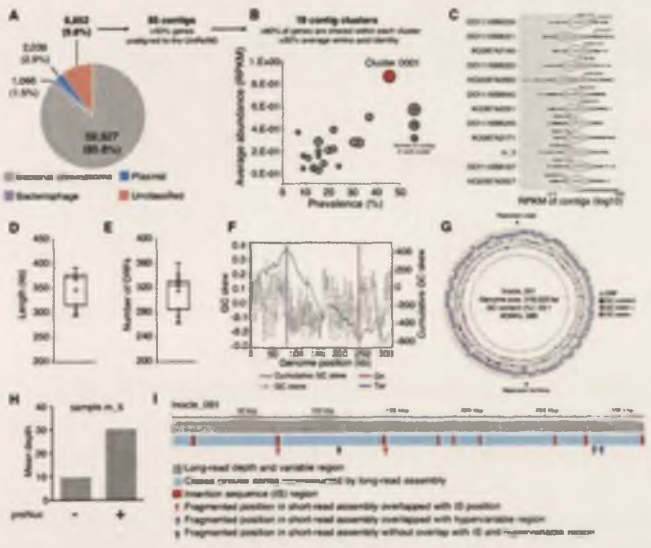
Первоисточник:

John Z Sullivan-Bólyai et all, A Phase 1 Study in Healthy Subjects to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Human Monoclonal Antibody (S315) Against Diphtheria Toxin, The Journal of Infectious Diseases, № Volume 232, Issue 3, стр. 534–539/DOI: 10.1093/infdis/jiae499

Гигантские внехромосомные элементы Inocles потенциально расширяют адаптивные возможности микробиома полости рта человека

Ключевые слова: Мобильные элементы; Метагеномика; Генетика бактерий; Диагностические маркеры

Способность бактерий адаптироваться к изменяющимся условиям среды во многом определяется наличием внехромосомных элементов (ВХЭ), таких как плазмиды и мобильные генетические элементы. Эти элементы играют ключевую роль в горизонтальном переносе генов, обеспечивая устойчивость к антибиотикам, детоксикацию и другие адаптивные функции. Однако многие ВХЭ остаются недостаточно изученными, особенно в контексте сложных микробиомов, таких как микробиом полости рта.



Японские исследователи сообщили об открытии нового класса крупных внехромосомных элементов, получивших название «Inocles», которые ранее не были описаны в научной литературе. Анализ 56 образцов слюны позволил идентифицировать новое семейство гигантских кольцевых ВХЭ длиной около 395 кб, преимущественно ассоциированных с бактериями рода *Streptococcus*, широко представленными в микробиоме ротовой полости. Глобальный метагеномный анализ 476 образцов выявил присутствие Inocles в микробиоме слюны у 74 % обследованных людей, что указывает на их высокую распространенность и потенциальную функциональную значимость.

Inocles кодируют гены, обеспечивающие устойчивость к разным видам внутриклеточного стресса (например, к окислительному стрессу, к повреждению ДНК), а также участвуют в биосинтезе и модификации клеточных стенок, что может способствовать выживанию бактерий в агрессивной среде полости рта и их взаимодействию с эпителием. Наличие Inocles положительно коррелирует с активностью иммунных клеток и уровнем белков, участвующих в ответе на микробные инфекции в периферической крови, что указывает на их возможную системную роль. Особенно показательным является значительное снижение частоты встречаемости Inocles у пациентов с раком головы и шеи и колоректальным раком.

Открытие гигантских внехромосомных элементов Inocles — важный шаг в понимании адаптивного потенциала микробиома полости рта. Широкая представленность Inocles в микробиомах здорового населения и связь с иммунной системой подчеркивают их биологическую значимость. Inocles могут служить перспективными молекулярными маркерами для раннего выявления опухолевых процессов, особенно в желудочно-кишечном тракте.

Первоисточник:

Kiguchi, Y., Hamamoto, N., Kashima, Y. et al., Giant extrachromosomal element “Inocle” potentially expands the adaptive capacity of the human oral microbiome., Nature Communications, № 16/DOI: 10.1038/s41467-025-62406-5

Как одна перестройка ДНК может повлиять на работу множества генов

Ключевые слова: Онкология; 3D-моделирование генома; Хромосомные перестройки

Мутации в геноме являются ключевым фактором в развитии рака. Одним из таких видов мутаций являются межхромосомные транслокации, при которых фрагмент одной хромосомы перемещается на другую. Влияние таких перестроек на гены, расположенные близко к точке разрыва, изучено хорошо. Однако их воздействие на трехмерную организацию генома и экспрессию далеко расположенных генов остается малоизученным.

В своей работе Анна Онкинс с соавторами исследовали взаимосвязь между транслокациями, 3D организацией ДНК и активностью генов. В качестве модели выбрали клетки мантийно-клеточной лимфомы (МКЛ), которые часто несут транслокацию между хромосомами 11 и 14 – t(11;14). Авторы провели комплексный анализ на культуре клеток методами генной инженерии, а также использовали данные секвенирования образцов пациентов с МКЛ. Ранее считалось, что при транслокации t(11;14) происходит перемещение сильного энхансера (IGH) с одной хромосомы на другую, в результате чего он попадает в зону, где находится проонкоген *CCND1*, что приводит к запуску пораковой программы и развитию опухоли. Однако авторы показали, что эта транслокация вызывает изменения транскрипции на уровне целых хромосомных плеч и влияет на гены на расстоянии до 50 мегабаз. Такие взаимодействия приводят к сближению генетических локусов, что способствует усилению их экспрессии. Причем энхансер IGH не начинает формировать новые регуляторные сети, а встраивается в существующие, усиливая активность генов, которые уже были активны ранее. Это говорит о том, что изначальное эпигенетическое состояние клетки-предшественника играет решающую роль в том, какие гены будут затронуты транслокацией.

Таким образом, хромосомная транслокация t(11;14) в клетках мантийно-клеточной лимфомы (МКЛ) вызывает значительно более широкие изменения экспрессии генов, чем считалось ранее. Вместо того, чтобы влиять только на гены, расположенные в непосредственной близости от точки разрыва, она меняет транскрипцию множества генов, расположенных на расстоянии до 50 мегабаз, и охватывает целые хромосомные плечи.

Первоисточник:

Oncins A, Zaurin R, Toukabri H, et al., Translocations can drive expression changes of multiple genes in regulons covering entire chromosome arms, Nucleic Acids Research/DOI: 10.1093/nar/gkaf677

Открытие иммунотерапии CAR T-клеток с использованием скрининга CRISPR

Ключевые слова: Скрининг; Онкология; Иммунотерапия; CRISPR-Cas9

CAR T-клеточная терапия химерными антигенными рецепторами стала революционным подходом в лечении гематологических злокачественных новообразований, однако ее эффективность против больших опухолей остается ограниченной. Основными препятствиями являются недостаточное количество CAR T-клеток и их истощение в иммуносупрессивной среде опухоли, что не позволяет им реализовать свой полный терапевтический потенциал. Преодоление этих барьеров требует систематического подхода к идентификации ключевых молекулярных мишеней, генетическая модификация которых могла бы значительно усилить противоопухолевые функции T-клеток.

Австрийские ученые применили масштабный скрининг с использованием технологии CRISPR-Cas9 для систематического нокаута тысяч генов в CAR T-клетках с целью выявления негативных регуляторов их активности. Этот подход позволил обнаружить ранее неизвестные генетические мишени, подавление которых усиливает несколько ключевых функций CAR T-клеток. Среди выявленных целей оказались гены, вовлеченные в контроль истощения T-клеток и метаболическую адаптацию в условиях опухолевых процессов.

Последующая валидация подтвердила, что CAR T-клетки с нокаутом этих генов демонстрируют значительно улучшенную пролиферацию и более мощную и продолжительную противоопухолевую активность в моделях больших опухолей, которые традиционно резистентны к стандартной CAR T-терапии.

Исследование представляет собой важный шаг в развитии клеточной иммунотерапии, предлагая не отдельную гипотезу, а целостную платформу для открытия и валидации мишеней для усиления работы CAR T-клеток. Полученные данные открывают путь к созданию терапии следующего поколения, в которых CAR T-клетки будут целенаправленно подвергаться многофакторному изменению для преодоления основных барьеров в лечении опухолей. Систематическое применение функционального геномного скрининга закладывает основу для разработки нового класса подходов к CRISPR-CAR-T-иммунотерапии, обещающих расширить возможности лечения онкологических заболеваний.

Первоисточник:

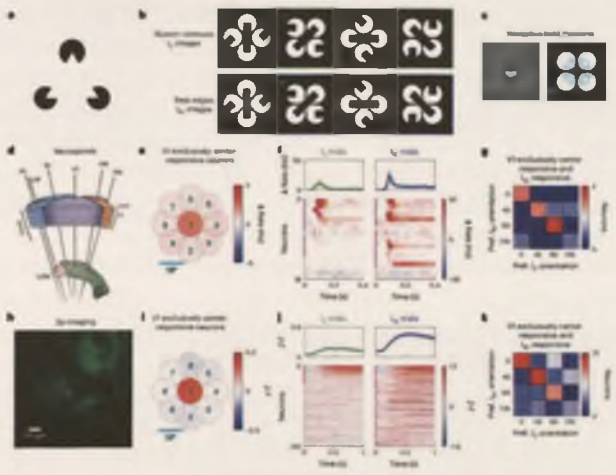
Datlinger, P., Pankevich, E.V., Arnold, C.D. et al., Systematic discovery of CRISPR-boosted CAR T cell immunotherapies, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09507-9

В мозге найдены клетки, отвечающие за восприятие зрительных иллюзий

Ключевые слова: Оптогенетика; Зрительная кора; Неврология

Мозг способен воссоздавать целостные образы даже при неполной сенсорной информации. Это явление называется *сенсорным выводом*. Яркий пример — восприятие *иллюзорных контуров*, как в треугольнике Канижи: мы «видим» фигуру, которой на самом деле нет. Такой феномен наблюдается у человека, приматов, мышей, рыб и даже насекомых, что говорит о его эволюционной фундаментальности. Однако до недавнего времени оставалось неясно, какие именно нейронные механизмы и корковые цепи отвечают за формирование таких иллюзий.

Ученые из Калифорнийского университета в Беркли обнаружили в слоях 2/3 первичной зрительной коры (V1) мышей специальные нейроны — IC-энкодеры, отвечающие за восприятие иллюзорных контуров. В отличие от нейронов слоя 4, реагирующих на реальные стимулы, IC-энкодеры кодируют *воображаемые* линии на основе их ориентации.



Оптогенетическая стимуляция этих клеток без визуального входа воспроизводила активность, как при настоящей иллюзии, подтверждая их роль в *дополнении паттерна*. Подавление IC-энкодеров нарушало распознавание иллюзий, а их активация — восстанавливала.

Эти нейроны работают локально в V1, усиливая внутренние ожидания, и образуют замкнутый контур с нисходящими сигналами, позволяя мозгу «достраивать» целостные образы из фрагментов. Следовательно, у мышей IC-энкодеры выполняют роль локальных «усилителей» сенсорного вывода, способных запускать дополнение паттернов и формировать внутреннее представление объекта даже без внешнего стимула.

Исследование подтверждает, что рекуррентные связи и локальные механизмы достраивания информации — неотъемлемая часть работы зрительной системы. Более того, результаты перекликаются с выводами из области искусственных нейросетей, где аналогичные рекуррентные архитектуры необходимы для моделирования восприятия иллюзий. Авторы предполагают, что такой механизм может быть универсальным принципом сенсорного вывода и лежать в основе способности мозга распознавать объекты в условиях неполной или искаженной информации.

Первоисточник:

Shin, H., Ogando, M.B., Abdeladim, L. et al., Recurrent pattern completion drives the neocortical representation of sensory inference, Nature Neuroscience/DOI: 10.1038/s41593-025-02055-5

Наночастицы нобилетина улучшают состояние хронического парадоксального недосыпания

Ключевые слова: Нобилетин; Наночастицы; Парадоксальная депривация сна

Хроническая парадоксальная депривация сна (ПДС) – это одно из распространенных состояний, при котором человек спит меньше, чем требуется его организму. В большинстве случаев недостаток сна возникает из-за особенностей образа жизни или нарушений циркадного ритма. Это способствует повышению концентрации воспалительных цитокинов в плазме крови и широко известно как фактор развития тревожного расстройства и большого депрессивного расстройства.

Ученые из отделения неврологии в больнице Хайкоу при Центральном Южном университете Китая обнаружили положительное влияние нобилетина (НОБ), природного полиметоксифлаваноида, на экспрессию гена *BMAL1*, отвечающего за регуляцию циркадных ритмов. Нобилетин оказывал защитное и антиоксидантное действие при различных нейровоспалительных заболеваниях. Так как наличие гидрофобной оболочки и кристаллической структуры нобилетина ограничивают его обработку и дальнейшую абсорбцию в организме, в экспериментах применяли наночастицы, которые значительно улучшают биодоступность и доставку нобилетина в центральную нервную систему.

Исследования *in vivo* проводили на самцах крыс линии Sprague-Dawley. Крысы были случайно разделены на три группы (по 6 особей в каждой): «Контроль», «Модель» и «Модель + наночастицы НОБ». Экспериментальная модель была создана с использованием мультиплатформенного метода для 7-дневной процедуры хронического посттравматического стрессового расстройства. Далее крыс по отдельности помещали в резервуар с водой с круглой платформой, которая находилась на 1 см выше поверхности воды. Результаты показали, что при моделировании ПДС у крыс, получавших наночастицы НОБ, увеличилось число особей в модельной группе, которые успешно нашли платформу и пересекли ее в течение 2 минут. Также лечение повысило экспрессию *BMAL1*, *SIRT1*, *E2F1* и соотношение NAD+/NADH, что изменило поляризацию микроглии с провоспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2 и усилило антиоксидантную защиту.

Работа показала, что наночастицы нобилетина оказывают положительный эффект на экспрессию генов, отвечающих за регуляцию циркадных ритмов, а также улучшают когнитивные функции у крыс с хронической бессонницей. Полученные результаты могут лечь в основу разработки терапии когнитивных нарушений, связанных с ПДС.

Первоисточник:

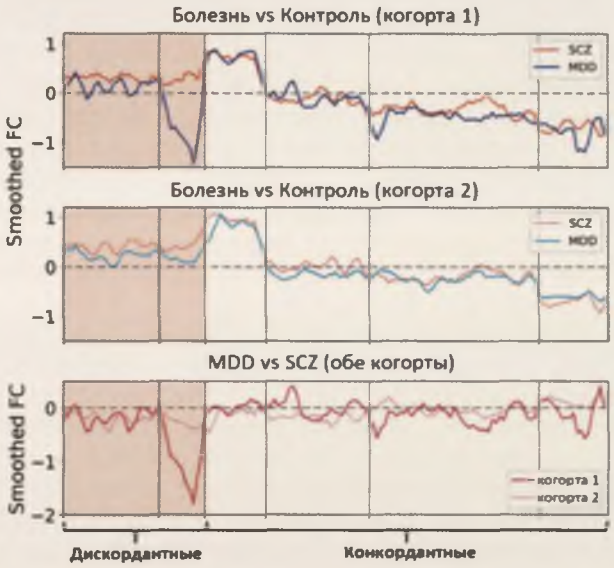
Hu, Y., Hou, D., Wang, S. et al., Nobiletin (NOB) nanoparticles ameliorate chronic paradoxical sleep deprivation (PSD)-induced cognitive deficits in rats, Cell Deatth Discovery, № 11, стр. 458/DOI: https://doi.org/10.1038/s41420-025-02738-9

Анализ липидов плазмы позволяет дифференцировать аффективные и психотические расстройства

Ключевые слова: Шизофрения; Плазма крови; Депрессия; Липидомика

Психотические и аффективные расстройства, включая шизофрению (SCZ) и депрессию (MDD), затрагивают миллионы людей во всем мире. Сходство симптомов и отсутствие объективных диагностических инструментов могут привести к ошибочной постановке диагноза. Хотя эти заболевания в первую очередь связаны с дисфункцией головного мозга, показано, что они также приводят к изменениям в составе крови.

В недавней работе группа врачей из Москвы и Уфы разработала при помощи методов машинного обучения диагностический алгоритм, способный по данным липидного профиля крови отличить SCZ от MDD с показателем ROC/AUC, равным 0,83. Методом масс-спектрометрии исследовали липидный спектр плазмы у 416 психиатрических пациентов и 272 здоровых людей из двух контрольных групп.



В общей сложности были выявлены значительные изменения в 144 липидах. 107 липидов показали сходную динамику для обоих заболеваний (конкордантные): повышение уровня триацилглицеридов (ТАГ), снижение уровня эфиров фосфатидилхолина. Для 37 липидов были обнаружены различия между группами (дискордантные), причем при прямом сравнении групп заболеваний 20 липидов отличались. В этой группе оказались преимущественно ТАГ, обогащенные остатками полиненасыщенных жирных кислот, в частности ω-6 кислот, линолевой (18:2) и арахидоновой (20:4), более низкие уровни этих кислот были характерны для MDD.

Полученные результаты помогут в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе этих заболеваний, а также послужат основой для создания панелей клинических биомаркеров, направленных на объективную дифференциацию психотических и аффективных расстройств в психиатрической практике.

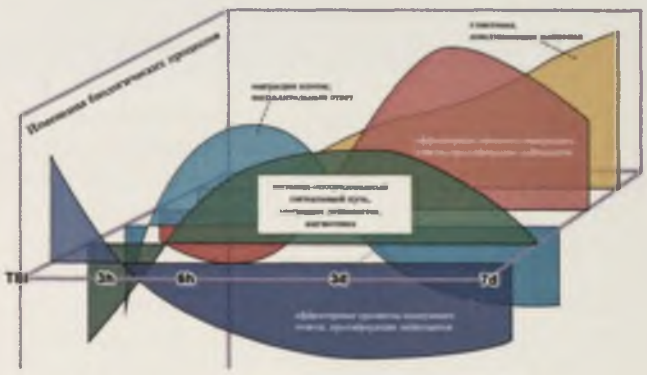
Первоисточник:

Golubova A et al., Blood Plasma Lipid Alterations Differentiating Psychotic and Affective Disorder Patients, Biomolecules, № 15(9), стр. 1296/DOI: https://doi.org/10.3390/biom15091296

Транскриптомный атлас молекулярных изменений после черепно-мозговой травмы

Ключевые слова: Черепно-мозговая травма; Пироптоз; Транскриптомный атлас; RNAseq

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) запускает сложный каскад молекулярных процессов, которые развиваются в течение нескольких часов и дней после повреждения. Эти процессы вторичного повреждения во многом определяют долгосрочные последствия ЧМТ, включая стойкие неврологические и когнитивные нарушения. Чтобы систематизировать знания о динамике таких процессов, группа исследователей под руководством *Yulian Zhang* провела масштабное исследование, результатом которого стал транскриптомный атлас, описывающий молекулярные изменения в острой фазе ЧМТ.



Ученые провели анализ тканей мозга 33 мышей линии C57BL/6 в 10 временных точках, начиная с момента травмы (0 ч, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 1 сут, 3 сут, 7 сут). С помощью методов анализа данных RNA-seq (WGCNA анализ, валидированный методом Mfuzz) удалось выделить группы генов с согласованными изменениями экспрессии во времени. Эти группы отражали разные стадии ответа мозга на повреждение: от ранней активации воспалительных процессов до позднего включения программ, связанных с регенерацией. Гены, связанные с воспалительным ответом, демонстрировали несколько последовательных пиков активности.

Детальный анализ выявил тесную связь генов воспалительного ответа с процессом пироптоза – специфической формой программируемой клеточной смерти. Ключевым открытием стало то, что активность гена *Casp11* (неканонический путь пироптоза) достигала максимума раньше, чем активность гена *Casp1* (канонический путь). В то же время транскриптомный анализ показал значительное подавление активности кластеров, связанных с синаптическими функциями, достигающее минимума на 3 сутки, тогда как кластеры генов, связанных с регенерацией, начинали активироваться на 4 сутки и достигали выраженного уровня активности на 7 сутки.

Результаты исследования представляют собой подробный атлас транскриптомных изменений тканей мозга мышей после ЧМТ, помогают выявить фундаментальные молекулярные механизмы, которые, вероятно, имеют аналогичную динамику и у людей. Авторы не только продемонстрировали центральную роль пироптоза в развитии нейровоспаления, но и установили, что неканонический путь активации пироптоза (*Casp11*) предшествует каноническому (*Casp1*). Полученные данные могут быть использованы для разработки терапии после ЧМТ с учетом временной динамики молекулярных процессов.

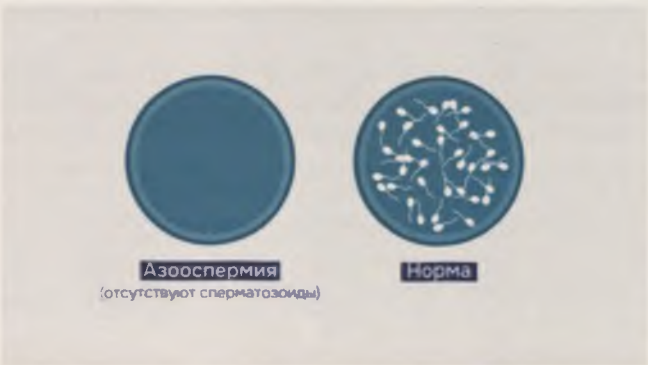
Первоисточник:

Yulian Zhang a 1, Kun He a b 1, Chuanpeng Zhang a b 1, Hanhan Dang a c, Junru Hei d, Yunsheng Zhang a b, Pengyu Chen a c, Ze Zhang a c, Yanbo Yang a b, Zixi Wang a b, Xu Yang a b, Li Zhang a b c, Yanbing Yu, Atlas of temporal molecular pathological alterations after traumatic brain injury based on RNA-Seq, Experimental Neurology, № 390/DOI: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2025.115270

Липидные наночастицы с мРНК для лечения необструктивной азооспермии

Ключевые слова: Пируватдегидрогеназа; Необструктивная азооспермия; мРНК; Липидные наночастицы

Примерно каждая пятая пара в мире сталкивается с бесплодием, причем мужской фактор является причиной почти половины этих случаев. Необструктивная азооспермия поражает 10–15% бесплодных мужчин. Микрохирургическая экстракция сперматозоидов с интрацитоплазматической инъекцией (ИКСИ) является в настоящее время стандартным методом лечения. Однако азооспермия, вызванная генетическими дефектами в мейотических генах, остается неизлечимой, поскольку не существует методов радикальной терапии для пациентов с отсутствием мужских гаплоидных половых клеток. мРНК-терапия является потенциальным методом лечения генетических дефектов, приводящих к нарушению сперматогенеза.



Японские ученые из научно-исследовательского института микробных заболеваний университета Осаки показали на мышиной модели необструктивной азооспермии, что доставка мРНК, опосредованная липидными наночастицами, направленная на специфичный для семенников ген *Pdha2* , восстанавливает сперматогенез. Это вмешательство позволило получить жизнеспособное потомство посредством интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов.

Липидные наночастицы являются средством доставки мРНК с минимальным риском интеграции в геном. Однако их способность избирательно доставлять мРНК к определенным типам клеток остается ограниченной. Для решения этой проблемы в конструкции мРНК были включены целевые последовательности микроРНК, чтобы ограничить экспрессию только половыми клетками. На модельных мышах с нокаутом гена пируватдегидрогеназы E1 (*PDHA2*) в качестве модели необструктивной азооспермии с остановкой мейоза учеными было продемонстрировано, что доставка мРНК *Pdha2* , опосредованная липидными наночастицами, обеспечивает возобновление и завершение мейоза, восстанавливает сперматогенез и способствует получению здорового фертильного потомства посредством ИКСИ. Полногеномное секвенирование потомства подтвердило отсутствие масштабных геномных аномалий.

Результаты подтверждают безопасность и эффективность мРНК-терапии на основе липидных наночастиц со специфичностью к половым клеткам, регулируемой микроРНК, что говорит о перспективности разработки терапевтического подхода к лечению мужского бесплодия, вызванного остановкой сперматогенеза.

Первоисточник:

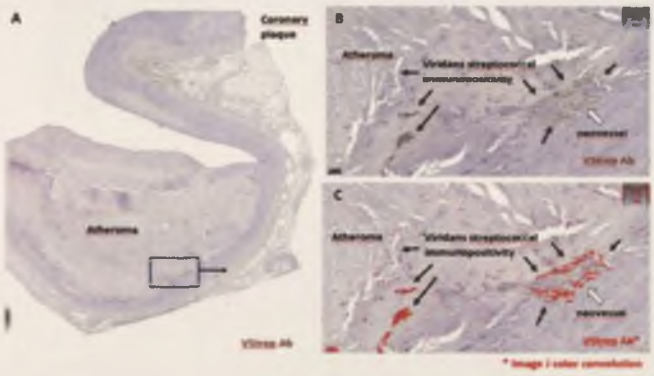
Mashiko D., Emori C., Hatanka Y., Ikawa M., Sperm and offspring production in a nonobstructive azoospermia mouse model via testicular mRNA delivery using lipid nanoparticles, PNAS, № 122, стр. e2516573122/DOI: 10.1073/pnas.2516573122

Биопленка стрептококков *Viridans* ускользает от иммунодетектирования и способствует воспалению и разрыву атеросклеротических бляшек

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца; Иммунная система; Инфаркт миокарда; Биопленка; Бактерии

Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание, основную роль в возникновении которого все чаще отводят бактериям. ДНК бактерий из полости рта, дыхательных путей и кишечника находят прямо в атеросклеротических бляшках. Хронические инфекции часто формируют скрытые биопленки — устойчивые к иммунитету и антибиотикам, способные при активации высвобождать вирулентные штаммы. Новое исследование было посвящено роли иммунной системы в возникновении бляшек, вызванном бактериями.

Ученые провели исследование образцов коронарных бляшек, взятых у 121 внезапно скончавшегося пациента, и образцы эндартерэктомии от 96 пациентов. Применялись методы ПЦР в реальном времени, иммуногистохимического анализа и геномного анализа экспрессии; также оценивалась активация TLR2 в клеточных моделях.



Чаще всего (в ~42% образцов) обнаруживалась ДНК стрептококков группы *viridans* из полости рта. Их присутствие значимо коррелировало с тяжелым атеросклерозом (P<0,0001), смертью от ишемической болезни сердца (P=0,021) и инфарктом (P=0,042). Бактерии колонизировали ядро бляшки в виде биопленки, невидимой для макрофагов, но при выходе из нее проникали в фиброзную капсулу, где распознавались иммунной системой и запускали адаптивный ответ. Ключевым сигнальным путем оказался TLR2, а геномный анализ подтвердил активацию бактериальных паттерн-распознающих механизмов.

Результаты исследования показывают, что латентная хроническая бактериальная инфекция, особенно в форме биопленок, может длительное время оставаться незамеченной иммунной системой, создавая фоновое воспаление. Эта биопленка может активироваться и высвобождать бактерии с вирулентным фенотипом, способные проникать в фиброзную капсулу атеромы и вызывать ее разрыв. Это открытие дополняет современные представления о патогенезе инфаркта миокарда и открывает новые возможности для диагностики и профилактики фатальных осложнений атеросклероза.

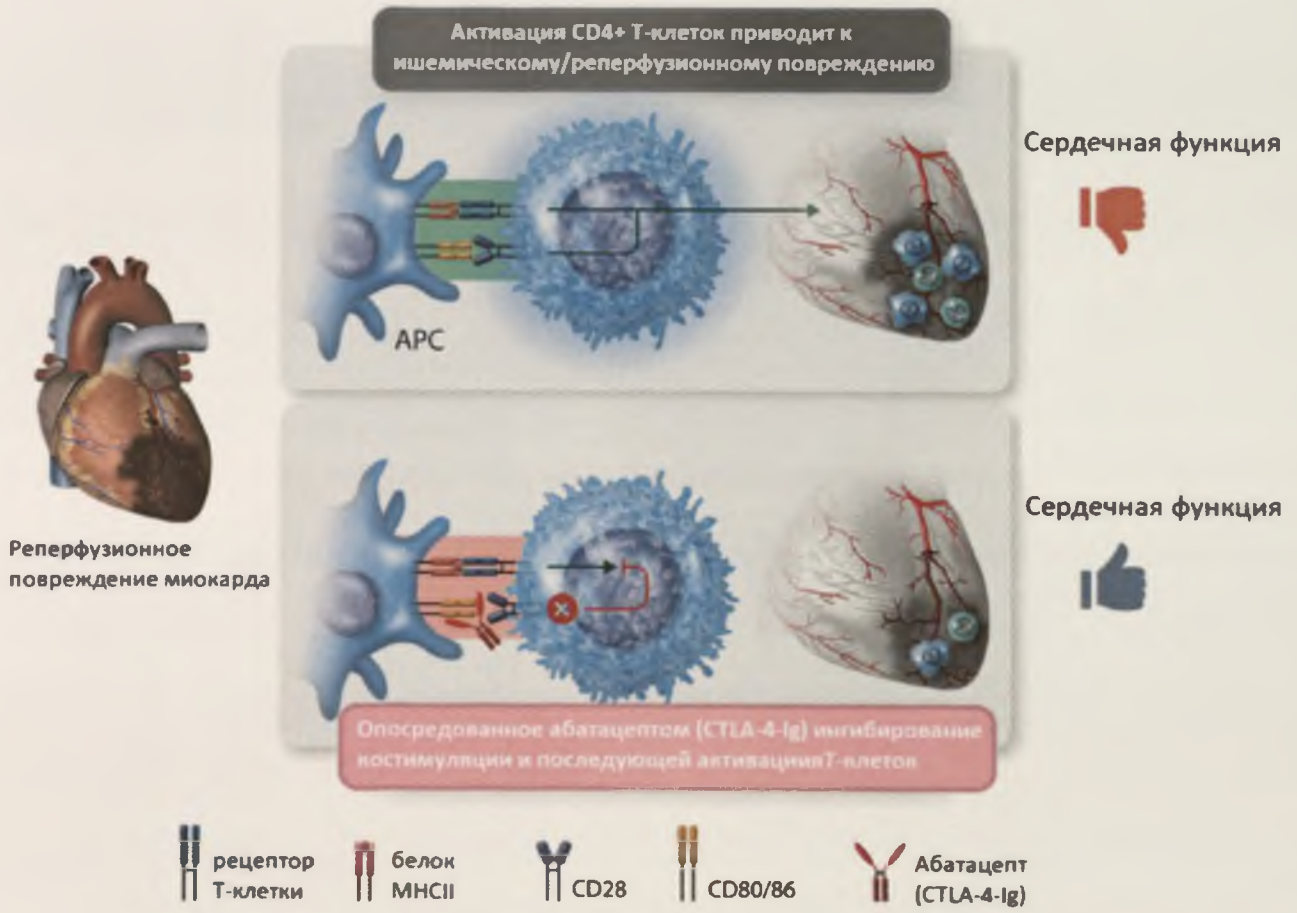
Первоисточник:

Pekka J. Karhunen, Tanja Pessi, Sohvi Hörkkö et al., Viridans Streptococcal Biofilm Evades Immune Detection and Contributes to Inflammation and Rupture of Atherosclerotic Plaques, Journal of the American Heart Association, № 14 (16)/DOI: 10.1161/JAHA/125/041521

Лекарство от ревматоидного артрита может помочь в восстановлении после инфаркта

Ключевые слова: Ревматоидный артрит; Инфаркт миокарда; Новые методы лечения

Несмотря на то, что большинство пациентов выживают после первого сердечного приступа, многие из них получают тяжелые и необратимые повреждения. Реперфузионное повреждение и последующее воспаление играют решающую роль в развитии сердечной недостаточности после инфаркта. Эффективные методы предотвращения воспаления и повреждения сердечной мышцы в настоящее время отсутствуют.



В новой работе авторы обнаружили, что противовоспалительный препарат абатацепт, обычно используемый для лечения аутоиммунных заболеваний, может решить эту проблему. После инфаркта миокарда у мышей эффекторные Т-клетки попадают в сердце, где вызывают повреждение, а регуляторные Т-клетки $CD4^+$ $FoxP3^+$ (T-reg) ограничивают воспаление. В экспериментах на модельных грызунах применение абатацепта в дозе 10 мг/кг предотвращало активацию Т-клеток. Причем и краткосрочная терапия, и отсроченное лечение демонстрировали результаты.

Таким образом, абатацепт оказался многообещающим кандидатом для защиты сердечной функции у пациентов с инфарктом и может послужить основой для разработки новых терапевтических стратегий.

Первоисточник:

Noonan J, Prijaya SA, Bienvenu LA, et al., CTLA-4-Ig therapy preserves cardiac function following myocardial infarction with reperfusion, Cardiovasc Res., № 2025:cvaf165/DOI: 10.1093/cvr/cvaf165

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

11/2025

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОПСИХОЛОГИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• Визуализация эхокардиограммы с помощью искусственного интеллекта	2
	• CRISPR-GPT — первый шаг к автономному биодизайну	3
	• SNOWFLAKE: предсказание COVID-19 через морфопротеомику тканей	4
БИОИНФОРМАТИКА	• Усовершенствование метода определения соматических мутаций в полном геноме	5
	• Разработан новый алгоритм для составления карт развития рака и предраковых состояний	6
	• Nf-core - поиск идеального инструмента для множественного выравнивания	7
	• Pipeline Olympics: платформа непрерывного тестирования пайплайнов для анализа метилирования ДНК	8
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Будущее педиатрии: генетический скрининг новорожденных	9
ГИСТОЛОГИЯ	• Виртуальная иммунофлуоресценция: как стандартный гистологический образец превращается в карту белков	10
	• Новый метод пассивного просветления тканей для трехмерной визуализации и рутинной иммуногистохимии	11
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Анализ циркулирующей опухолевой ДНК предскажет рецидив рака шейки матки	12
	• GutSeer: новый инструмент для ранней диагностики пяти видов рака ЖКТ	13
КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	• Влияние космических полетов на состояние почек мышей: транскриптомный анализ	14
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Супер-адъювантные наночастицы для платформ вакцинации от онкологии	15
	• Открыт механизм резистентности к венетоклаксу	16
	• Новая роль Aurora B в канцерогенезе	17
	• D-цистеин замедляет рост некоторых опухолей	18
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Предложен лиганд, компенсирующий окислительный стресс за счет активности гемоглобина	19
	• Разработан метод раннего выявления деменции на основе анализа крови	20
НЕЙРОПСИХОЛОГИЯ	• Окситоцин и позитивное взаимодействие в парах способствуют улучшению физического здоровья и снижению нейроэндокринного стресса	21
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	• Детальная молекулярная карта гиппокампа с синаптическим разрешением	22
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Обнаружены маркеры высокого риска развития кардиотоксичности	23

Визуализация эхокардиограммы с помощью искусственного интеллекта

Ключевые слова: Эхокардиограмма; EchoPrime; ЭКГ; Искусственный интеллект

Эхокардиография (ЭхоКГ) является широко применяемым методом визуализации работы сердца. Существующие системы визуализации на основе искусственного интеллекта имеют ограничения: они являются однопроекционными и неспособны к комплексному анализу. Это приводит к недостаточной точности и узкой применимости таких систем, из-за чего появляется необходимость создания более интеллектуальных решений.

Группа исследователей из США и Тайваня разработала систему EchoPrime, которая является многопроекционной моделью, обученной на 12 миллионах пар видеоотчетов с использованием контрастного обучения. Модель использует классификацию проекций и модуль анатомического внимания, учитывающий информацию о проекциях, для интеграции информации из всех проекций исследования и точного отображения взаимосвязи между проекциями ЭхоКГ и анатомическими структурами. Это позволяет проводить целостный анализ работы сердца и с легкостью обнаруживать кардиопатологии, например, нарушения в работе проводящей системы сердца.

Система EchoPrime продемонстрировала высокую производительность и по 23 показателям сравнения превзошла существующие аналоги. В практической медицине данная система может быть применена для автоматизированной предварительной оценки результатов комплексного эхокардиографического исследования, что приведет к повышению эффективности диагностики.

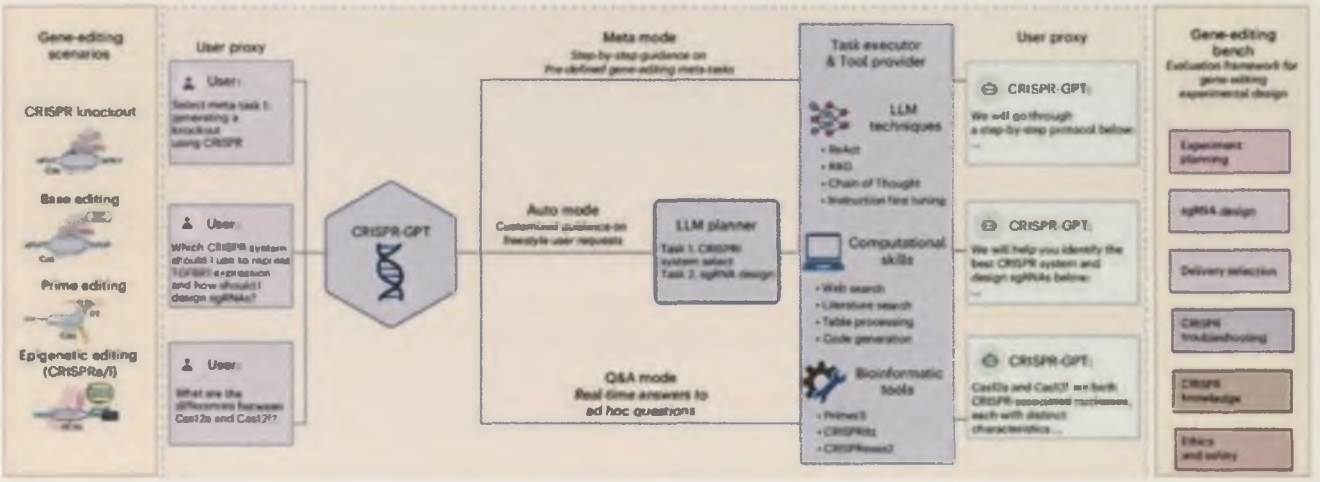
Первоисточник:

Vukadinovic, M., Chiu, IM., Tang, X. et al., Comprehensive echocardiogram evaluation with view primed vision language AI, Nature/DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09850-x

CRISPR-GPT — первый шаг к автономному биодизайну

Ключевые слова: Биоинформатика; LLM; Редактирование генов CRISPR; Вычислительная биология; ИИ

Проектирование экспериментов по редактированию генома требует глубоких знаний в молекулярной биологии и технологиях CRISPR, что создает барьер для их широкого применения. Между тем, несмотря на свою универсальность и перспективность, большим языковым моделям (LLM) часто не хватает предметно-ориентированных знаний, и они испытывают трудности с точным решением задач биологического дизайна.



Для помощи исследователям в проектировании сложных генетических экспериментов была разработана **CRISPR-GPT** — система на основе крупных языковых моделей (LLM) с архитектурой агентного ИИ, способная автономно планировать и проектировать эксперименты по редактированию генома. Платформа состоит из четырех взаимодействующих компонентов: LLM-планировщика, поставщиков инструментов, исполнителей задач и пользовательского прокси-агента, что обеспечивает многоуровневое принятие решений и интерактивное взаимодействие с исследователем. CRISPR-GPT интегрирует биомедицинские базы знаний, внешние биоинформатические инструменты (CHOPCHOP, Primer3, CRISPResso2) и методы поиска в литературе, что позволяет точно выбирать системы CRISPR (Cas9, Cas12a, base editing и др.), проектировать gRNA, прогнозировать оффтаргет-эффекты и разрабатывать протоколы доставки. Система поддерживает три режима работы — пошаговое руководство (Meta mode), автоматическое планирование (Auto mode) и режим вопросов-ответов (Q&A). В лабораторных тестах CRISPR-GPT успешно направляла начинающего исследователя при нокауте четырех генов в клеточной линии аденокарциномы легкого человека, обеспечивая полный цикл от дизайна до анализа данных секвенирования следующего поколения (NGS), что подтвердило ее практическую применимость.

CRISPR-GPT представляет собой первый шаг к полностью автономному проведению биомедицинских исследований: от постановки гипотезы до детального лабораторного протокола. Система снижает порог входа для ученых без глубокого опыта в генной инженерии и может значительно ускорить циклы «гипотеза-эксперимент-анализ». Доступная в виде программной платформы, CRISPR-GPT открывает путь к интеллектуальной автоматизации в биологии и может быть расширена для других типов экспериментов.

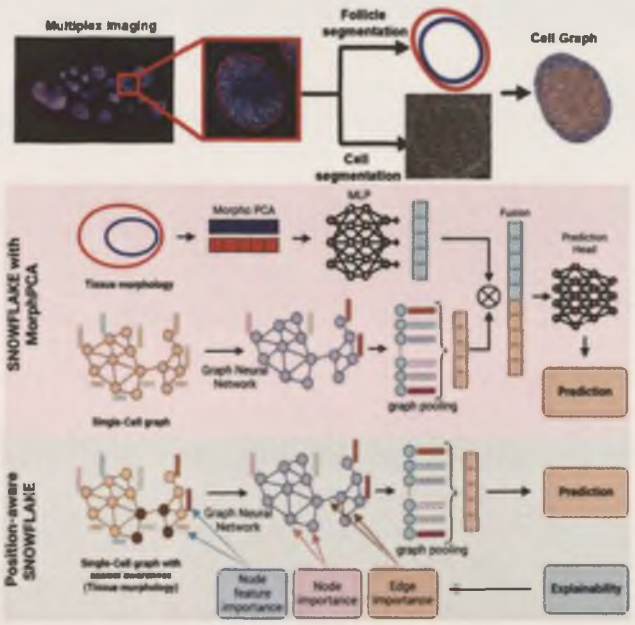
Первоисточник:

Qu, Y., Huang, K., Yin, M. et al., CRISPR-GPT for agentic automation of gene-editing experiments, Nature Biomedical Engineering/DOI: 10.1038/s41551-025-01463-z

SNOWFLAKE: предсказание COVID-19 через морфопротеомику тканей

Ключевые слова: Протеомика; Графовые нейронные сети; Машинное обучение; Иммунология; COVID-19

Понимание того, как иммунные клетки организуются в микросреде тканей, имеет важное значение для интерпретации реакций на заболевания в данных пространственной протеомики. Современная биоинформатика все чаще использует машинное обучение для анализа сложных биологических данных. Исследователи из США представили алгоритм SNOWFLAKE, который предсказывает статус COVID-19 на основе анализа архитектуры лимфоидных тканей (лимфоидных фолликулов). Метод сочетает морфологические и протеомные данные с помощью графовых нейронных сетей. Это позволяет выявлять скрытые паттерны, связанные с инфекцией.



SNOWFLAKE использует два подхода: классические графовые сети с добавлением морфологических признаков через PCA (MorphPCA) и позиционно-зависимый вариант, где форма ткани учитывается через полярные координаты на ребрах графа. Графы строятся на основе клеточных соседств, где узлы – это клетки, а ребра – их контакты. Для обучения применяются сверточные GNN (GCN, GAT, GINConv), а для агрегации информации – пулинговые слои (mean, max, attention). Модель интерпретируется с помощью GNNExplainer и Integrated Gradients, что позволяет выделять значимые подсети клеток. SNOWFLAKE показал наилучший результат – ROC AUC = 0,973, –значительно превзойдя классические методы машинного обучения (Random Forest, AUC = 0,85; SVM, AUC = 0,835) и MIL-подходы (Multi-Instance Learning, где модель обучается на наборах данных – "мешках" без явных пространственных связей, AUC = 0,915).

Авторы демонстрируют, что пространственная организация клеточных структур важна для прогнозирования заболевания. SNOWFLAKE обобщается на другие типы тканей, включая рак молочной железы и третичные лимфоидные структуры. Метод открывает новые возможности для обнаружения биомаркеров и анализа пространственных данных в протеомике и транскриптомике.

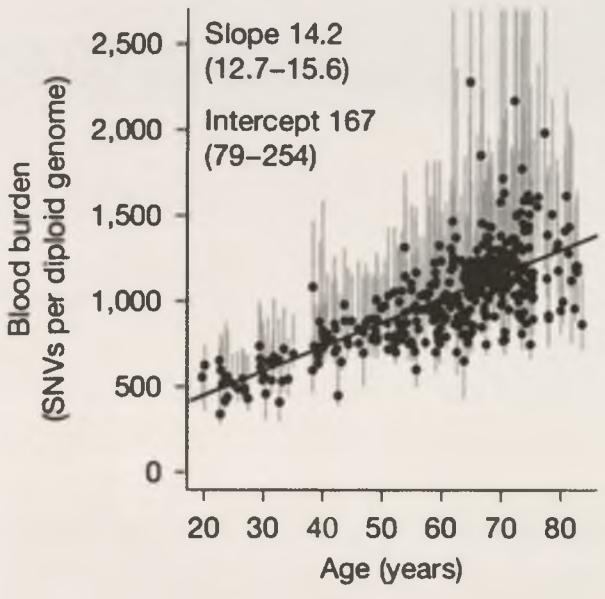
Первоисточник:

Thomas Hu, Efe Ozturk, Mayar Allam, Naga Nishkala, Vikram Kaushik, Steven L. Goudy, Qin Xu, Pamela Mudd, Kalpana Manthiram, Ahmet F. Coskun, Spatial morphoproteomic features predict disease states from tissue architectures, iScience, № 28(8), стр. 1-28/DOI: 10.1016/j.isci.2025.113204

Усовершенствование метода определения соматических мутаций в полном геноме

Ключевые слова: Секвенирование; Онкология; Мутационный анализ; Соматические мутации

По мере старения человека ткани его организма колонизируются клетками, несущими соматические драйверные мутации. Частота соматических мутаций (VAF) может быть очень низка, и точности существующих методов определения мутаций недостаточно для того, чтобы отделить их от погрешности эксперимента. В Институте Сенгера (Великобритания) разработан метод детекции соматических мутаций с долей ошибок менее 5 на миллиард пар оснований.



Данный метод является оптимизацией технологии секвенирования NanoSeq: он позволяет сохранить низкую частоту ошибок при секвенировании полного генома.

С помощью нового метода обнаружили, что у субъектов старше 65 лет доля клеток буккального эпителия, несущих драйверные мутации, составляет 10-20%.

Удалось установить, что в буккальном эпителии скорость накопления мутаций в одной клетке составляет 18 SNV (однонуклеотидные замены) и 2 вставки/делеции в год. Общее число обнаруженных драйверных мутаций в буккальном эпителии 1 042 здоровых добровольцев – 62 000.

Благодаря высокой специфичности обнаружения мутаций разработанный метод позволяет более точно оценивать влияние факторов окружающей среды на ткани человека, а также выявлять роль отдельных соматических мутаций в старении.

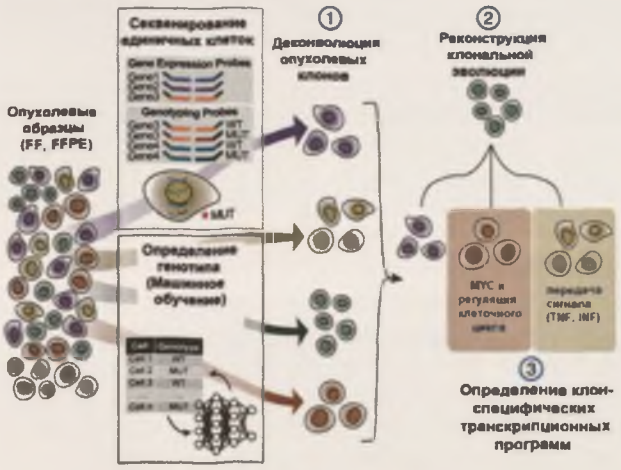
Первоисточник:

Lawson, A.R.J., Abascal, F., Nicola, P.A. et al., Somatic mutation and selection at population scale., Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09584-w

Разработан новый алгоритм для составления карт развития рака и предраковых состояний

Ключевые слова: Транскриптом; scRNA-Seq; Секвенирование единичных клеток; FFPE; Клональная эволюция

Накопление мутаций и соматическая эволюция приводят к клональной гетерогенности, что способствует прогрессированию рака и развитию резистентности. Генотипирование транскриптомов (GoT) — это метод, основанный на анализе данных секвенирования единичных клеток (scRNA-seq). Он уже позволил прояснить влияние соматических мутаций на транскрипцию при соматическом мозаицизме. Однако этот метод и аналогичные ему ограничены в определении мутаций, удаленных от концов транскриптов, и анализируют один локус за раз, поэтому применяются для генетически простых типов рака, таких как миелоидные новообразования. Также эти подходы применимы только к образцам свежих или замороженных тканей, что ограничивает их применение для образцов FFPE.



Чтобы обойти эти ограничения, создатели метода GoT разработали метод генотипирования транскриптомов для нескольких мишеней и типов образцов (GoT-Multi). На основе машинного обучения был разработан пайплайн анализа транскриптомов для выявления гетерогенности клеточных состояний.

Для демонстрации возможностей нового метода исследователи проанализировали образцы пациентов с хроническим лимфолейкозом, переходящим в более злокачественную крупноклеточную В-клеточную лимфому (этот переход называется трансформация Рихтера). GoT-Multi выявил гетерогенные состояния раковых клеток с помощью генотипирования 27 мутаций, что позволило реконструировать архитектуру клонов, связанную с их транскрипционными программами. Одни субклоны содержали мутации, устойчивые к терапии, другие — демонстрировали повышенную пролиферацию. Таким образом, отличающиеся генотипические особенности могут приводить к одинаковым транскрипционным состояниям и обусловливать резистентность к терапии.

Новый метод открывает возможности для поиска ответа на вопросы о том, как развиваются раковые заболевания, от предопухолевых состояний до трансформации в злокачественное новообразование и развития резистентности к терапии. Возможность применения метода к FFPE образцам делает его особенно ценным для клинических исследований.

Первоисточник:

Pak M, Saurty-Seerunghen MS, Wise K, et al., Co-mapping clonal and transcriptional heterogeneity in somatic evolution via GoT-Multi, Cell Genomics, № 101036/DOI: DOI: 10.1016/j.xgen.2025.101036

Nf-core – поиск идеального инструмента для множественного выравнивания

Ключевые слова: Оптимизация; Множественное выравнивание; Фреймворк

Количество биоинформатических программ и подходов для анализа биологических данных все время растет. Практика показывает, что для данных, полученных разными методами, более подходящими оказываются разные инструменты. Исследователи сталкиваются с трудностями при выборе оптимального инструмента для своих данных, а разработчики — с необходимостью постоянного сравнения новой программы с множеством существующих аналогов. В связи с этим проблема сравнения множества предлагаемых инструментов все еще остается актуальной. Возможное решение показано на примере разработанного инструмента для сравнения программ для множественного выравнивания последовательностей (МВП).

Таким инструментом стал nf-core/multiplesequencealign — модульный фреймворк, созданный в рамках экосистемы nf-core и использующий Nextflow для стандартизированного развертывания и сравнения инструментов МВП. Используемый подход обеспечивает параллельный запуск и прямое сравнение десятков методов на одних и тех же данных. На данный момент фреймворк включает 13 популярных инструментов: от проверенных временем (MAFFT, ClustalO, FAMSA) до современных, использующих данные о 3D-структуре белков (FoldMason, 3D-Coffee), что позволяет работать и с нуклеотидными последовательностями, и с белковыми структурами. Основными этапами работы фреймворка являются: валидация входных данных, вычисление направляющих геномных деревьев, сборка множественных выравниваний, формирование консенсусного выравнивания и, что критически важно, комплексная оценка качества. Для оценки качества используются классические метрики сравнения с референсным выравниванием (Sum-of-Pairs, Total Column) и более специфичные метрики, такие как TCS (оценивает согласованность разных частей выравнивания) и NiRMSD (сравнивает предсказанную 3D-структуру белка с референсной). Все результаты, включая метрики качества и затраты вычислительных ресурсов, собираются в наглядный отчет с визуализацией через MultiQC и интерактивное Shiny-приложение для удобства анализа.

Созданный фреймворк решает ключевую проблему биоинформатики, предлагая исследователям не просто еще один инструмент, а единую платформу для сравнительного анализа и объективного выбора оптимального метода МВП с учетом специфики данных. Также фреймворк может быть использован разработчиками как готовый каркас для интеграции и тестирования новых алгоритмов.

Первоисточник:

Luisa Santus, Jose Espinosa-Carrasco, Leon Rauschning, Júlia Mir-Pedrol, Igor Trujnara, Alessio Vignoli, Leila Mansouri, Athanasios Baltzis, Evan W Floden, Paolo Di Tommaso, Edgar Garriga, Adam Gudyś, Sebastian Deorowicz, Cameron Gilchrist, Martin Steineggernf-core community, Cedric Notredame, An nf-core framework for the systematic comparison of alternative modeling tools: the multiple sequence alignment case study, NAR Genomics and Bioinformatics, № Том 7 Выпуск 3/DOI: https://doi.org/10.1093/nargab/lqaf104

Pipeline Olympics: платформа непрерывного тестирования пайплайнов для анализа метилирования ДНК

Ключевые слова: Эпигенетика; WGBS; Биоинформатические пайплайны; Метилирование ДНК

Метилирование ДНК — ключевая эпигенетическая модификация, которая регулирует активность генов и активно изучается в контексте онкологических и аутоиммунных заболеваний. Развитие технологий бисульфитного секвенирования (WGBS) привело к появлению множества биоинформатических инструментов для анализа данных. Перед учеными постоянно стоит задача выбора наиболее подходящего вычислительного алгоритма (пайплайна) для конкретного типа данных и объекта.

Международная группа исследователей под руководством Павло Луцика и Реки Тот провела первое всестороннее сравнение 10 популярных вычислительных пайплайнов анализа данных метилирования в стандартизированной вычислительной среде (Docker, CWL). Для оценки использовался экспериментальный «золотой стандарт» (образцы колоректального рака), секвенированный по пяти различным протоколам: двум стандартным (WGBS, Enzymatic Methyl-seq или EM-seq) и трем — с низким количеством входной ДНК (Swift, T-WGBS, PBAT). Сравнение велось по критериям точности определения метилирования, равномерности покрытия, эффективности использования вычислительных ресурсов и простоты установки программ. Исследование показало, что точность анализа зависит от протокола подготовки образца. В случае стандартных протоколов большинство инструментов показали сопоставимые результаты. Однако для методов с низким количеством входной ДНК различия в точности определения метилирования достигали десятков процентов. В общем рейтинге наиболее стабильную высокую производительность продемонстрировали BSBolt, bwa-meth и methylCtools.

Чтобы обеспечить долгосрочную актуальность результатов, авторы создали интерактивную платформу Pipeline Olympics (https://compepigen.github.io/PipelineOlympics/). Этот ресурс позволяет разработчикам автоматически интегрировать новые программы и подбирать наиболее качественный способ анализа данных.

Первоисточник:

Yu-Yu Lin et. al, Pipeline Olympics: continuable benchmarking of computational workflows for DNA methylation sequencing data against an experimental gold standard, Nucleic Acids Research/DOI: 10.1093/nar/gkaf970

Будущее педиатрии: генетический скрининг новорожденных

Ключевые слова: Генетический скрининг; WGS; Новорожденные

Австралийское исследование BabyScreen+, опубликованное в журнале Nature Medicine, продемонстрировало успешность внедрения генетического скрининга новорожденных с использованием технологии полногеномного секвенирования.

Набор участников в исследование начался с приглашения 1288 потенциальных родителей, из которых 301 (23%) не завершили регистрацию, отказались от участия или вышли из исследования. Для привлечения потенциальных участников использовали несколько подходов: активное привлечение медицинскими специалистами, реклама в социальных сетях и приложении для беременных, СМС-рассылка, распространение листовок. Наилучшие результаты получили при подходе, сочетавшем привлечение врачами и маркетинговую активность в социальных сетях. Эти два направления позволили собрать выборку, преимущественно состоящую из образованных родителей старшего возраста (старше 30 лет), проживающих в крупных городах и говорящих на английском языке. Геномное тестирование провели для 1000 новорожденных, среди которых 523 были мальчиками и 477 – девочками, включая 13 пар близнецов.

Методика отбора генов и мутаций для диагностического отчета основывалась на автоматизированном анализе и последующей ручной верификации генетических вариантов. Сначала провели отбор генов, связанных с серьезными детскими болезнями, демонстрирующими ранние симптомы и имеющими доступные методы лечения. Всего отобрали 605 генов, ассоциированных с гипогликемией, нарушениями слуха, заболеваниями сердца и другими серьезными патологиями. Затем проводился автоматический биоинформатический анализ для поиска потенциально значимых генетических вариаций и фильтрации несущественных мутаций или тех мутаций, по которым отсутствуют достоверные данные. Оставшиеся варианты проверялись специалистами вручную, исходя из рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и молекулярной патологии (ACMG). Для каждой выявленной мутации с подтвержденной высокой вероятностью развития заболевания разрабатывался индивидуальный план действий. Генетический скрининг позволил выявить заболевания у 1,6% детей, большинство из которых были бы пропущены при стандартной диагностике. Для некоторых случаев достаточно профилактического наблюдения, тогда как другие потребовали активного вмешательства, включая начало терапии или трансплантацию костного мозга. Родители имели возможность консультироваться с врачами-генетиками для обсуждения результатов диагностики и дальнейших шагов медицинского сопровождения ребенка.

Исследование показывает перспективность внедрения в практику здравоохранения генетического скрининга, способствующего ранней диагностике и лечению тяжелых детских заболеваний. Для масштабирования геномного скрининга новорожденных необходим высокий уровень автоматизации процессов. Однако стоит не забывать о необходимости отработки методики для минимизации ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

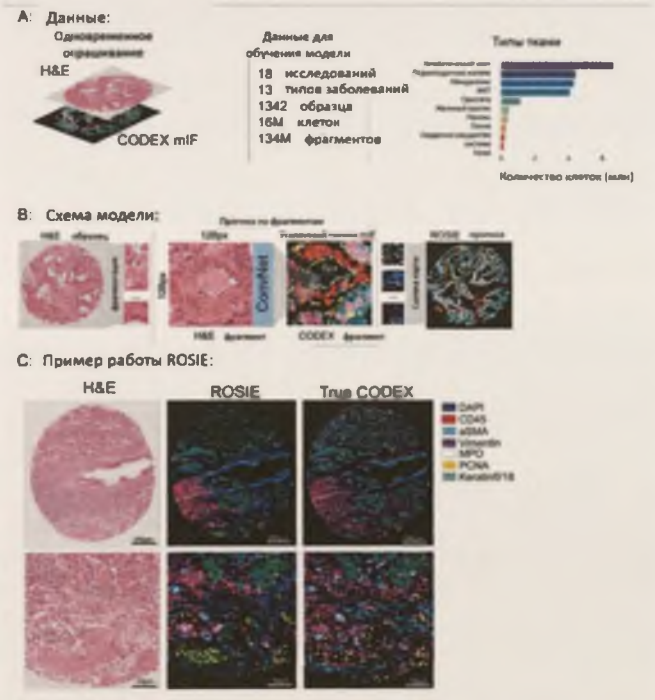
Первоисточник:

Sebastian Lunke, et al., Feasibility, acceptability and clinical outcomes of the BabyScreen+ genomic newborn screening study, Nature Medicine/DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03986-z

Виртуальная иммунофлуоресценция: как стандартный гистологический образец превращается в карту белков

Ключевые слова: Мультиплексная иммунофлуоресцентная визуализация; Гистология; Гематоксилин и эозин

Окрашивание гематоксилином и эозином (H&E) повсеместно используется в патоморфологии для выявления структуры тканей благодаря своей доступности, экономичности и эффективности. Однако, несмотря на широкую распространенность и информативность, применение данного метода окрашивания ограничено в выявлении более сложной молекулярной информации, например, о том, какие именно белки экспрессируются в клетках, какие иммунные подтипы присутствуют. Для этого требуются дополнительные исследования, такие как мультиплексная флуоресцентная визуализация (mIF). Однако применение данных методов ограничено высокой стоимостью, длительными протоколами, что делает их менее пригодными для рутинного использования.



Международная группа ученых разработала модель глубокого машинного обучения (ROSIE), направленную на реконструкцию пространственных паттернов экспрессии белковых маркеров из стандартных гистологических изображений, окрашенных H&E. Основная гипотеза заключается в том, что морфологические особенности тканей содержат информацию для прогноза молекулярных фенотипов. Для обучения модели использовали более 1000 образцов тканей, окрашенных одновременно H&E и mIF по панели из 12 белковых маркеров. Сопоставляя эти данные, модель ROSIE выявляет статистически устойчивые связи между морфологическими паттернами и пространственным распределением экспрессии отдельных белков, что позволяет в дальнейшем генерировать виртуальные карты иммуномаркеров по изображению H&E.

Результаты исследований показывают, что структурные и морфологические особенности, выявляемые при окрашивании H&E, содержат информацию об экспрессии белков, которую можно обнаружить с помощью модели глубокого машинного обучения. Предложенный метод может быть использован в исследованиях микроокружения опухоли, при оценке иммунной инфильтрации и в иных проектах. Он формирует основу для перехода от классической морфологии к цифровой патологии, что открывает возможность ретроспективного анализа архивных препаратов и упрощает получение данных о распределении белков и клеток в ткани, тем самым приближая молекулярную диагностику к повседневной практике.

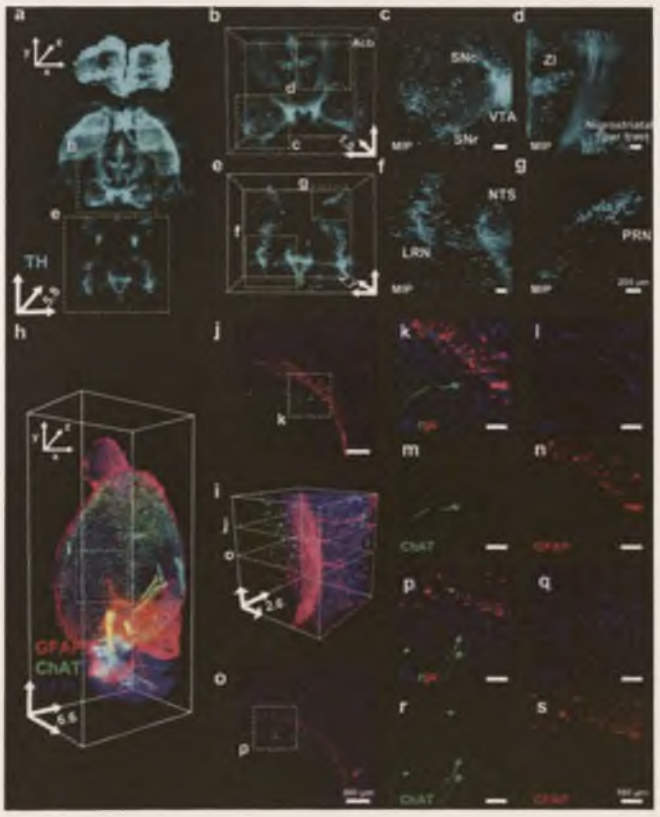
Первоисточник:

Wu, E., Bieniosek, M., Wu, Z. et al., ROSIE: AI generation of multiplex immunofluorescence staining from histopathology images, Nature Communications, № 16, стр. 7633/DOI: 10.1038/s41467-025-62346-0

Новый метод пассивного просветления тканей для трехмерной визуализации и рутинной иммуногистохимии

Ключевые слова: Тканевая инженерия; Трехмерная визуализация; Иммуногистохимия

При пробоподготовке тканей и, в частности, их просветлении для глубокой 3D флуоресцентной визуализации важно максимально сохранить образец для дальнейшего исследования – его морфологическую структуру и эпитопы. Лучшую сохранность архитектуры тканей и молекулярной информации обеспечивают пассивные методы просветления, основанные на диффузии. Такие методы не требуют специального оборудования, что делает их доступными. Как правило, в качестве делипидирующего агента часто используют додецилсульфат натрия (ДСН). Его недостаток в том, что он, будучи мощным детергентом, несет риск деформации тканей и разрушения белков. Кроме того, применение ДСН приводит к формированию крупных мицелл, которые трудно удалить вымыванием.



Коллектив авторов из Южной Кореи постарался преодолеть ограничения пассивного просветления с применением ДСН. Они объединили разработанные ими ранее методику просветления с использованием амфифильного детергента холата натрия и оптический метод на основе применения смеси воды и мочевины, повышающий прозрачность ткани путем согласования индекса рефракции.

В предложенной методике пассивного просветления, получившей название OptiMuS-prime, исследователи усилили действие холата натрия с помощью мочевины. Холат натрия обеспечивает оптимальную прозрачность и, будучи не денатурирующим детергентом, сохраняет целостность белков и, соответственно, эпитопов и тканей. Мочевина вызывает разрушение водородных связей и гипергидратацию, что улучшает эффективность удаления липидов, проникновения зонда и иммуноокрашивания тканей. Таким образом, сохраняется структурная целостность образцов.

Методика OptiMuS-prime позволяет эффективно и глубоко просветлять плотные органы – почки, селезенку и сердце, – а также обнаруживать субклеточные структуры в посмертных тканях человека и органоидах человеческого мозга. Методика представляет собой полностью доступное и модифицируемое решение, не требующее специального оборудования или опыта в просветлении тканей, что делает ее идеальной как для 3D-исследований, так и для рутинной иммуногистохимии.

Первоисточник:

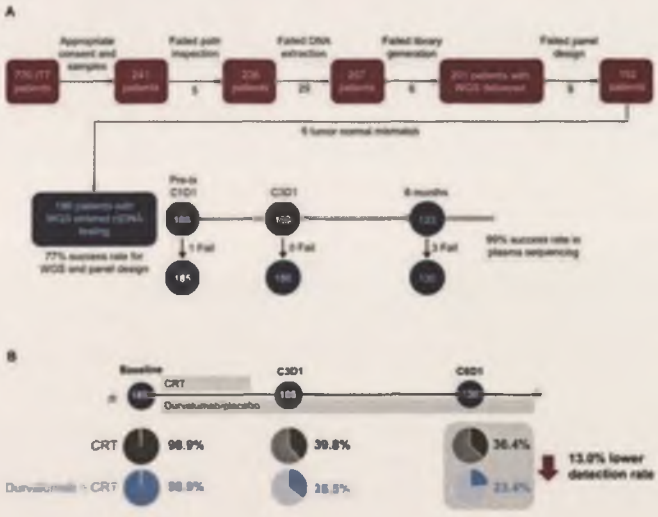
Kim, K., Lee, K., Kang, T. et al., A novel protein-preserving passive tissue clearing approach using sodium cholate and urea for whole-organ imaging, experimental & molecular medicine, № -, стр. -/DOI: 10.1038/s12276-025-01550-w

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК предскажет рецидив рака шейки матки

Ключевые слова: Выживаемость; Циркулирующая опухолевая ДНК; Рак шейки матки; Кровь

Несмотря на лечение, у 30-50% пациенток с раком шейки матки (РШМ) в течение пяти лет происходит рецидив болезни. Современной медицине не хватает точных инструментов, чтобы заранее определить, кому из пациенток угрожает возвращение болезни, а кому — нет. Наличие инструментов для выявления рецидива помогло бы назначать дополнительную терапию заранее и более точечно только тем из пациенток, кто в ней действительно нуждается.

Международная группа исследователей в рамках крупного клинического исследования CALLA (фаза III) провела масштабный анализ, чтобы оценить, может ли сверхчувствительный анализ жидкостной биопсии стать таким инструментом. Ученые отслеживали уровень циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови 185 пациенток до, сразу после и через 3 месяца после окончания химиорадиотерапии. Для анализа использовалась персонализированная сверхчувствительная тест-система NeXT Personal®, которая способна идентифицировать до 1800 уникальных мутаций для каждой пациентки.



Результаты показали. что до начала лечения цоДНК обнаруживалась почти у всех пациенток (98,9%). Обнаружение цоДНК после окончания терапии оказалось достаточно точным предиктором рецидива. Если через 3 месяца после терапии цоДНК в крови не выявлялась, риск прогрессирования заболевания в последующие месяцы был крайне низок (около 6%). Если же цоДНК сохранялась, риск рецидива был высоким. В среднем анализ цоДНК предсказывал возвращение болезни на 5,5 месяцев раньше, чем его можно было бы обнаружить с помощью КТ или МРТ.

Это крупнейшее на сегодняшний день исследование демонстрирует, что сверхчувствительный анализ цоДНК имеет все шансы стать одним из основных методов для наблюдения за пациентками с РШМ после лечения. Его внедрение в клиническую практику позволит перейти от стандартного графика обследований к персонализированному: назначать дополнительное лечение только тем пациенткам, у кого есть признаки остаточной болезни и риск рецидива, и избежать ненужных процедур для тех, кто в длительной ремиссии.

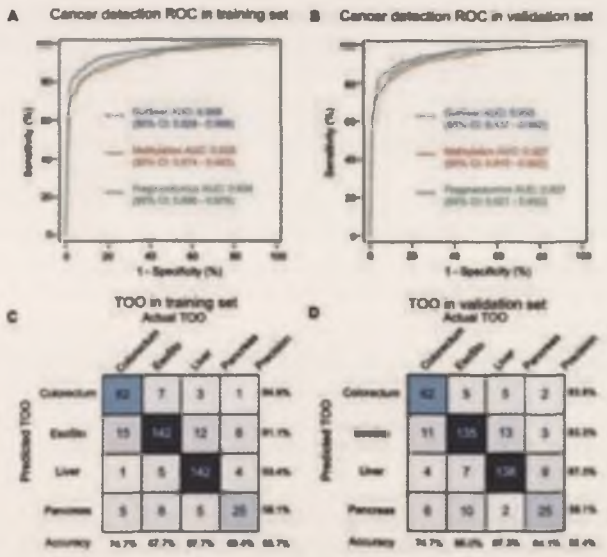
Первоисточник:

J. Mayadev, J.C. Vázquez Limón, F.J. Ramírez Godinez, M. Leiva, L.D.C. Cetina-Pérez, S. Varga, A. Molina Alavez, A.E. Alarcon-Rozas, N. Valdiviezo, C. Acevedo, A. Figueroa, A. Santini, L. Vera, F. Rey, Z. Kahán, P. Galaz, G. Meléndez Mier, X. Wu, M. Mandai, R. Shapira-Frommer, M.D.P. Estevez-Diz, S. Limaye, W. Xin, H. Dry, M.A.S. Broggi, D.Y. Yuan, R.A. Stewart, B.J. Monk, Ultrasensitive detection and tracking of circulating tumor DNA to predict relapse and survival in patients with locally advanced cervical cancer: phase III CALLA trial analyses, Annals of Oncology, № 9, стр. 1047-1057/DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.533.

GutSeer: новый инструмент для ранней диагностики пяти видов рака ЖКТ

Ключевые слова: Онкология; Рак печени; Рак пищевода; КРР; Рак желудка; Метилирование ДНК; Рак поджелудочной железы; Мультиомикс

Неоплазии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – одни из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Ежегодно от них погибают миллионы людей, и во многом это связано с поздней диагностикой, когда лечение уже малоэффективно. Симптомы, такие как боли в животе или нарушения пищеварения, часто неспецифичны и списываются на другие, менее опасные заболевания. Существующие методы скрининга и эндоскопические исследования, несмотря на эффективность, не находят массового применения из-за их инвазивности. Ученые активно работают над созданием неинвазивных и точных методов, которые могли бы выявлять болезнь на ранней стадии. Международная команда исследователей из Китая и США в рамках масштабного проспективного исследования GUIDE разработала и протестировала инновационную таргетную панель бисульфитного секвенирования.



В отличие от существующих аналогов, которые либо отслеживают изменения в метилировании ДНК, либо анализируют паттерны фрагментации ДНК, новый тест впервые интегрирует оба этих подхода. Панель была разработана и валидирована на образцах плазмы от 1 057 онкологических пациентов и 1 415 здоровых пациентов. Слепое тестирование также было проведено на независимой когорте из 846 участников, включая здоровых людей, онкологических пациентов и пациентов с предраковыми состояниями. Ученые выделили 1 656 наиболее значимых маркеров метилирования, специфичных для пяти основных типов рака органов ЖКТ: колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, рака печени и рака поджелудочной железы. Точность теста оказалась достаточно высокой. Общая чувствительность составила 82,8%, а специфичность – 95,8%. Для ранних стадий рака чувствительность также оставалась высокой – 76%. Метод показал разную эффективность для разных типов опухолей, лучше всего выявляя рак печени (92,9%) и колоректальный рак (92,2%). Важно, что GutSeer не только обнаружил факт наличия опухоли, но и с точностью 82,4% определил ее источник (tissue-of-origin). Кроме того, GutSeer смог обнаружить сигналы почти у половины пациентов с предраковыми состояниями (аденомы).

GutSeer представляет собой метод исследования жидкостной биопсии. Компактность панели (всего 1 656 маркеров против десятков тысяч у аналогов) делает его потенциально более дешевым и пригодным для масштабного клинического использования. Высокая точность раннего выявления и определения локализации неоплазий ЖКТ может составить основу новых программ скрининга для групп риска, значительно повышая шансы на успешное лечение пациентов.

Первоисточник:

Ao Huang, De-Zhen Guo et al/, GUIDE: a prospective cohort study for blood-based early detection of gastrointestinal cancers using targeted..., Molecular Cancer, № 1, стр. 163/DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-025-02367-x

Влияние космических полетов на состояние почек мышей: транскриптомный анализ

Ключевые слова: Почки; Транскриптом; RNA-seq; Фиброз; Мышиная модель

Космические полеты оказывают значительное влияние на организм космонавтов: микрогравитация, радиация и связанная с ними деминерализация костей повышают риск заболеваний почек, включая образование камней. Однако камни формируются не у всех космонавтов. Чтобы понять генетические причины такой разницы, ученые провели эксперименты на мышах, длительно находившихся на борту МКС.

В исследовании участвовали мыши двух линий: C57BL/6J (6 самок, 37 дней в миссии Rodent Research-1) и BALB/c (10 самок, 39–42 дня в миссии Rodent Research-3). Контрольные группы на Земле были сопоставимы по возрасту, полу и условиям содержания. Транскриптомный анализ выявил различия в реакции почек на космические условия, особенно в метаболизме липидов, состоянии внеклеточного матрикса (ECM) и путях воспаления и фиброза. У мышей **BALB/c** активация генов свидетельствовала о более адаптивном и защитном ответе. У них не наблюдалось выраженного включения провоспалительных путей, что указывает на более низкий уровень воспаления по сравнению с C57BL/6J. Нарушения липидного обмена компенсировались снижением экспрессии *Hmgcr*, что снижало синтез холестерина и риск липотоксичности. Параллельно активировался стресс-ответ — например, ген *Egr1*, играющий важную роль в восстановлении тканей. Внеклеточный матрикс сохранял относительную стабильность: снижение экспрессии *Egf* подавляло синтез гиалурона и снижало вероятность развития фиброза. В целом BALB/c демонстрировали включение компенсаторных механизмов, которые защищали структуру почек и смягчали влияние космических условий. У мышей **C57BL/6J**, наоборот, развивалась выраженная воспалительная реакция. Активировались провоспалительные сигнальные пути (TNF-α, IFN-γ, JAK–STAT), что указывало на сильный стресс органов. В липидном обмене не происходило защитных адаптаций: сниженная экспрессия *Hmgcs2* нарушала кетогенез, что связано с воспалением, повреждением тканей и повышенным риском образования камней в почках. Также усиливался синтез жирных кислот, что способствовало накоплению липидов и нарушению деградации ECM. Внеклеточный матрикс испытывал более серьезные повреждения: повышалась активность фермента Adamts8, разрушающего матрикс, и активировались профибротические сигналы, включая mTORC. В совокупности это формировало более агрессивный воспалительный ответ и повышало вероятность фиброза и образования камней в почках.

Исследования влияния космических полетов на организм важны для разработки мер, снижающих риск заболеваний почек у космонавтов и для лучшего понимания воздействия микрогравитации и космической радиации на человека. Полученные данные помогут раскрыть механизмы этих процессов и сформировать новые подходы к профилактике почечных нарушений как у космонавтов, так и у людей на Земле.

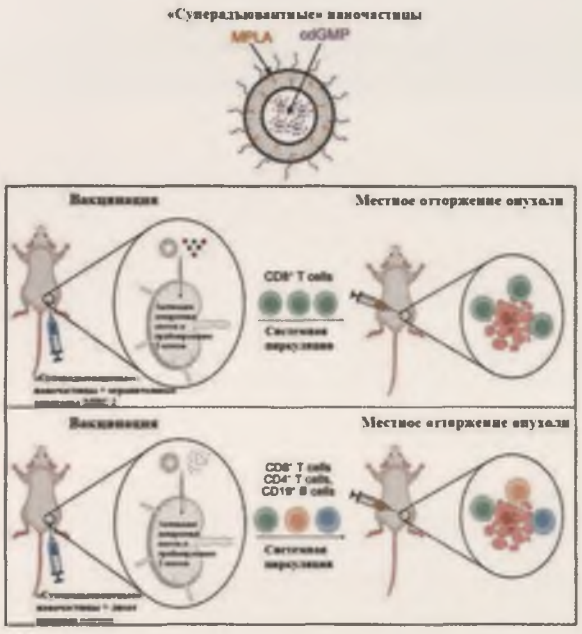
Первоисточник:

Rebecca H. Finch, Geraldine Vitry, Keith Siew, Stephen B. Walsh, Afshin Beheshti, Gary Hardiman & Willian A. da Silveira, Spaceflight causes strain-dependent gene expression changes in the kidneys of mice, npj Microgravity/DOI: https://doi.org/10.1038/s41526-025-00465-0

Супер-адъювантные наночастицы для платформ вакцинации от онкологии

Ключевые слова: Вакцина; Онкология; Липидные наночастицы

В последние годы активно идет развитие методов лечения злокачественных новообразований с помощью вакцин. Данные методы позволяют обучать адаптивные иммунные клетки распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Вакцины состоят из двух основных компонентов: антигена (специфичной для раковой клетки молекулы) и адъюванта (вещества, которое активирует врожденную костимуляционную сигнальную систему, необходимую для запуска адаптивного иммунного ответа). Подбор адъювантов является критически важным для достижения достаточного уровня иммунного ответа.



В своей статье Гриффин Кейн с соавторами описали разработанную ими платформу для создания высокоэффективных противораковых вакцин. Главным элементом платформы являются наночастицы на основе липидов с двумя адъювантами или «суперадъювантные» наночастицы. Наночастицы несут в себе гидрофильный cdGMP (циклический ди-гуанозин монофосфат), агонист пути STING, и гидрофобный MPLA (монофосфориллипид А), агонист рецептора TLR4. Доставка сразу двух адъювантов способствует синергетическому усилению выработки интерферонов первого типа. Они эффективно дренируются в лимфатические узлы и увеличивают количество полифункциональных Т- и В-клеток. В статье авторы фокусируются на специфических свойствах наноматериалов на основе липидов, которые позволяют инкапсулировать как гидрофильные, так и гидрофобные агонисты в одной наночастице. Эти наночастицы синтезируются в пределах небольшого диапазона размеров (30-60 нм, индекс полидисперсности [PDI] ≈0,2) для быстрого поступления в лимфатические узлы и быстрого усвоения целевыми дендритными клетками, что позволяет также маскировать поверхности обработкой полиэтиленгликолем (PEG) для обеспечения физиологической растворимости.

Результаты экспериментов на мышах показали, что использование вакцины с «суперадъювантными» наночастицами позволяет предотвратить образование опухолей даже в случаях трудноизлечимых видов рака, включая меланому, рак поджелудочной железы и трижды негативный рак молочной железы. Эффективность составила 69-88%. Этот подход открывает новые перспективы в лечении и профилактике онкозаболеваний.

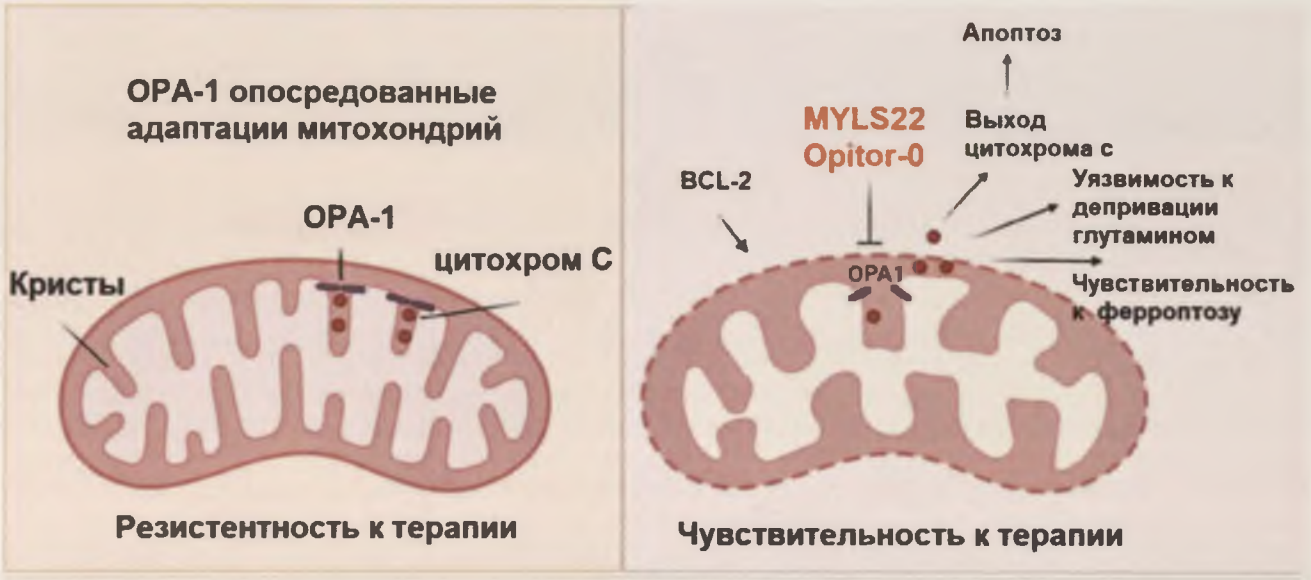
Первоисточник:

Griffin I. Kane, Tiana E. Naylor, Ellis F. Lusi, Meghan L. Brassil, Kim Wigglesworth, Ronnie W. Dimnell, Miranda B. Diaz-Infante, Leah M. Whiteman, John Lukas, Megan Winkler, Rohini Josh, Julia Cerrutti, Haruka Mori, Stefania Gallucci, Katherine A. Fitzgerald, Prabhani U. Atukorale, Super-adjuvant nanoparticles for platform cancer vaccination, Cell Reports Medicine, № 6, стр. 1-11/DOI: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102415

Открыт механизм резистентности к венетоклаксу

Ключевые слова: Химиотерапия; Венетоклакс; Резистентность; Лейкемия

Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ) – наиболее распространенная форма рака крови у взрослых, характеризующаяся высокой смертностью (уровень пятилетней выживаемости – около 30%) и высоким уровнем резистентности к терапии. Основным препаратом против данного вида рака является ингибитор белка BCL-2 – венетоклакс. Хотя терапия венетоклаксом приводит к ремиссии у многих пациентов с ОМЛ, резистентность к препарату развивается почти во всех случаях.



Результаты, опубликованные в журнале *Science Advances*, раскрывают механизм развития лекарственной устойчивости. Данные электронной микроскопии и транскриптомного секвенирования показали, что для устойчивых к терапии клеток характерен высокий уровень белка OPA1. Избыточная экспрессия этого белка наблюдается также при раке молочной железы и раке легких, она часто связана с плохим прогнозом и резистентностью к терапии. Для клеток с повышенным уровнем OPA1 характерна плотная упаковка крист митохондрий, что защищает клетки от апоптоза, индуцируемого венетоклаксом. У пациентов, у которых после курса лечения наблюдался рецидив, кристы были значительно уже, чем у пациентов с недавно диагностированной ОМЛ. Специфическое ингибирование белка OPA1 малыми молекулами MYLS22 и Opitor-0, представляющими собой соединения свинца, у мышей с моделью ОМЛ человека восстанавливало чувствительность клеток к действию венетоклакса. Применение этих экспериментальных препаратов в комбинации с венетоклаксом как минимум удваивало продолжительность жизни мышей по сравнению с терапией одним только венетоклаксом. Стоит отметить, что подавление активности OPA1 приводило к зависимости клеток от глутамина и сенсибилизировало их к ферроптозу.

Работа открывает многообещающее направление для лечения резистентной лейкемии и потенциально других видов рака путем комбинирования венетоклакса с небольшими молекулами, нацеливающимися на митохондриальные адаптивные пути.

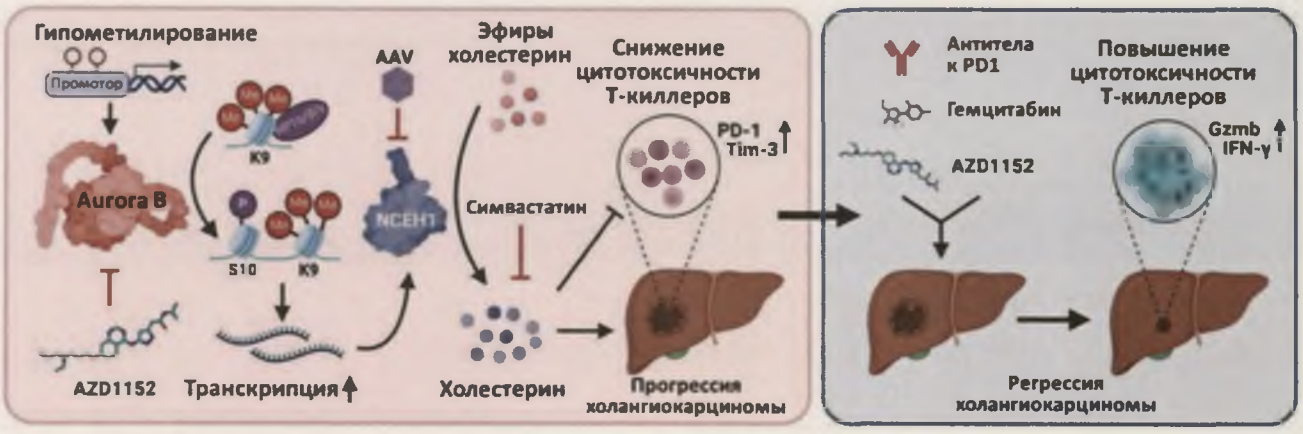
Первоисточник:

Sofia La Vecchia et al., Small-molecule OPA1 inhibitors reverse mitochondrial adaptations to overcome therapy resistance in acute myeloid leukemia, Sci. Adv., № 11 (2005), стр. eadx8662/ DOI: DOI:10.1126/sciadv.adx8662

Новая роль Aurora B в канцерогенезе

Ключевые слова: Эпигенетика; Холангиокарцинома; Aurora B; Холестерин

Холангиокарцинома – злокачественная опухоль печени, связанная с крайне неблагоприятным прогнозом. Ожидается, что в ближайшие десятилетия частота возникновения этого заболевания возрастет в 10 раз, однако существующие на данный момент методы терапии сильно ограничены.



Группа ученых из Китая исследовала связь между экспрессией различных киназ и прогрессией холангиокарциномы. Из рассмотренных ферментов только киназа Aurora B, известная своей ролью в митозе, продемонстрировала сильную связь с агрессивными формами холангиокарциномы. Нокаут гена Aurora B или нарушение ее ферментативной активности предотвратили рост опухолевых клеток *in vitro* и в мышиных моделях. Клинические данные и дальнейшие эксперименты показали, что повышенный уровень киназы ассоциирован со слабым иммунным ответом на опухоль, в том числе понижением количества и цитотоксичности Т-киллеров. Также эксперименты показали, что в клетках холангиокарциномы значительно повышен метаболизм холестерина. При этом нокаут гена или ингибирование Aurora B соединением AZD1152 значительно снижали уровень холестерина в опухолевых клетках. Фармацевтическое снижение уровня холестерина почти полностью нивелировало эффект от Aurora B, а дополнительный холестерин в опухолях, не экспрессирующих киназу, напротив, восстанавливал ее действие.

Aurora B способна повышать экспрессию генов, фосфорилируя гистон H3 по серину-10 в их промоторах. Авторами была показана повышенная экспрессия гена фермента метаболизма холестерина *NCEH1* в клетках холангиокарциномы и его зависимость от Aurora B. Нокаут *NCEH1* нивелировал эффект Aurora B, а его повышенная экспрессия восстановила фенотип карциномы после нокаута Aurora B. Авторы показали на мышиных моделях, что применение AZD1152 делает опухоли более чувствительными к химиотерапии и позволяет останавливать их рост при совместном применении. Совмещение AZD1152 с иммунотерапией также остановило рост опухолей и значительно повысило выживаемость мышей. Аналогичных результатов удалось добиться при совмещении иммунотерапии с фармацевтическим снижением холестерина.

Проведенная работа показывает, как множество разных внутриклеточных систем складываются в единую цепь, приводящую к патологическому поведению ткани, и предлагает новый путь борьбы с холангиокарциномой, основанный на метаболизме холестерина.

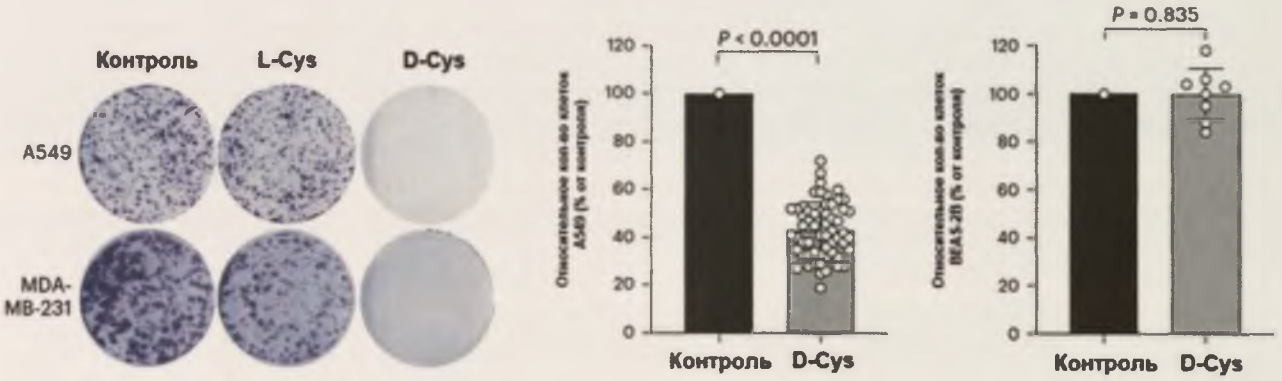
Первоисточник:

Liu F., Chen W., Zhang Z. et al., Targeting Aurora kinase B regulates cholesterol metabolism and enhances chemoimmunotherapy in cholangiocarcinoma, Gut/DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335291

D-цистеин замедляет рост некоторых опухолей

Ключевые слова: D-цистеин; ТНРМЖ; Терапия рака

Для уменьшения побочных эффектов противоопухолевых препаратов разрабатываются новые методы лечения, воздействующие исключительно на раковые клетки. Один из подобных подходов основан на том факте, что многие опухоли для поддержания быстрого роста и адаптации к среде с ограниченным количеством питательных веществ активируют экспрессию транспортеров аминокислот.



В результате недавнего исследовании было обнаружено, что присутствие D-формы цистеина в концентрации, сходной с физиологической концентраций L-формы, значительно замедляет рост некоторых опухолевых клеточных линий (A549, MDA-MB-231, Calu1, JL1, ZL34, A375), не влияя на рост здоровых клеток. Причем такие опухолевые клеточные линии, как HCT116, DLD1, HeLa и H2052/484, были меньше или совсем не чувствительны к токсическому эффекту D-цистеина. Разница в ответе определялась уровнем экспрессии гена цистин-глутаматного антипорта xCT/CD98, который импортирует D-цистеин в клетки. Механизм токсичности стереоизомера заключается в нарушении работы расположенного в митохондриях фермента NFS1, использующего цистеин в качестве донора серы при синтезе железосерных кластеров [2Fe–2S]. В результате происходит накопление активных форм кислорода, повреждение ДНК и остановка клеточного цикла в фазе G1. Эффективность D-цистеина была продемонстрирована *in vivo* на мышиной модели трижды негативного рака молочной железы (тнРМЖ).

Полученные данные демонстрируют потенциал применения D-цистеина в качестве средства избирательного уничтожения некоторых типов раковых клеток, проявляющих повышенную экспрессию гена транспортера xCT/CD98.

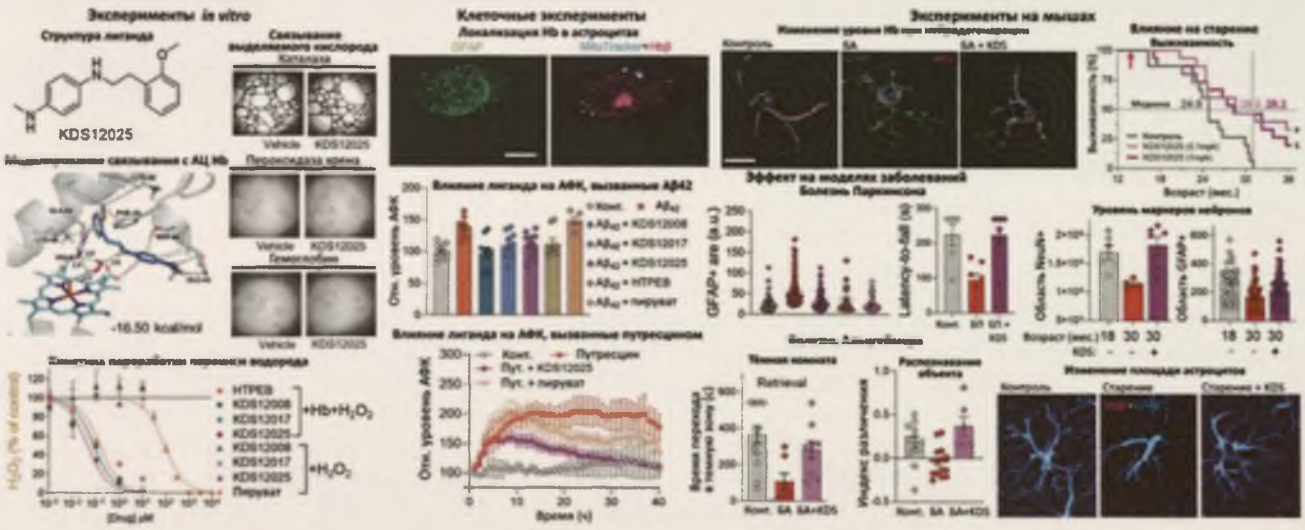
Первоисточник:

Zangari, J., Stehling, O., Freibert, S.A. et al., d-cysteine impairs tumour growth by inhibiting cysteine desulfurase NFS1, Nat Metab, № 7 (2025), стр. 1646–1662/DOI: https://doi.org/10.1038/s42255-025-01339-1

Предложен лиганд, компенсирующий окислительный стресс за счет активности гемоглобина

Ключевые слова: Пероксидаза; Активные формы кислорода; Регуляция фермента

Известно, что гемоглобин (Hb) может играть роль в окислительном стрессе, как усиливающую, так и смягчающую. Недавние исследования показали, что у Hb есть псевдопероксидазная активность, способная снижать окислительный стресс. Южнокорейские исследователи предложили усилить псевдопероксидазную активность гемоглобина для более таргетного эффекта, нежели в случае куркумина или ресвератрола. Для этого был разработан лиганд KDS12025, который в комплексе с Hb вводит в активный центр анилиновую группу, обеспечивающую координирование молекулы H_2O_2. Эксперименты проводили *in vitro*, на первичных астроцитах мышей, а также мышах линии APP/PS1, имитирующих болезнь Альцгеймера (БА), и мышах, гиперэкспрессирующих альфа-синуклеин для моделирования болезни Паркинсона (БП). Результат анализировали в поведенческих тестах, методами электрофизиологии, также измеряли уровень АФК и окрашивали образцы клеток и тканей антителами.



Было показано, что в астроцитах гиппокампа и черной субстанции, а также в дофаминергических нейронах гемоглобин может смягчать вызванное H_2O_2 окислительное повреждение. При нейродегенерации избыток H_2O_2 снижал уровень Hb, что дополнительно усиливало окислительный стресс. Разработанный лиганд KDS12025 преодолевал ГЭБ, стабилизировал комплекс между Hb, H_2O_2 и KDS12025 и усиливал псевдопероксидазную активность Hb в 100 раз даже при низком уровне Hb. KDS12025 снижал астроглиоз и окислительный стресс, восстанавливал память, двигательную функцию и уровень Hb у мышей с моделями БА и БП, не влияя на первичную дыхательную функцию Hb. Показанное обогащение Hb в ядрышках астроцитов может быть новым антиоксидантным механизмом, потенциально защищающим от окислительного повреждения ДНК.

Необходима проверка побочных эффектов от активации пероксидазной активности Hb в других тканях, а также исследование структуры активного центра в комплексе Hb-лиганд для создания более эффективных лигандов с тем же принципом действия.

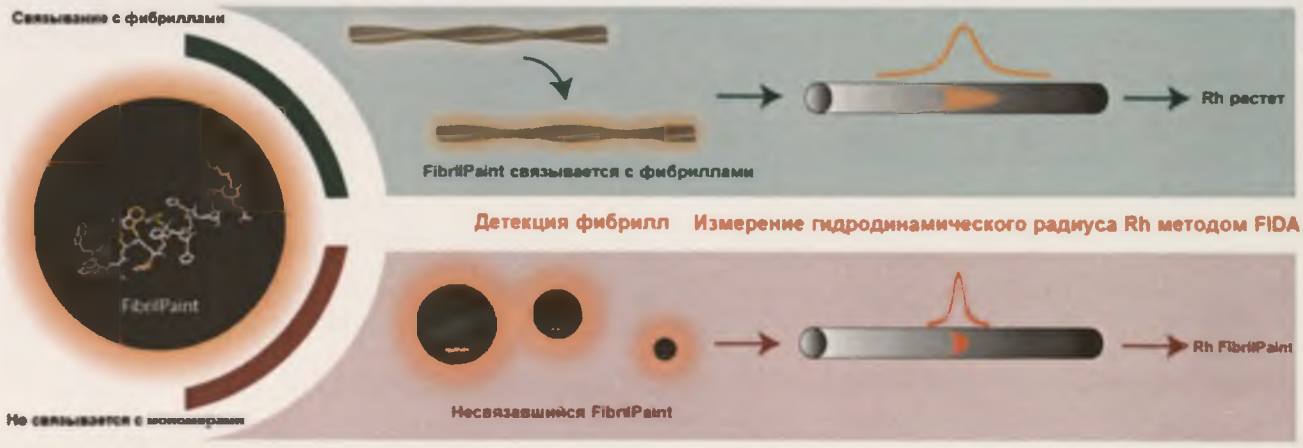
Первоисточник:

Won, W., Lee, E.H., Gotina, L. et al., Hemoglobin as a pseudoperoxidase and drug target for oxidative stress-related diseases, Signal transduction and targeted therapy, № 10, стр. 270/ DOI: 10.1038/s41392-025-02366-w

Разработан метод раннего выявления деменции на основе анализа крови

Ключевые слова: Тау-белок; Болезнь Альцгеймера; Анализ крови

Агрегация тау-белка в амилоидные фибриллы является одним из ранних патологических признаков нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию и кортикобазальную дегенерацию. Понимание молекулярных механизмов агрегации может помочь в разработке новых терапевтических стратегий. Точное количественное измерение этапов инициации и элонгации фибрилл остается сложной задачей. Существующие красители позволяют определить наличие амилоидов, но не дают представление о размере фибрилл. Электронная микроскопия способна визуализировать структуры с атомарным разрешением, но ограничена в масштабируемости и количественном определении.



Новая методика, разработанная химиками из Утрехтского университета (Нидерланды), получила название FibrilPaint. Она позволяет определять в крови белковые сгустки самого малого размера. Флуоресцентно меченый пептид из 22 аминокислотных остатков не связывается с мономерами и позволяет измерять длину амилоидных фибрилл от 4 до 1100 слоев с помощью технологии FIDA (flow-induced dispersion analysis) путем оценки гидродинамического радиуса (Rh) частиц в растворе. Помимо β-амилоидных фибрилл, представленный метод позволяет детектировать фибриллы α-синуклеина и хантингтина.

Благодаря появлению новой технологии теперь можно визуализировать начальные стадии формирования фибрилл, детально отслеживать течение болезни, что открывает перспективы для диагностики нейродегенеративных заболеваний на ранних стадиях, а также для определения эффективности лечения.

Первоисточник:

J. Aragonès Pedrola,F.A. Dekker,T. Garfagnini,G. Mayer,M.B. Koopman,M. Bergmeijer,G. Heesink,I. Rots,M.M.A.E. Claessens,F. Förster,J.J.M. Hoozemans,H. Jensen,A. Friedler, & S.G.D. Rüdiger, FibrilPaint to determine the length of Tau amyloids in fluids, Proc. Natl. Acad. Sci., № 122 (44), стр. e2502847122/DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2502847122

Окситоцин и позитивное взаимодействие в парах способствуют улучшению физического здоровья и снижению нейроэндокринного стресса

Ключевые слова: Заживление ран; Позитивное взаимодействие; Гетеросексуальные партнеры; Окситоцин

Многочисленные исследования показывают, что социальная интеграция, а также длительные романтические отношения могут способствовать улучшению физического здоровья и снижению стресса. При положительных взаимоотношениях в парах у партнеров происходит выделение эндогенного нейропептида – окситоцина, который влияет на иммунные реакции организма и ускоряет восстановление кожных покровов при повреждении. Однако на сегодняшний день ни одно исследование не проверяло, улучшает ли введение экзогенного окситоцина заживление ран у людей.

Группа немецких ученых провела двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, изучающее многократное интраназальное введение окситоцина в сочетании со структурированным позитивным взаимодействием в романтических парах. Ученые предположили, что окситоцин и позитивное взаимодействие в паре ослабляют психобиологические реакции на стресс и ускоряют заживление ран.

Для исследования было отобрано 80 здоровых гетеросексуальных пар. Пары были случайным образом распределены в двойном слепом исследовании в одну из 4 групп: введение окситоцина против плацебо и прохождение поведенческой терапии оценивания партнера (PAT) с инструкциями против PAT без инструкций.

В ходе исследования было установлено, что окситоцин не увеличивает частоту предписанных позитивных взаимодействий, равно как и введение окситоцина не оказывает существенного влияния на суточную секрецию кортизола. Кроме того, окситоцин сам по себе не способствовал заживлению ран, как и поведенческая терапия (PAT). Однако в сочетании с PAT окситоцин был ассоциирован с более быстрым восстановлением.

Таким образом, экзогенный окситоцин действует скорее как социальный усилитель, чем как самостоятельное терапевтическое средство. Эти результаты закладывают основу для будущих вмешательств, интегрирующих динамику отношений и нейрогормональную модуляцию для улучшения здоровья и восстановления после болезней.

Первоисточник:

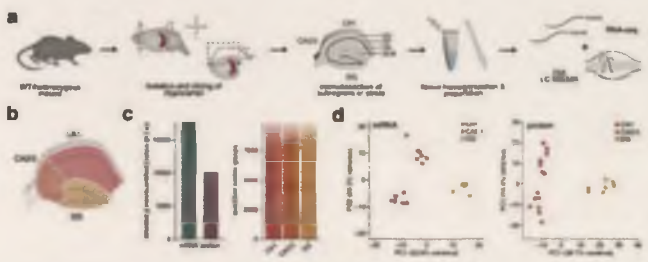
Schneider E. et al., Intranasal Oxytocin and Physical Intimacy for Dermatological Wound Healing and Neuroendocrine Stress: A Randomized Clinical Trial, JAMA psychiatry/DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.3705

Детальная молекулярная карта гиппокампа с синаптическим разрешением

Ключевые слова: Биоинформатика; Атлас мозга; Нейронаука; Гиппокамп

Изучение цитоархитектоники мозга в высоком пространственном разрешении является ключом к пониманию его функциональной сложности. Особенно важна детальная карта экспрессии генов в таких структурах, как гиппокамп — центральный элемент систем памяти и обучения. Однако распределение молекул по различным подобластям и субклеточным компартментам остается недостаточно изученным.

Международная группа исследователей представила в журнале *Nature Communications* результаты масштабного исследования молекулярного состава гиппокампа мыши. Авторы разработали комплексный подход, сочетающий микроиссечение трех основных подобластей (CA1, CA2/3 и зубчатую извилину) и четырех слоев (stratum oriens — SO, stratum pyramidale — SP, stratum radiatum — SR, stratum lacunosum-moleculare — SLM) с флуоресцентной активированной сортировкой синаптосом (FASS), транскриптомным и протеомным анализом. Это позволило получить параллельные данные о мРНК и белках из одного и того же образца, минимизируя методологическую вариабельность и повышая достоверность сопоставления.



Благодаря этому подходу были выявлены тысячи локально обогащенных молекул, принадлежащих к различным семействам рецепторов, ионных каналов, метаболических ферментов и адгезионных белков. Интеграция данных транскриптома и протеома выявила группы белков, уровень которых строго коррелирует с уровнем соответствующих мРНК, а также белки, чья экспрессия от мРНК не зависит, — частично это объясняется различиями в периодах полужизни белков. Включение данных транслатома позволило определить относительный вклад транспорта белков и локальной трансляции в формирование компартментальной организации пирамидальных нейронов: так, дистальные дендриты показали повышенную зависимость от локального синтеза белка. Кроме того, классификация синапсов в области CA1 выявила ключевую роль киназ, цитоскелетных элементов и молекул клеточной адгезии в определении их специфичности и функциональной гетерогенности.

Ученые объединили транскриптомный и протеомный анализ с высоким пространственным разрешением, полученные данные легли в основу детального молекулярного атласа гиппокампа, доступного онлайн по адресу syndive.org . Этот ресурс демонстрирует сложную пространственную организацию молекулярных процессов и открывает новые возможности для изучения механизмов синаптической пластичности, нейронных сетей и патогенеза нейродегенеративных заболеваний.

Первоисточник:

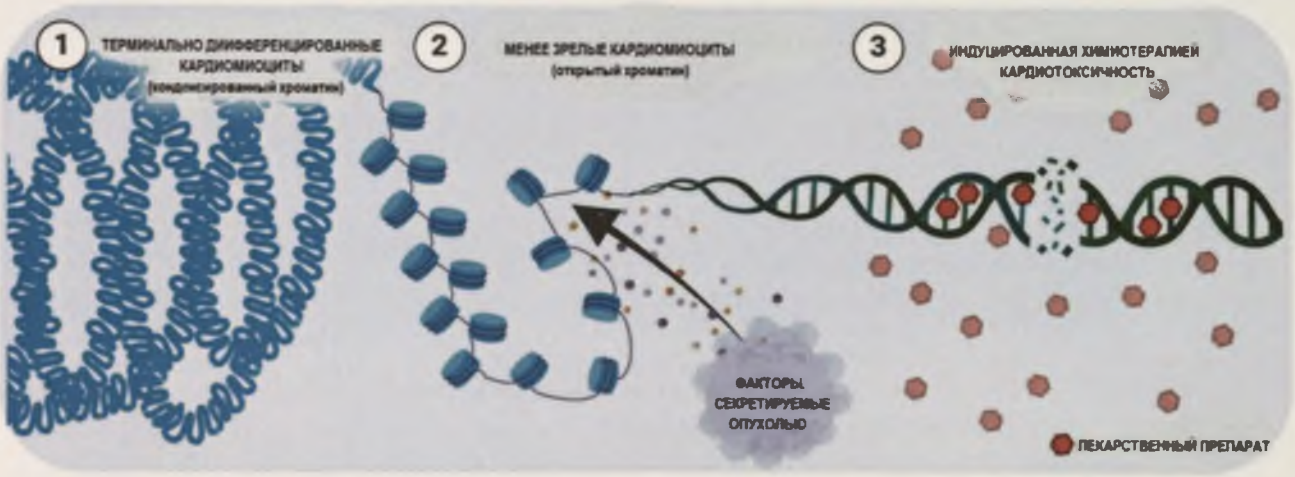
Kaulich, E., Waselenchuk, Q., Fürst, N. et al., An integrated transcriptomic and proteomic map of the mouse hippocampus at synaptic resolution, Nature Communications, № 16, 7942/DOI: 10.1038/s41467-025-63119-5

Обнаружены маркеры высокого риска развития кардиотоксичности

Ключевые слова: Химиотерапия; Лечение рака; Кардиотоксичность

Вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных в два раза выше, чем у условно здоровых людей. Основная причина смерти выживших после рака — вызванная химиотерапией кардиотоксичность, которая может привести к сердечной недостаточности и необходимости прекращения противоопухолевой терапии.

Группа из Университета Альберты (Канада), проанализировав образцы крови 22 пациентов и данные об их сердечной деятельности до, во время и после химиотерапии, определила биомаркеры, позволяющие предсказать, у каких пациентов риск развития кардиотоксичности будет выше.



Удалось установить, что транскрипционный фактор ZNF281 может приводить в опухолевых клетках к внеклеточной секреции инозина и гипоксантина. Известно, что инозин и гипоксантин способствуют росту опухоли. Циркулируя в кровотоке, эти нуклеозиды связываются с рецептором A2A на клеточной мембране терминально дифференцированных кардиомиоцитов, что приводит к последующему фосфорилированию и каспазозависимой деградации фактора сплайсинга RBFOX1. Потеря RBFOX1 приводит к снижению степени дифференцировки кардиомиоцитов, раскрытию хроматина и большей восприимчивости к повреждению ДНК, апоптозу и, как следствие, развитию кардиотоксичности. Уровень инозина и гипоксантина в плазме выше 6 мкМ оказался предиктором повышенного риска кардиотоксичности. У трансгенных мышей с избыточной экспрессией *ZNF281* и дефицитом RBFOX1 развилась более тяжелая по сравнению с контрольной группой кардиотоксичность, а также дилатационная кардиомиопатия.

Результаты исследования будут полезны при создании новых терапевтических стратегий для защиты сердца от повреждений, вызванных химиотерапией. Понимание механизмов возвращения клеток сердца к менее дифференцированному состоянию является первым шагом на пути разработки способов регенерации кардиомиоцитов для восстановления сердечной деятельности.

Первоисточник:

Tejay, S., Lorenzana-Carrillo, M.A., Huang, G. et al., Tumour initiated purinergic signalling promotes cardiomyocyte RBFOX1 degradation and cardiotoxicity from DNA damaging anticancer agents, Nat Commun, № 16 (2025), стр. 6861/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-62172-4