

ФГБУ «ЦСП»  
ФМБА РОССИИ



# НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

12/2023

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И  
РАЗРАБОТКИ В  
МЕДИЦИНЕ

SARS-COV-2

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И  
ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ  
МЕДИЦИНА



ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	<ul style="list-style-type: none"><li>• «Суперсжимающаяся» пленка WRAP, подобная паучьему шелку, для трансплантологии</li></ul>	2
SARS-COV-2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Угроза ответного удара – препарат против COVID-19 ускоряет эволюцию вируса</li></ul>	3
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	<ul style="list-style-type: none"><li>• «Старые» органы помогут определить риск развития заболевания</li></ul>	4
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	<ul style="list-style-type: none"><li>• Иммунные клетки T-reg защищают митохондрии в мышцах во время тренировок</li></ul>	5
ИММУНОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"><li>• Свинья с отредактированным геномом для трансплантации органов примату</li></ul>	6
НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ	<ul style="list-style-type: none"><li>• У болтливых родителей разговорчивые дети</li></ul>	7
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"><li>• Создана <i>in vitro</i> модель дофаминергической системы человека</li></ul>	8
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Обморок: новый взгляд на причины</li></ul>	9
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Обнаружены нейроны, которые не позволяют есть слишком много и слишком быстро</li></ul>	10
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Детский плач активировал уникальную нейронную цепь в мозге у матери</li></ul>	11
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	<ul style="list-style-type: none"><li>• Две дополняющие друг друга популяции стволовых клеток в костях черепа</li></ul>	12

## «Суперсжимающаяся» пленка WRAP, подобная паучьему шелку, для трансплантологии

**Ключевые слова:** WRAP; Электрод; Гидрогель

Внедрение медицинских устройств в биологическую ткань широко применяется в трансплантологии, например, для лечения сердечной аритмии. Но биологические ткани мягкие и гибкие, а устройства жесткие и имеют постоянную форму. Это несоответствие механических параметров органов и искусственных материалов может спровоцировать иммунные реакции и повлиять как на эффективность, так и на безопасность устройств.



Ученые из Наньянского технологического университета (Сингапур) разработали «суперсжимающуюся» водоотталкивающую гидрогелевую пленку для применения в трансплантологии. На создание WRAP исследователей вдохновили физические свойства паутины. Самой примечательной особенностью этой пленки является ее способность адаптироваться к любой форме при намокании. Благодаря этому она может обволакивать и обертывать ткани организма.

Пленка WRAP сухая, гибкая и пористая, что идеально подходит для основы электронных изделий. Она остается стабильной до трех месяцев при комнатной температуре и влажности 80%. Однако под воздействием воды пленка подвергается сверхсжатию, потому что вода разрушает микроскопические кристаллы, которые удерживают внутри нее растянутые полимерные цепи в определенной конформации. Это превращает материал WRAP в эластичную тонкую пленку, которая может легко подстраиваться к форме нервных, мышечных и сердечных тканей.

**Пленка WRAP пока не пригодна для длительного использования (в течение нескольких месяцев или лет). Кроме того, она не предназначена для повторного применения, поскольку ее сжатие необратимо. Необходимо проведение дополнительных исследований.**

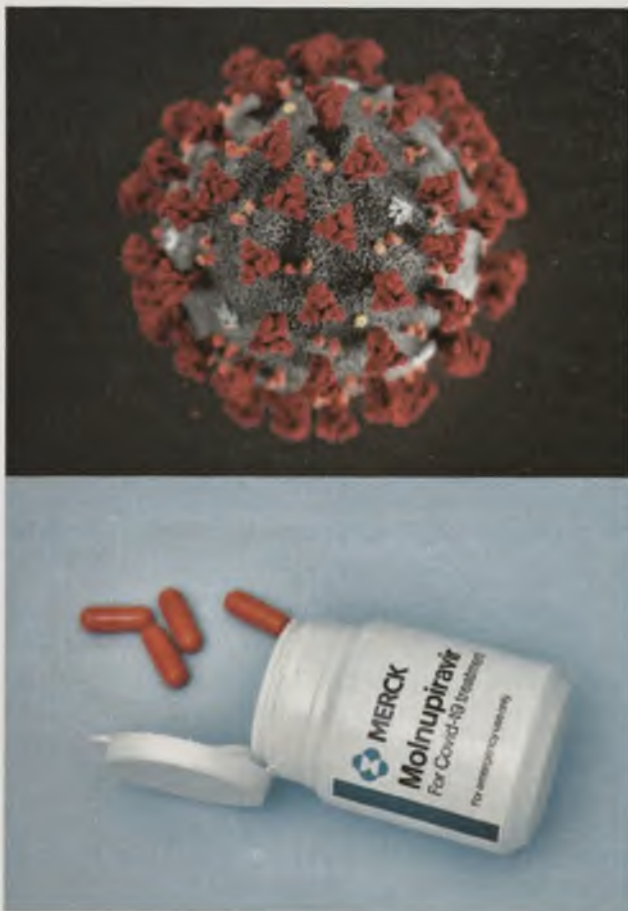
### Первоисточник:

Yi, J., Zou, G., Huang, J. et al., Water-responsive supercontractile polymer films for bioelectronic interfaces, Nature/DOI: 10.1038/s41586-023-06732-y

## Угроза ответного удара - препарат против COVID-19 ускоряет эволюцию вируса

**Ключевые слова:** COVID-19; Молнупиравир; SARS-CoV-2

Эволюция SARS-CoV-2 развивалась по предсказуемому сценарию на протяжении большей части пандемии. Однако возникновение таких вариантов, как Alpha, Omicron и BA.2.86, было полной неожиданностью. В ходе «загадочной эволюции» в этих штаммах быстро накопилось большое количество мутаций без каких-либо «промежуточных» вариантов. Их происхождение является тайной, которая вызывает опасения по поводу внезапного возвращения патогенных вариантов SARS-CoV-2.



Исследование Сандерсона и его коллег из Института Фрэнсиса Крика и Кембриджского университета (Великобритания) показало, что препарат молнупиравир (Merck, Германия) провоцирует молниеносную эволюцию SARS-CoV-2.

Действие молнупиравира основано на механизме, известном как «катастрофа мутационных ошибок». Он снижает точность, с которой вирус копирует свой геном. Когда количество мутаций в геноме становится очень большим, тот разрушается. Группа Сандерсона обнаружила, что вместо того, чтобы помочь контролировать инфекцию, молнупиравир может инициировать развитие сильно мутировавших, но при этом весьма жизнеспособных вариантов вируса.

Авторы представили убедительные доказательства того, что молнупиравир может привести к появлению новых высокопатогенных вариантов SARS-CoV-2 не только в их лаборатории. Они обнаружили, что индуцируемые молнупиравиром мутации встречаются в подавляющем большинстве в вариантах SARS-CoV-2, появившихся после 2022 года (когда был одобрен молнупиравир),

преимущественно в странах и возрастных группах с широким использованием этого препарата.

Авторы работы предупреждают об опасности использования любых препаратов, дестабилизирующих вирусный геном. Их неконтролируемое применение может спровоцировать непредсказуемые мутации в геноме вируса. Следовательно, в будущем могут появиться более патогенные варианты SARS-CoV-2 и других вирусов.

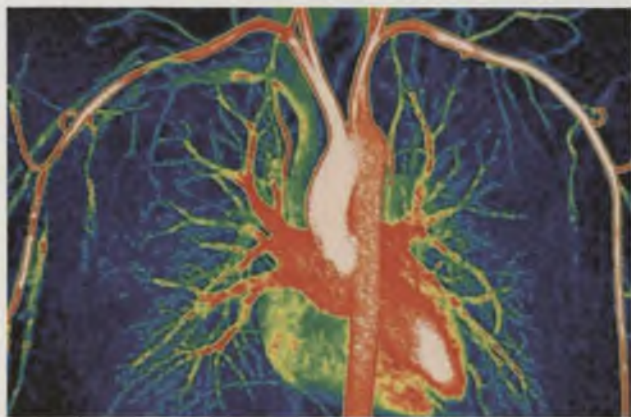
### Первоисточник:

Sanderson, T., Hisner, R., Donovan-Banfield, I. et al., A molnupiravir-associated mutational signature in global SARS-CoV-2 genomes, Nature/DOI: 10.1038/s41586-023-06649-6

## «Старые» органы помогут определить риск развития заболевания

**Ключевые слова:** Диагностика; Долголетие; Старение

Старение является ключевым фактором возникновения таких заболеваний, как диабет, сердечная недостаточность, рак и болезнь Альцгеймера. Хронологический возраст способен дать некоторое представление о риске возникновения этих болезней, но более достоверную информацию дает «биологический возраст», который отображает истинный «износ» человеческого тела. Однако большинство методов определения «биологического возраста» не учитывают тот факт, что каждый орган тела стареет в своем уникальном темпе.



Согласно результатам исследования ученых из Стэнфордского университета (США), опубликованным в *Nature*, если орган существенно «старше» хронологического возраста человека, риск смерти и заболеваний, связанных с этим органом, существенно возрастает.

Чтобы найти органоспецифичные показатели старения, авторы составили список белков, наиболее представленных в каждом из 11 основных органов, включая сердце, мозг, почки, печень и поджелудочную железу. Затем они

измерили уровень этих белков в образцах крови более чем 1000 здоровых людей в возрасте от 27 до 104 лет, обработали информацию с помощью алгоритмов машинного обучения и получили сигнатуры белков для «типичного» органа, например, 45-летнего или 75-летнего человека.

Старение определенных органов было связано с конкретными заболеваниями. Например, почки у людей с гипертонией или диабетом были на 1 год «старше» их хронологического возраста. Болезнь Альцгеймера была связана с ускоренным старением почти всех органов, которые изучали авторы.

**Оценка старения органов позволит врачам прогнозировать, какие заболевания могут угрожать человеку в будущем. Этот подход будет полезен в клинических исследованиях - для корректной оценки воздействия лекарств на тот или иной орган. На основе данной работы возможна разработка тест-системы для оценки биологического возраста органов человека.**

### Первоисточник:

Oh H.SH., Rutledge J., Nachun D. et al., Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease, *Nature*/DOI: 10.1038/s41586-023-06802-1

## Иммунные клетки T-reg защищают митохондрии в мышцах во время тренировок

**Ключевые слова:** Митохондрии; T-reg; Тренировки

Всем известно, что физические упражнения полезны для здоровья. Оздоровительный эффект физкультуры связан с активацией иммунной системы при тренировках. Но при избыточных физических нагрузках происходит нарушение регуляции иммунитета. Это ведет к пагубному воздействию на здоровье человека и снижает производительность физических упражнений.



Группа исследователей из Гарвардской медицинской школы (США) сообщает о ранее неизвестной роли регуляторных иммунных T-клеток (T-reg) в адаптации мышц к физической нагрузке. Было обнаружено, что T-reg ослабляют воспаление в мышцах, защищая их митохондрии от разрушительного воздействия провоспалительных цитокинов при тренировках.

Авторы изучали отдыхающих и тренирующихся мышечных тканей. Они сравнивали нормальных животных и мышечных тканей с «отключенными» T-reg клетками (геном модифицировали, сделав эти клетки неактивными). Оказалось, что при тренировках в мышцах с «выключенными» T-reg увеличивалось количество и возрастала активность иммунных клеток, которые продуцируют интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ).

Усиление сигналов IFN- $\gamma$  приводило к дефектам митохондрий, включая их набухание и разрушение компонентов, необходимых для производства энергии (комплексов электрон-транспортной цепи).

Также у мышечных тканей наблюдалось снижение показателей тренировок (они не могли долго бегать). При введении таким мышцам антител, блокирующих IFN- $\gamma$ , тренировки переставали оказывать вредное влияние на митохондрии. То же самое происходило у генно-модифицированных мышечных тканей без рецептора IFN- $\gamma$  (у этих животных также улучшались физические показатели здоровья).

Результаты работы не только имеют важное значение для понимания фундаментальных процессов иммунорегуляции при физических нагрузках. Они также свидетельствуют о том, что терапевтический подход, сочетающий физические упражнения и прием препаратов (таких как иммуномодулирующие стероиды), может применяться для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

### Первоисточник:

P. Kent Langston, Yizhi Sun, Birgitta A. Ryback et. al., Regulatory T cells shield muscle mitochondria from interferon- $\gamma$ -mediated damage to promote the beneficial effects of exercise, *Science Immunology*/DOI: 10.1126/sciimmunol.adi537

## Свинья с отредактированным геномом для трансплантации органов примату

**Ключевые слова:** Свинья-донор; Донорство; Ксенотрансплантация; CRISPR-Cas9

Человеческих органов для трансплантации не хватает на всех пациентов. Многие люди с терминальной стадией заболеваний умирают в ожидании донорского органа, несмотря на огромный прогресс в трансплантационной хирургии. Пересадка органов животных (ксенотрансплантатов) людям могла бы спасти множество жизней. Однако ксенотрансплантаты отторгаются иммунной системой и могут содержать в себе патогены животных, опасные для человека.



В опубликованной в журнале *Nature* статье ученые из Висконсинского университета в Мадисоне (США) во главе с Ранджитом Анандом описывают успешную трансплантацию почки от генно-модифицированной свиньи яванской макаке. Свиньи являются наиболее подходящими для человека животными-донорами благодаря анатомическому сходству наших органов.

С помощью технологии редактирования генома антигенами, вызывающими отторжение свиных органов у приматов, авторы внесли многочисленные модификации (всего порядка 70 изменений) в геном свиньи-донора. Также в геном животного было введено 7 человеческих

генов. Эти гены кодируют белки, предотвращающие образование тромбов, белки, участвующие в защите клеток от воспаления, и белки системы комплемента. Оригинальность дизайну исследования придали 2 решения авторов: использование в качестве модельных животных свиней юкатанской карликовой породы (органы мини-свиней по своему размеру подходят человеку лучше, чем органы обычных свиней) и удаление из генома свиньи всех копий свиного ретровируса (PERN) для исключения риска зоонозной передачи человеку-реципиенту.

**Результаты работы демонстрируют, что только генетическая модификация животного - донора органа может предотвратить отторжение ксенотрансплантата. Добавление в геном свиньи человеческих генов и удаление из генома животного копий зоонозных вирусов обеспечивают дополнительный уровень безопасности.**

### Первоисточник:

Anand R.P., Laye, J.V., Heja D. et al., Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation, *Nature*/DOI: 10.1038/s41586-023-06594-4

## У болтливых родителей разговорчивые дети

**Ключевые слова:** Логопедия; Речь; Педиатрия

Речь - уникальная способность человека и спутник его разума. С точки зрения нейробиологии речь, что так привычна людям, является одним из сложнейших процессов. Маленькие дети учатся говорить легко и просто. И все же языковые способности варьируют от ребенка к ребенку. Например, точно неизвестно, почему кто-то из детей начинает говорить раньше, а кто-то - позже. Лингвисты утверждают, что на языковые навыки детей влияет ряд факторов, от социально-экономического статуса до пола родителей и количества языков, на которых те говорят.



Психолог Элика Бергельсон и ее коллеги из Гарвардского университета (США) провели анализ почти 40000 часов аудиозаписей речи детей со всего света. Результаты их исследования, которое было опубликовано в журнале PNAS, показывают, что дети говорят больше, когда взрослые вокруг них более разговорчивы. Такие дети обладают большим словарным запасом в раннем возрасте, чем дети молчаливых родителей. Бергельсон и ее коллеги утверждают, что такие факторы, как социальный класс, образование, достаток и раса родителей, совершенно не влияют на развитие речи ребенка.

В работе использовались аудиозаписи с устройства «LENA2». Это маленький аудиоманитофон, помещающийся в карман специального жилета, который ребенок носил в течение нескольких дней. «LENA2» работает как своего рода «шагомер» речи. Алгоритм устройства оценивает, как много говорит его владелец, а также какую речь он слышит в своем окружении (от родителей, других взрослых). Были собраны записи речи за 2865 дней, от 1001 ребенка (в возрасте от 2 месяцев до 4 лет) из 12 стран. Помимо детей из англоязычных семей в исследовании приняли участие дети,

говорящие на голландском, испанском, вьетнамском, финском языках, а также на нескольких редких - йели дние (Папуа - Новая Гвинея), волоф (Сенегал) и цимане (Боливия).

**Результаты работы опровергают многие известные концепции. Например, авторы утверждают, что никакие социальные факторы не влияют на развитие речи ребенка - только обилие слов, звучащих в его окружении. Это может стать основанием для внесения изменений в стандартные рекомендации родителям маленьких детей и социальные программы для отдельных классов населения.**

**Первоисточник:**

Bergelson E., Soderstrom M., Schwarz I-C., et al., Everyday language input and production in 1,001 children from six continents, PNAS/DOI: 10.1073/pnas.2300671120

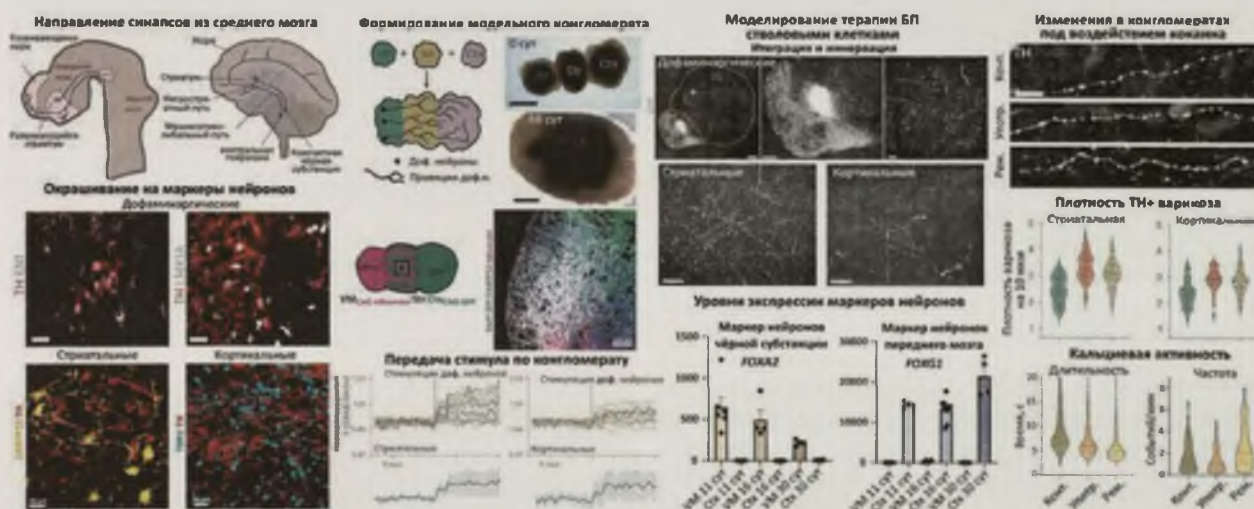


## Создана *in vitro* модель дофаминергической системы человека

**Ключевые слова:** Органоиды; Болезнь Паркинсона; Стволовые клетки; Кокаин

Исследование нейродегенеративных заболеваний затруднено подбором моделей: клеточные линии обычно не отражают многочисленных особенностей живого мозга, а на модельных животных изучить все нюансы проблематично, кроме того, существует проблема видовых различий.

Ученые предложили модель дофаминергической системы человека *in vitro* (MISCO) с пространственно расположенными вентральными ансамблями нейронов – дофаминергических, аналогичных клеткам вентральной части среднего мозга, стриатальных и корковых. Использовали линии эмбриональных (WAe001-A, WA07, WA09) и индуцированных (176/1, 178/5, 178/6) стволовых клеток человека.



Для модели адаптировали оптогенетическую стимуляцию, состояние культур контролировали путем вирусной трансдукции. Функциональность клеток оценивали при помощи методов иммунохимического анализа; функциональную активность нейронов изучали с применением флуоресцентного кальциевого ингибитора GCaMP. Для формирования смешанного клеточного компартмента были модифицированы протоколы дифференцировки клеток. Модель собирали из органоидов 3 типов. Помимо нейронов, в конгломерат вошли и глиальные клетки. Органоиды объединяли последовательно; в результате органоиды сливались, а нейроны черной субстанции иннервировали конгломерат на всю длину. Полученная модель *in vitro* воспроизводит ключевые аспекты дофаминергической иннервации полосатого тела и коры головного мозга. Достоверность модели была показана двумя способами. ИПСК, введенные в дофаминергическую область конгломерата, благополучно интегрировались в сеть аксонов/дендритов – аналогично экспериментам на животных. Смоделированное хроническое воздействие кокаина привело к ожидаемым долговременным морфологическим, функциональным и транскрипционным изменениям, которые сохранялись после отмены препарата.

**Созданная модель позволяет изучать патогенез нейродегенеративных заболеваний, оценивать эффект воздействия химикатов на ткани мозга, а также эффективность методов терапии с трансплантацией стволовых клеток, в частности вентральных предшественников среднего мозга.**

### Первоисточник:

Reumann, D., Krauditsch, C., Novatchkova, M. et al., *In vitro* modeling of the human dopaminergic system using spatially arranged ventral midbrain-striatum-cortex assembloids, *Nature Methods*, № 20, стр. 2034–2047/DOI: 10.1038/s41592-023-02080-x

## Обморок: новый взгляд на причины

**Ключевые слова:** Обморок; Сердечно-сосудистая система

Обморок – это временная потеря сознания. Он может застать человека врасплох в любой момент и стать причиной травмы, вызвать чувство растерянности и страха. Обмороки довольно распространены, они встречаются у 40% людей. Однако наука до сих пор не может дать ответ на вопрос, почему происходит обморок.



Чтобы разгадать тайну обмороков, Винит Августин, нейробиолог из Калифорнийского университета в Сан-Диего (США), и ее коллеги исследовали на модельных мышях различные типы нервных волокон, которые являются частью блуждающего нерва. Этот нерв – ключевой сигнальный путь, связывающий мозг с сердцем, пищеварительной системой и легкими.

Авторы обнаружили особые нервные клетки, проследив их путь от желудочка сердца до крошечной части в стволе мозга, называемой постремной областью. Эти нейроны экспрессируют рецептор  $NPY2R$ , задействованный в сужении кровеносных сосудов.

В мозг каждой мыши было внедрено оптическое волокно, с помощью которого можно было стимулировать постремную область. В ответ на стимуляцию этого участка мозга у мышей резко снизились частота сердечных сокращений, частота дыхания и кровяное давление. В результате

животные упали в обморок на 7-8 секунд. Когда авторы заблокировали этот нервный путь, та же самая стимуляция мозга больше не вызывала у мышей обмороков.

**Открыт новый сердечный рефлекс, воспроизведение которого на животной модели вызывает обморок. Любопытно, что постремная область не отделена от кровотока гематоэнцефалическим барьером. Это облегчает разработку потенциальных лекарственных препаратов против обмороков.**

### Первоисточник:

Lovelace, J.W., Ma, J., Yadav, S. et al., Vagal sensory neurons mediate the Bezold-Jarisch reflex and induce syncope, Nature/DOI: 10.1038/s41586-023-06680-7

## Обнаружены нейроны, которые не позволяют есть слишком много и слишком быстро

**Ключевые слова:** cNTS; Насыщение; Потребление пищи

Жизни всех животных в природе вращаются вокруг добычи и поедания пищи. Это краеугольный камень выживания. И поэтому вопрос о том, как именно мы «перестаем есть» - один из наиболее сложных и интересных в нейрофизиологии. Прекращение приема пищи контролируется нейронными цепями в каудальном ядре одиночного тракта (cNTS). Однако механизмы координации преобразования сенсорных сигналов, поступающих в мозг во время приема пищи, и контроля пищевого поведения изучены мало.



Наблюдая за процессами в мозге мышей, принимающих пищу, нейрофизиологи из Калифорнийского университета (США) открыли нейроны в cNTS, которые активируются во время еды, чтобы замедлить и в конечном итоге прекратить потребление пищи. До сих пор никому не удавалось выполнить подобные эксперименты на животных, не введенных в наркоз.

Авторы использовали улучшенную ими методику записи сигналов отдельных нейронов в cNTS мозга бодрствующих мышей. Животных кормили различными видами твердой и жидкой пищи. Среди всех групп нейронов выделялись нейроны, высвобождающие пролактин (PRLH). Они активировались не только в ответ на поступление еды в желудок, но и в присутствии еды во рту мыши.

Авторы использовали улучшенную ими методику записи сигналов отдельных нейронов в cNTS мозга бодрствующих

Чтобы выяснить, что именно активирует эти нейроны, исследователи кормили мышей жиром, сахаром, подсластителями (еда без калорий) и водой. Первые три вещества в течение нескольких секунд запускали активность нейронов PRLH. По-видимому, вкус является важнейшим фактором, который активирует эти нейроны во время еды. Действительно, у генетически модифицированных мышей, которые не чувствовали вкусов, эти нейроны не активировались при приеме пищи. Стимуляция нейронов PRLH заставляла мышей постепенно прекращать потребление корма. Другими словами, эти нейроны используют вкусовые сигналы не для того, чтобы контролировать, сколько животное ест, а для того, чтобы контролировать, как быстро оно это делает.

**Работа отличается от аналогичных: условия приема пищи максимально приближены к естественным. Впервые были идентифицированы конкретные нейроны, участвующие в остановке приема пищи. Обнаруженный механизм положительной обратной связи может быть использован для разработки терапии нарушений пищевого поведения.**

**Первоисточник:**

Ly, T., Oh, J.Y., Sivakumar, N. et al., Sequential appetite suppression by oral and visceral feedback to the brainstem, Nature/DOI: 10.1038/s41586-023-06758-2

## Детский плач активировать уникальную нейронную цепь в мозге у матери

**Ключевые слова:** Окситоцин; Вокализация; Материнское поведение; Нейронная цепь

Детский плач может вызвать гамму неприятных ощущений у окружающих. Но ответной реакцией матери на этот звук будет желание позаботиться о ребенке. До сих пор неизвестно, почему существует такая разница. Беременность вызывает серьезные биохимические изменения в мозге, которые наука только начинает понимать. Уже известно, что при детском плаче у кормящих матерей происходит выброс в кровь окситоцина – «нейропептида материнства». Он выделяется нейронами в области паравентрикулярного ядра (PVN) гипоталамуса.



Группа ученых из Нью-Йоркского университета (США) открыла нейронную цепь, которая существует только в мозге у матерей и вызывает поведение «материнская забота» в ответ на жалобный крик ребенка. Работа была опубликована в журнале *Nature*.

Авторы зафиксировали головы мышей-матерей и давали им послушать писк новорожденных мышат, доносившийся из динамика. При этом они следили за активностью нейронов в мозге мышей. Окситоциновые нейроны в PVN не сразу реагировали на крики детенышей. Их активность возрастала лишь после повторного воспроизведения «плача» мышат. По-видимому, только продолжительные и повторяющиеся крики потомства способны вызывать и поддерживать стойкое «заботливое поведение» у матери.

В работе было также отмечено два важных обстоятельства. Во-первых, наблюдаемая реакция в материнском мозге вызывалась только криками детенышей (и никакие другие звуки ее вызвать не могли). Во-вторых, реакция наблюдалась только у мышей-матерей, у нерожавших самок она отсутствовала.

**Результаты исследования проливают свет на нейрофизиологические механизмы активации поведения «материнская забота». Понимание тонкостей таких нейронных цепей может помочь в разработке терапии послеродовых состояний, от которых страдают многие женщины, таких как послеродовая депрессия.**

### Первоисточник:

Valtcheva, S., Issa, H.A., Bair-Marshall, C.J. et al., Neural circuitry for maternal oxytocin release induced by infant cries, *Nature*/DOI: 10.1038/s41586-023-06540-4

## Две дополняющие друг друга популяции стволовых клеток в костях черепа

**Ключевые слова:** Череп; Родовые травмы; Стволовые клетки

Во взрослом организме дифференцированные клетки, необходимые для поддержания функций тканей, образуются из стволовых клеток. Они расположены внутри этих же самых тканей и обычно представлены одной популяцией клеток. Кости черепа растут за счет стволовых клеток (calvarial stem cells, CSC), которые находятся в его швах. Краниосиностоз – редкое заболевание (4–5 детей из 10000), при котором происходит сращение швов черепа, что приводит к когнитивным нарушениям. Считается, что причиной краниосиностоza является истощение популяции CSC в раннем детстве.



Исследователи из Медицинского колледжа Корнелла (США) опровергли общепринятую гипотезу об этиологии краниосиностоza. Они утверждают: поскольку для сращения швов требуется образование новой костной ткани, истощение CSC приводило бы к тому, что швы оставались открытыми, а не наоборот. Результаты работы доказывают, что череп содержит две отдельные популяции стволовых клеток. В физиологических условиях их функции дополняют друг друга. При определенных обстоятельствах слаженность этих функций нарушается.

Клетки начинают действовать «разнонаправленно», и это может вызывать краниосиностоз.

У генно-модифицированных мышей CSC, экспрессирующие ген *Ctsk9*, были изменены. В этих клетках (называемых  $CTSK^+$  CSC) была нарушена экспрессия гена *Twist1*. Известно, что дисфункция белка TWIST1 у людей связана с синдромом Сэтре-Чотцена, при котором наблюдается краниосиностоз. Клетки  $CTSK^+$  CSC без TWIST1 подверглись апоптозу, поэтому не могли выступать в качестве клеток-предшественников для клеток кости, однако у мышей все равно срастались черепные швы, причем сначала в зоне сращения возникла хрящевая ткань, которая затем замещалась костью. Данный процесс известен как эндохондральная оссификация. Это означало, что в швах черепа есть еще один тип CSC, за счет которых и происходило их сращение.

Авторами была найдена другая популяция CSC в швах черепа, характеризующаяся экспрессией гена *Ddr2* ( $DDR2^+$  CSC). Было доказано, что в норме они генерируют те же самые костные клетки, что и  $CTSK^+$  CSC. Однако в отсутствие  $CTSK^+$  CSC клетки  $DDR2^+$  CSC дифференцируются в хондроциты. Значит, в эксперименте именно они способствовали сращению швов черепа по сценарию эндохондральной оссификации.

С клинической точки зрения результаты работы значительно улучшают понимание процессов, лежащих в основе краниосиностоza. Возможно, это откроет новые возможности для разработки неинвазивной терапии краниосиностоza, который на сегодняшний день лечится только хирургическими методами.

**Первоисточник:**

Bok S., Yallowitz A.R., Sun J. et al., A multi-stem cell basis for craniosynostosis and calvarial mineralization, Nature/DOI: 10.1038/s41586-023-06526-2

ФГБУ «ЦСП»  
ФМБА РОССИИ



# НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

01/2024



БИОИНФОРМАТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ  
ОНКОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
ОНКОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И  
ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ

**БИОИНФОРМАТИКА**

- Алгоритм поиска новых синтетических летальных взаимодействий 2

**КЛИНИЧЕСКАЯ  
ОНКОЛОГИЯ**

- Эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении опухолей невыявленной первичной локализации 3
- Циркулирующая опухолевая ДНК как прогностический биомаркер метастатического колоректального рака 4
- Метаанализ эффективности комбинаций ингибиторов иммунных контрольных точек 5
- Международное исследование эффектов профилактической мастэктомии у женщин с патогенными вариантами *BRCA1/2* 6

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
БИОЛОГИЯ**

- Регуляция эпителиально-мезенхимального перехода фактором ZEB1 зависит от мутационного профиля колоректального рака 7
- Аспирин сенситизирует опухолевые клетки к ингибиторам глутаминазы-1 8

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
ОНКОЛОГИЯ**

- Роль кротонилирования и длинной некодирующей РНК LINC00922 в процессах метастазирования колоректального рака 9
- Экзосомы, содержащие miR-548am-5p, способствуют прогрессированию колоректального рака 10

**НЕВРОЛОГИЯ И  
ПСИХИАТРИЯ**

- Результаты оценки эффективности действия антагониста CGRP-рецепторов для лечения мигрени 11

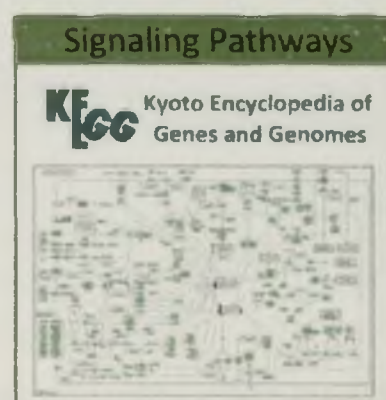
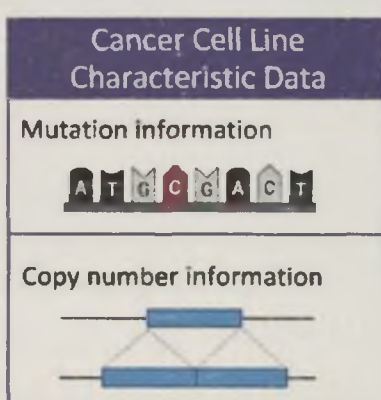
**НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

- Транскраниальная фотостимуляция снижает риск воспаления и кровоизлияния при сахарном диабете 12
- Двухкомпонентные наночастицы для терапии болезни Альцгеймера 13
- Регуляция лизосомальной деградации белков облегчает течение нейродегенеративных заболеваний 14
- Металлоорганические антиоксидантные наночастицы для терапии болезни Паркинсона 15

## Алгоритм поиска новых синтетических летальных взаимодействий

**Ключевые слова:** Синтетическая летальность; Рак; Сетевая интерактомика; Сигнальный путь

Синтетическая летальность (СЛ) – это явление, при котором одновременное нарушение функций двух генов приводит к гибели опухолевых клеток, при том что наличие мутации какого-либо одного из них недостаточно для гибели клеток. СЛ реализуется при наличии мутированного драйверного гена, дающего трансформированным клеткам преимущества в выживании, и другого генетического нарушения в "гене-партнере", воздействие на активность которого (или на активность регулируемого им сигнального пути) приводит к гибели опухолевых клеток. СЛ используют для разработки вариантов терапевтического воздействия на опухоли, несущие характерные мутации.



Биоинформатики из Ирана адаптировали ранее разработанный вычислительный алгоритм для идентификации новых СЛ-взаимодействий и предсказания таргетных препаратов для лечения злокачественных новообразований с определенным генотипом.

Авторы исследования анализировали данные скрининговых проектов на основе технологий CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), shRNA (короткие шпилечные РНК для подавления экспрессии целевых генов путем РНК-интерференции) и PRISM (Profiling Relative Inhibition Simultaneously in Mixtures, скрининг активности 4686 веществ в 555 опухолевых клеточных линиях) для идентификации СЛ-взаимодействий. Адаптированный вычислительный алгоритм использовал данные о биологических функциях драйверных генов и сигнальных путях для нивелирования эффектов фоновых генетических изменений в клетках при расчетах. Этот подход позволил успешно выявить несколько СЛ-взаимодействий: KRAS-MAP3K2 и APC-TCF7L2 (рак поджелудочной железы); CCND1-METTL1, SMO-MDM2 и CCNE1-MTOR (злокачественные новообразования печени, кожи и желудка соответственно). Были предсказаны таргетные препараты для возможного лечения резистентных к терапии типов рака: кабазитаксел (рак почки с мутацией в гене *VHL*); алектиниб (рак легкого с мутациями в генах *NRAS* и *KRAS*); дазатиниб (колоректальный рак с мутациями в генах, ассоциированных с сигнальным путем Wnt).

**При помощи разработанного вычислительного алгоритма удалось повысить согласованность результатов анализа данных скрининга нарушений функций генов и идентифицировать новые варианты синтетических летальных взаимодействий.**

### Первоисточник:

Mina Karimpour, Mehdi Totonchi, Mehrdad Behmanesh et al., Pathway-driven analysis of synthetic lethal interactions in cancer using perturbation screens, *Life Sci Alliance*, № 7(1), стр. e202302268/DOI: 10.26508/lsa.202302268



## Эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении опухолей невыявленной первичной локализации

**Ключевые слова:** Ниволумаб; Рак; Ипилимумаб

Опухоли невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) - это злокачественные новообразования с невыявленной при диагностике локализацией первичной опухоли, которые на момент постановки диагноза находятся на стадии метастазирования. ОНПЛ обычно имеют крайне негативный прогноз, особенно в случаях резистентности к препаратам платины. У 10–20% пациентов с ОНПЛ наблюдается высокий уровень мутационной нагрузки опухоли (ТМВ). С помощью показателя ТМВ можно оценить потенциальную эффективность иммунотерапии.

Опубликованы результаты проспективного, нерандомизированного, многоцентрового исследования II фазы (NCT04131621), в котором пациенты с рецидивирующими или рефрактерными ОНПЛ получали ниволумаб (моноклональное тело против рецептора программируемой клеточной гибели 1 - PD-1) и ипилимумаб (моноклональное антитело к гликопротеину цитотоксических Т-лимфоцитов 4 - CTLA4) после окончания лечения препаратами платины.

	Всего	ТМВ (низкая)	ТМВ (высокая)
Пациенты (n)	31	26	5
ЧОО (%)	16,1	7,7	60
Полный ответ, %	6,5	0	40
Частичный ответ, %	9,7	7,7	20
Стабилизация заболевания, %	3,2	3,8	0
Прогрессирование заболевания, %	38,7	42,3	20
Выбытие из исследования, %	41,9	46,2	20

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) использовали в качестве первичной конечной точки (КТ); в качестве вторичных КТ служили общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), продолжительность клинического эффекта и безопасность лечения. Исследование было досрочно прекращено в марте 2021 года, заранее запланированный размер выборки пациентов (n=194) не был достигнут. Из 31 пациента, рекрутированного в исследование, у 16% был выявлен высокий уровень ТМВ (> 12 мутаций/Мб). Показатель ЧОО составил 16% (95% ДИ 6–34%), достигнув при этом 7,7% (95% ДИ 1–25%) и 60% (95% ДИ 15–95%) в подгруппах пациентов с низким и высоким уровнем ТМВ соответственно. Высокий уровень ТМВ коррелировал с высокими показателями ВБП (18,3 против 2,4 мес.) и ОВ (18,3 против 3,6 мес.). Серьезные нежелательные явления, связанные с нарушением функций иммунной системы, наблюдались примерно у трети пациентов. Оценка динамики свободно циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в плазме крови во время лечения позволила выявить подгруппу пациентов, для которых иммунотерапия была наиболее эффективна: по раннему снижению уровня цоДНК в плазме крови можно было прогнозировать пользу от иммунотерапии.

Лечение ниволумабом и ипилимумабом продемонстрировало высокую эффективность в отношении ОНПЛ с высоким уровнем ТМВ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и числа предшествующих линий терапии. Оценку ТМВ и динамику уровня цоДНК возможно рассматривать как независимые предикторы эффективности иммунотерапии у пациентов с ОНПЛ.

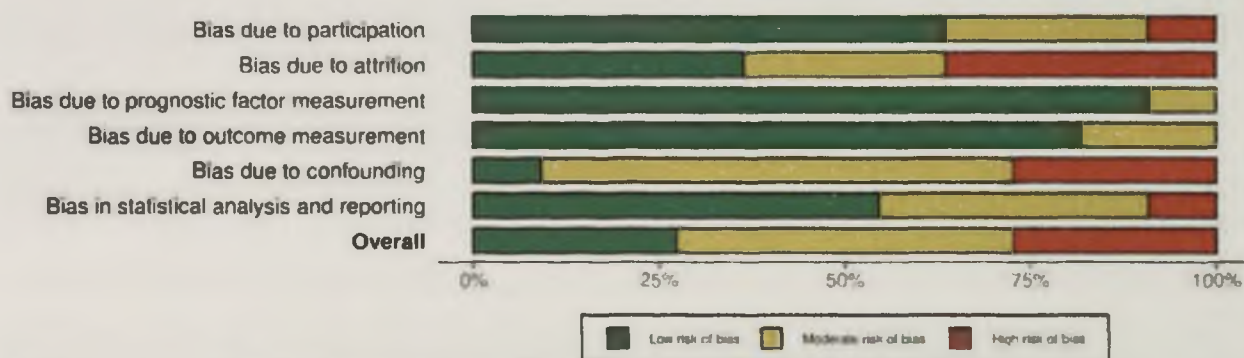
### Первоисточник:

Maria Pouyiourou M, Kraft B, Wohlfrohm T. et al, Nivolumab and ipilimumab in recurrent or refractory cancer of unknown primary: a phase II trial, Nat Commun, № 14, стр. 6761/DOI: 10.1038/s41467-023-42400-5

## Циркулирующая опухолевая ДНК как прогностический биомаркер метастатического колоректального рака

**Ключевые слова:** Циркулирующая опухолевая ДНК; Колоректальный рак; Метастазирование

Примерно у 40% пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) случается рецидив заболевания в течение года после удаления метастатического узла в печени. Совершенствование тактики персонализированного лечения предполагает поиск новых биомаркеров для отбора пациентов. Потенциальным прогностическим биомаркером является циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК), представленная в системном кровотоке в виде фрагментов ДНК. Ученые из Нидерландов провели систематический обзор и мета-анализ доступных данных о прогностической ценности цоДНК у пациентов с мКРР.



Авторы исследования приоритизировали 662 подходящие статьи, из которых отобрали только 11 статей с описанием связей между содержанием цоДНК в плазме крови и исходами мКРР у 745 пациентов, получавших лечение. Мета-анализ показателей отношения рисков (ОР) для общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов показал более высокий риск рецидивов заболевания (ОР = 3,12, 95% ДИ 2,27-4,28,  $p < 0,00001$ ) и более короткую ОВ (ОР = 5,04, 95% ДИ 2,53-10,04,  $p < 0,00001$ ) для когорты пациентов с детектируемой цоДНК в послеоперационном периоде по сравнению с теми пациентами, у которых цоДНК не обнаруживалась. Аналогичная связь была выявлена в отношении пациентов с детектируемой цоДНК после завершения курса адъювантной химиотерапии (АХТ): показатель ОР составил 6,39 (95% ДИ 2,13-19,17,  $p < 0,0009$ ). Мета-анализ не обнаружил связи между содержанием цоДНК до оперативного лечения и показателями ОВ или БРВ. На этом фоне оказалось неожиданным, что в определенной подгруппе пациентов с недетектируемой цоДНК частота рецидивов после оперативного лечения была также относительно высокой. Это говорит о том, что на данном этапе разработки подходов для прогнозирования рецидивов КРР по наличию цоДНК нельзя исключать курс адъювантной химиотерапии только на основании данных об отсутствии цоДНК в плазме крови пациентов.

**Результаты работы подтверждают прогностическую ценность детектируемой цоДНК в послеоперационном периоде и в периоде после завершения курса адъювантной химиотерапии в отношении рисков развития рецидива КРР и показателей выживаемости пациентов.**

### Первоисточник:

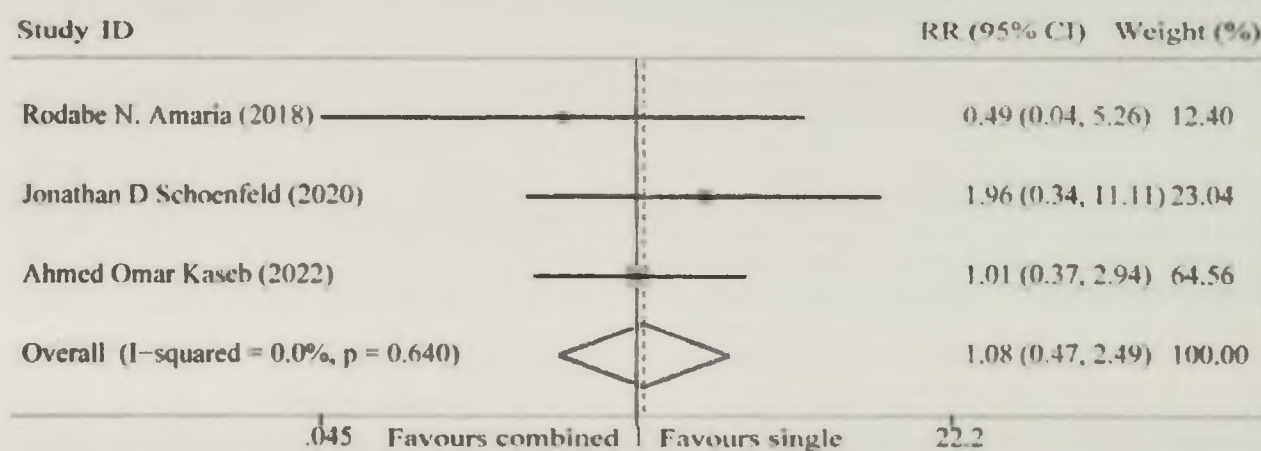
Lissa Wullaert, Jan M van Rees, John W M Martens et al., Circulating Tumour DNA as Biomarker for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Cells*, № 12(21), стр. 2520/DOI: 10.3390/cells12212520

## Метаанализ эффективности комбинаций ингибиторов иммунных контрольных точек

**Ключевые слова:** Рак; ИКТ; Метаанализ; Неоадьювантная терапия

Данные об эффективности и безопасности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) на основе ингибиторов рецептора программируемой клеточной гибели PD-1 или его лиганда PD-L1 в сочетании с ингибиторами гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) являются противоречивыми.

Группа клиницистов из Китая провела систематический обзор (зарегистрирован в системе PROSPERO за № CRD42023407275), направленный на оценку комбинированного применения ингибиторов PD-1 или PD-L1 и CTLA-4 в качестве НАХТ злокачественных новообразований (ЗНО).



Поиск статей (опубликованных до 17.03.2023) проводили в базах данных PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) использовали инструмент Cochrane ROB-2. Из 2780 записей в обзор было включено 10 РКИ (273 участника). Метаанализ данных из статей показал, что добавление ингибиторов CTLA-4 к ингибиторам PD-1 или PD-L1 не оказывает существенного влияния на следующие параметры эффективности и безопасности терапии и показатели клинических исходов: общая частота ответа, полный патологический ответ, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования (ВБП), безрецидивная выживаемость, нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени, смертность от всех причин и завершённое лечение ( $p > 0,05$ ). Однако подгрупповой анализ показал, что комбинация ингибиторов PD-1 и CTLA-4 значительно увеличивает частоту НЯ 3-4 степени ( $p < 0,05$ ). На рисунке - результат метаанализа показателей ВБП на основе данных из трех публикаций.

Согласно данным выполненного метаанализа, ингибиторы CTLA-4 не повышают эффективность ингибиторов PD-1 или PD-L1, однако увеличивают риск возникновения потенциальных НЯ 3-4 степени тяжести. Большинство релевантных статей было отбраковано из метаанализа по причине малого объема выборок и проведения РКИ только в одном центре. Для более достоверной проверки данной терапевтической концепции рекомендуется включение в планируемое РКИ большего числа участников и его проведение в нескольких центрах.

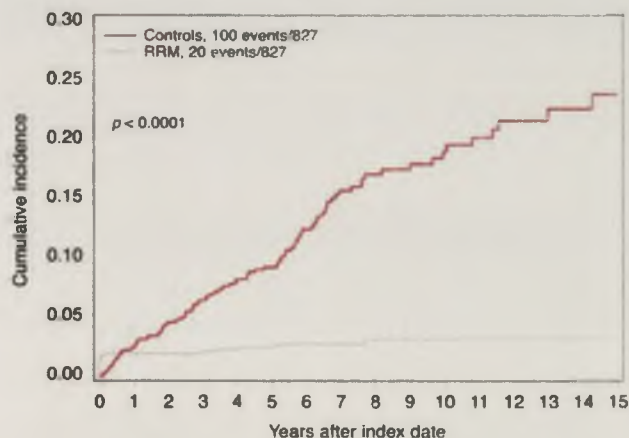
### Первоисточник:

Shuang Huang, Gang Zheng, Kai Yang, Neoadjuvant PD-1/PD-L1 combined with CTLA-4 inhibitors for solid malignancies: a systematic review and meta-analysis, World J Surg Oncol, № 21, стр. 349/DOI: 10.1186/s12957-023-03212-5

## Международное исследование эффектов профилактической мастэктомии у женщин с патогенными вариантами *BRCA1/2*

**Ключевые слова:** BRCA1; Рак молочной железы; Профилактическая мастэктомия; BRCA2

Выполнение профилактической мастэктомии (risk-reducing mastectomy, RRM) рекомендовано женщинам, у которых выявлены патогенные варианты в *BRCA1* или *BRCA2*. Данные о влиянии выполнения RRM на смертность от рака молочной железы (PMЖ) ограничены, при этом решение о проведении RRM принимается на основании личного выбора пациенток.



Группа авторов из Канады и Польши сообщает, что в течение длительного периода наблюдения (6,3 года) 1654 носительниц мутаций в гене *BRCA1/2* из 9 стран, среди которых 827 перенесли RRM, а 827 были в контрольной группе наблюдения, у 12,1% женщин без RRM был диагностирован PMЖ, в то время как у женщин, перенесших мастэктомию, PMЖ был выявлен только в 2,4% случаев. Большинство случаев PMЖ у женщин, перенесших RRM, были диагностированы во время операции составила 1,8%, аналогичный показатель для периода

наблюдения (после операции) был равен 0,6%. 15 случаев PMЖ были выявлены благодаря раннему обнаружению в хирургических образцах.

Таким образом, RRM значительно снижает риск заболеваемости PMЖ у носителей *BRCA1/2* мутаций, а значит, снижает и смертность от PMЖ. Вероятность смерти от PMЖ через 15 лет после профилактической мастэктомии составила менее 1%.

**Результаты исследования подтверждают, что профилактическая мастэктомия является эффективным вмешательством для женщин с патогенными вариантами *BRCA1* или *BRCA2*, но необходимо дальнейшее наблюдение, чтобы оценить снижение смертности с большей точностью.**

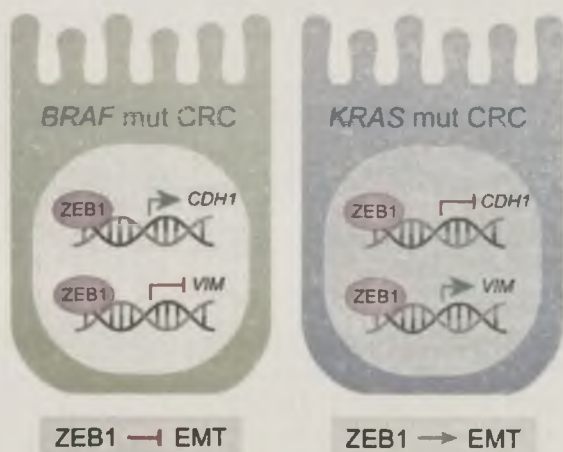
### Первоисточник:

Metcalfe, K., Huzarski, T., Gronwald, J. et al., Risk-reducing mastectomy and breast cancer mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant: an international analysis., Br J Cancer/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02503-8>

## Регуляция эпителиально-мезенхимального перехода фактором ZEB1 зависит от мутационного профиля колоректального рака

**Ключевые слова:** BRAFV600; Эпителиально-мезенхимальный переход; Колоректальный рак; ZEB1

Мутации в KRas и B-Raf определяют различные биологические свойства злокачественных новообразований, но спектр молекулярных механизмов канцерогенеза, регулируемых мутантными формами этих белков, еще не полностью охарактеризован. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), происходящий при прогрессии эпителиальных опухолей, контролируется сетью транскрипционных факторов: ZEB, Snail и Twist. Пациенты с колоректальным раком (КРР) с мезенхимальным фенотипом имеют более неблагоприятный прогноз. Роль ZEB1 в прогрессировании КРР с мутациями в генах BRAF и KRAS до недавнего времени не была исследована.



Испанские ученые охарактеризовали регуляцию ЭМП ZEB1 в разных молекулярно-генетических подтипах КРР. Объектами исследования стали образцы от пациентов с КРР, мышечные модели КРР и модели с нарушением функции гена ZEB1.

ZEB1 по-разному регулировал ЭМП в моделях КРР с мутациями в генах KRAS-G12D или BRAF-V600E. В случае КРР с KRAS-G12D экспрессия ZEB1 коррелировала с низкой общей выживаемостью пациентов, наличием объемных опухолей и низким уровнем их дифференцировки. В случае КРР с BRAF-V600E экспрессия ZEB1, наоборот,

коррелировала с благоприятным прогнозом заболевания и наличием более дифференцированных первичных опухолей меньшего размера, а также низким уровнем метастазирования. Профиль экспрессии ZEB1 положительно коррелировал с сигнатурами ЭМП, пролиферацией и выживаемостью клеток КРР с мутантным геном KRAS. Эксперименты с нокадауном гена ZEB1 в клетках КРР с мутантным KRAS приводили к подавлению апоптоза и увеличению клоногенного потенциала клеток; обратные явления были обнаружены в случае мутации в гене BRAF. Кроме этого, высокая экспрессия ZEB1 была ассоциирована с более благоприятным прогнозом выживаемости пациентов и снижением степени выраженности ЭМП при КРР с мутантным BRAF. Это свидетельствует о том, что ZEB1 может функционировать в качестве опухолевого супрессора.

Результаты работы демонстрируют необходимость разработки не только ингибиторов экспрессии или функции ZEB1, но и его активаторов в зависимости от молекулярно-генетического профиля КРР. Исследование подчеркивает важность определения мутационного профиля KRAS и BRAF для оптимального выбора терапевтических стратегий, нацеленных на модуляцию процессов ЭМП.

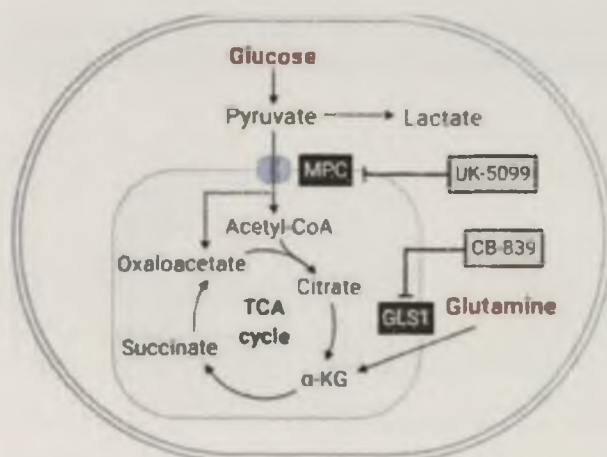
### Первоисточник:

Ester Sánchez-Tilló, Leire Pedrosa, Ingrid Vila, et al, The EMT factor ZEB1 paradoxically inhibits EMT in BRAF-mutant carcinomas, JCI Insight, № 8(20), стр. e164629/DOI: 10.1172/jci.insight.164629

## Аспирин сенсibiliзирует опухолевые клетки к ингибиторам глутаминазы-1

**Ключевые слова:** Глутаминаза; Рак; Аспирин; Метаболическое перепрограммирование

Высокая смертность от колоректального рака (КРР) подчеркивает необходимость совершенствования существующих методов лечения. Аспирин - препарат с плеiotропным действием, механизмы которого на клеточном уровне еще неполностью изучены, особенно в контексте профилактики или лечения КРР. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что противоопухолевый эффект аспирина коррелирует с продолжительностью его приема, хотя оценку влияния долгосрочной экспозиции аспирина на опухолевые клетки пока не проводили.



Коллектив исследователей из Великобритании изучил эффекты аспирина при 52-недельной экспозиции. В работе были использованы модельные системы КРР и несколько экспериментальных методов исследования: масс-спектрометрический анализ клеточных белков, анализ внеклеточных потоков на анализаторе Seahorse XFe (для одновременного измерения скорости потребления кислорода и внеклеточного закисления) и метод стабильных изотопов (для идентификации в клетках, меченных изотопом  $^{13}\text{C}$ , метаболитов и катаболитов глюкозы). Было установлено, что аспирин регулирует экспрессию ферментов и

белков-транспортеров, вовлеченных в центральный углеродный обмен, что приводит к компенсаторному метаболическому перепрограммированию опухолевых клеток. При длительном воздействии аспирина в клетках КРР происходит снижение интенсивности глутаминолиза (расщепления глутамин до глутамата), что приводит к повышению чувствительности к ингибитору глутаминазы-1 (CB-839), который подавляет пролиферацию клеток только в присутствии аспирина. Эффекты аспирина и CB-839 исследовали также на мышинной модели с кондиционным нокаутом опухолевого супрессора APC - VillinCreER *Apcl/fl*. Дисфункция APC приводила к аномальной пролиферации клеток кишечных крипт. Животным вводили либо носитель, либо аспирин (2,6 мг/мл), либо CB-839 (200 мг/кг, отдельно или в комбинации с аспирином). Комбинация аспирина и CB-839 приводила к двухкратному подавлению пролиферации клеток крипт, однако длина кишечных ворсинок не претерпевала каких-либо изменений в экспериментах.

**Результаты исследования демонстрируют способность аспирина при длительном применении индуцировать значительные изменения метаболизма в клетках КРР, что делает их уязвимыми к фармакотерапевтическому воздействию на метаболические ферменты.**

### Первоисточник:

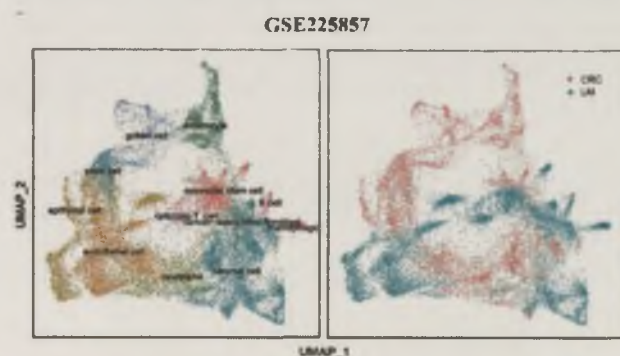
Amy K. Holt, Arafath K. Najumudeen, Tracey J. Collard. et al., Aspirin reprogrammes colorectal cancer cell metabolism and sensitises to glutaminase inhibition, *Cancer Metab*, № 11, стр. 18/ DOI: 10.1186/s40170-023-00318-y

## Роль кротонилирования и длинной некодирующей РНК LINC00922 в процессах метастазирования колоректального рака

**Ключевые слова:** Кротонилирование H3K27; LINC00922; ETS1; SIRT3; Колоректальный рак

Недавно выявленная посттрансляционная модификация, известная как кротонилирование лизина (Kcr), выступает регулятором в процессах канцерогенеза. Известно, что длинная некодирующая РНК (днРНК) LINC00922 участвует в механизмах регуляции пролиферации, миграции и инвазии клеток колоректального рака (КРР).

Исследователи из Китая изучили механизм регуляции кротонилирования Lys27 гистона H3 (H3K27cr) и его роль в метастазировании колоректального рака (КРР).



Авторы обнаружили более высокий уровень H3K27cr в тканях КРР по сравнению с условно нормальными участками прилежащих тканей. Примечательно, что изменение экспрессии LINC00922 в КРР соотносилось с изменениями профиля H3K27cr модификаций. В то же время гиперэкспрессия LINC00922 привела к значительному повышению уровня H3K27cr. При помощи иммуногистохимического окрашивания

авторы обнаружили положительную корреляцию между уровнем H3K27cr и M-стадией клеточного цикла в клетках образцов КРР, при этом уровень H3K27cr был значительно выше в образцах отдаленных метастазов, чем в тканях первичных опухолевых очагов. В *in vitro* экспериментах обработка динатриевой солью кроконовой кислоты (NaCr) стимулировала инвазию и миграцию клеток КРР. Аннотирование модификаций H3K27cr позволило обнаружить гены, участвующие в процессах метастазирования. Наличие меток H3K27cr в промоторе *ETS1* соотносилось с транскрипционной активацией гена и увеличением клеточной подвижности.

Гиперэкспрессия гистондеацетилазы SIRT3 значительно снижала уровень H3K27cr, за счет чего удалось подтвердить ее декротонилазную активность. Было обнаружено, что LINC00922 взаимодействует с SIRT3 в клетках культуры КРР HCT116. Гиперэкспрессия LINC00922 блокировала привлечение SIRT3 к промотору *ETS1* и повышала уровень транскрипции *ETS1* за счет увеличения количества меток H3K27cr в этой области.

**Исследование описывает механизм опосредованного LINC00922 привлечения SIRT3 и модификаций гистонов H3K27cr при стимуляции метастазирования КРР. Лучшее понимание роли кротонилирования гистонов может способствовать разработке новых стратегий противоопухолевого лечения.**

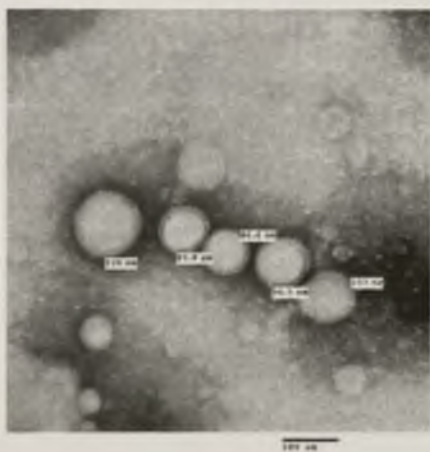
### Первоисточник:

Liao, M., Sun, X., Zheng, W. et al., LINC00922 decoys SIRT3 to facilitate the metastasis of colorectal cancer through up-regulation the H3K27 crotonylation of ETS1 promoter, *Mol Cancer*, № 22, стр. 163/DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01859-y>

## Экзосомы, содержащие miR-548am-5p, способствуют прогрессированию колоректального рака

**Ключевые слова:** Колоректальный рак; RORA; Циркадные ритмы; Экзосомы; микроРНК

Экзосомы – это наноразмерные внеклеточные везикулы, секретируемые клетками, несущие нуклеиновые кислоты, белки, липиды и другие биологически активные вещества, которые играют роль в физиологических и патологических процессах организма. Известно, что опухолевые клетки активно выделяют экзосомы, иногда даже в больших количествах, чем обычные клетки. Большинство раковых экзосом по внешнему виду похожи на обычные, однако есть и отличные – экзосомы глиобластомы. В 2007 году были описаны многочисленные микроРНК и мРНК, которые экзосомы переносят в клетки-мишени, в связи с чем интерес к этим внеклеточным везикулам значительно вырос. В свою очередь, микроРНК являются важными участниками прогрессирования колоректального рака (КРР), например, miR-548am-5p дифференциально экспрессируется при раке толстой кишки и используется в качестве биомаркера для диагностики рака толстой кишки на ранней стадии.



Ученые из Китая изучили влияние и скрытые механизмы экзосомальных микроРНК, секретируемых при колоректальном раке. Исследователи оценили роль miR-548am-5p, продуцируемой экзосомами, в развитии рака толстой кишки. Для оценки экспрессии и локализации miR-548am5p в клетках КРР использовали ISH и FISH. Секретируемые клетками КРР экзосомы были идентифицированы с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и вестерн-блоттинга. Оценивали изменения в пролиферации и апоптозе клеток КРР. Результаты биоинформатического анализа

подтвердили взаимодействие miR-548am-5p и мРНК RAR-связанного орфанного рецептора A (RORA). Исследование показало, что miR548am-5p имеет высокий уровень экспрессии в тканях и клетках КРР. Опухолевые экзосомы, содержащие miR-548am-5p, ускоряли пролиферацию клеток КРР. Более того, ингибирование miR-548am-5p подавляло способность клеток КРР к делению, способствуя их апоптозу. мРНК рецептора RORA являлась мишенью miR548am-5p, и экспрессия RORA подавлялась экзосомами, содержащими miR548am-5p и продуцируемыми клетками КРР.

**Результаты показали, что экзосомы miR-548am-5p способствуют пролиферации клеток колоректального рака, воздействуя на RORA, что может использоваться в качестве перспективного маркера и потенциального терапевтического агента при терапии рака.**

### Первоисточник:

Fangfang Li, Minglei Zhang, Xiaodong Yin, Wei Zhang, Haiyang Li, Chao Gao, Exosomes-derived miR-548am-5p promotes colorectal cancer progression, Cellular and Molecular Biology, № 12/DOI: <http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2023.69.12.17>



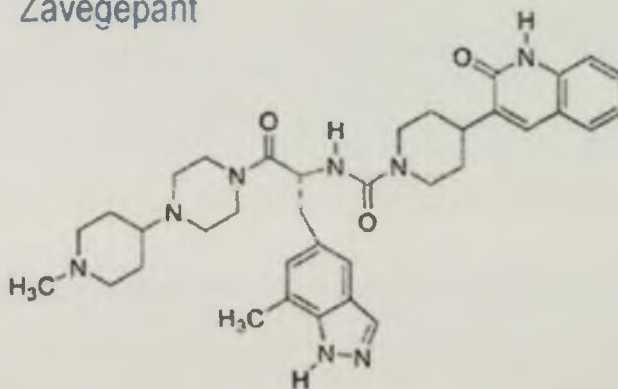
## Результаты оценки эффективности действия антагониста CGRP-рецепторов для лечения мигрени

**Ключевые слова:** CGRP-рецептор; Мигрень; Метаанализ; Завегепант

Мигрень характеризуется приступами сильных головных болей, которые сопровождаются тошнотой или рвотой, а также высокой чувствительностью к звуку и свету. Хотя точная патофизиология мигрени остается не до конца ясной, считается, что она включает сложное взаимодействие между генетическими, экологическими и нейрососудистыми факторами. Почти каждый пятый человек в какой-то момент жизни страдает мигренью. Во время приступа кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) выделяется из нейронов тройничного ганглия, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов и расширению краниальных сосудов. Назальный спрей Завегепант, содержащий низкомолекулярный антагонист CGRP-рецепторов в качестве действующего вещества, был разработан для лечения острых приступов мигрени и одобрен для клинического применения в США в 2023 г.

Ученые провели метаанализ опубликованных медицинских данных и оценили эффективность Завегепанта на основании следующих количественных показателей рандомизированных клинических испытаний (РКИ) препарата: снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение наиболее беспокоящих симптомов (МБС), вероятность устойчивого отсутствия боли через 2-48 ч (по сравнению с плацебо). Два независимых рецензента извлекали из статей данные по первичным и вторичным конечным точкам РКИ. Статистический анализ проводили в программе RevMan 5.4. Эффективность Завегепанта сравнивали с плацебо при помощи расчета показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Гетерогенность оценивали с использованием статистики I<sup>2</sup>, критерия хи-квадрат, значений z и p. Завегепант продемонстрировал высокие показатели снижения интенсивности болевого синдрома (ОШ=1,6, p < 0,00001) и МБС через 2 ч (ОШ=1,4, p < 0,00001). Для участников РКИ, которые принимали препарат, вероятность устойчивого отсутствия боли через 2-48 часов была выше (ОШ=1,74, p < 0,00001). Также в этой группе наблюдалась тенденция к снижению вероятности повторного приступа мигрени в тот же временной период, однако разница была незначительной (ОШ=0,67, p=0,11).

Zavegepant



**Метаанализ результатов РКИ подтвердил эффективность назального спрея Завегепант при лечении острых приступов мигрени. Необходимы дальнейшие КИ для определения влияния препарата на рецидивы приступов мигрени и общую безопасность при длительном применении.**

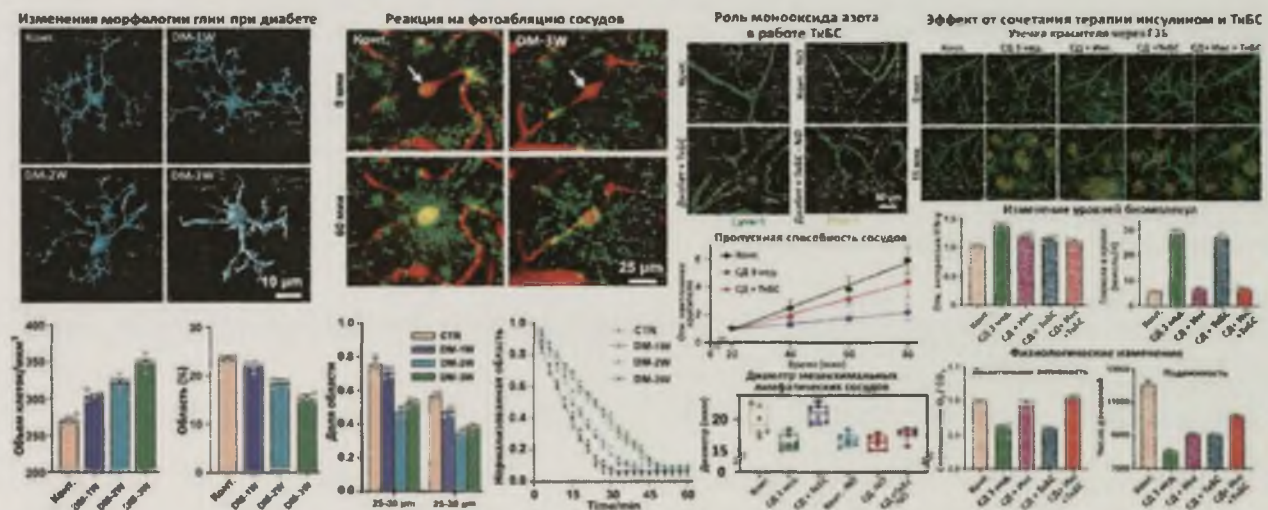
### Первоисточник:

Muhammad Waqas, Faizan Ur Rehman Ansari, Anam Nazir, et al., Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A meta analysis, *Medicine (Baltimore)*, № 102(43), стр. e35632/DOI: 10.1097/MD.00000000000035632

# Транскраниальная фотостимуляция снижает риск воспаления и кровоизлияния при сахарном диабете

**Ключевые слова:** Мозговое кровообращение; Сахарный диабет; Нейровоспаление

Развитие сахарного диабета (СД) часто сопровождается aberrантной активацией микроглии и нарушением оттока жидкости. Для исключения таких осложнений ведутся разработки терапевтических опций, дополняющих инъекции инсулина.



Ученые задались целью ослабить активацию микроглии, вызванную нарушением целостности ГЭБ и повреждением сосудов мозга. Для этого применили транскраниальную фотостимуляцию (ТкФС). Эксперименты проводили на двух линиях мышей, диабет 1 типа у них вызывали инъекциями моногидрата аллоксана. Облучение с длиной волны 1267 нм и диаметром луча 5 мм проводили через участок кожи на голове (волосы предварительно удаляли). У всех мышей изучали изменения энергетического метаболизма и двигательной активности. Степень проницаемости ГЭБ измеряли по интенсивности флуоресценции в крови маркера, введенного интракраниально. Морфологию тканей мозга изучали *post mortem*, в том числе после иммунохимического окрашивания. В экспериментах ТкФС стимулировал дренажную систему мозга за счет активации менингеальных лимфатических сосудов, что способствовало удалению воспалительного фактора IFN- $\gamma$  и повышению уровня микроглиального пуринергического рецептора P2RY12. Кроме того, ТкФС ускорил выработку митохондриального АТФ за счет увеличения активности митохондриальной дыхательной цепи. Степень проницаемости ГЭБ после применения ТкФС практически не изменилась. Применение ТкФС эффективно улучшало морфологические характеристики и снижало реактивность микроглии при инсулинотерапии. Был показан синергический эффект ТкФС в сочетании с инсулинотерапией в отношении нормализации функции микроглии у мышей с диабетом. В результате у мышей улучшались показатели расхода энергии, обмена веществ и двигательной активности.

Остается открытым вопрос, может ли ТкФС повлиять на исход СД. Авторы планируют более детально изучить изменения в механизмах работы микроглии при диабете.

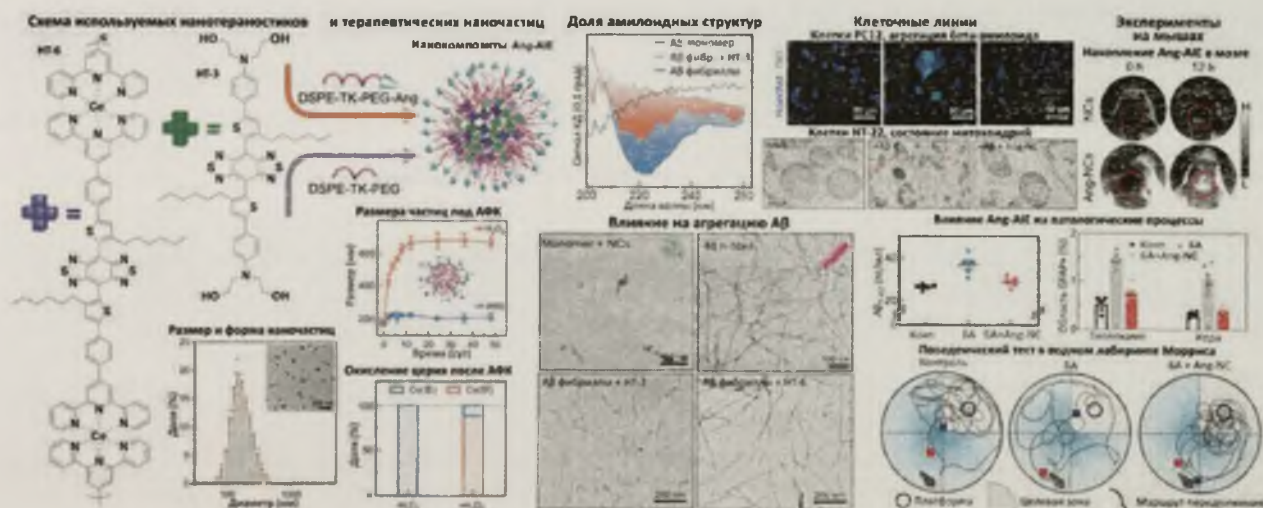
**Первоисточник:**

Liu, S., Li, D., Yu, T. et al., Transcranial photobiomodulation improves insulin therapy in diabetic microglial reactivity and the brain drainage system, *Communications biology*, № 6, стр. 1239/DOI: 10.1038/s42003-023-05630-3

## Двухкомпонентные наночастицы для терапии болезни Альцгеймера

**Ключевые слова:** Воспаление; Наночастицы; Амилоидные фибриллы; Активные формы кислорода

Самыми важными патологическими механизмами болезни Альцгеймера (БА) считаются накопление бляшек бета-амилоида (A $\beta$ ) и хроническое aberrантное воспаление. Текущие методы терапии, основанные на применении антител или ингибиторов рецепторов, мало влияют на эти патологические процессы и не решают проблему проникновения лекарств через ГЭБ. Для одновременной терапии отложений A $\beta$  и воспаления ученые предложили комбинацию Ang-AIE из двух нанотераностиков. Один из них (НТ-3) ориентирован на связывание и блокирование агрегации амилоидов. Второй (НТ-6) поддерживает целостность наночастицы: в состав препарата входят атомы церия (III) для инактивации активных форм кислорода (АФК). Сложная органическая структура молекул нанотераностиков обеспечивает возможность отслеживания их транспорта и локализации по флуоресценции. Эксперименты проводились на клеточных линиях PC12, BV2, SH-SY5Y и Neuro-2a, а также на мышах с моделью БА. В работе применялись иммунохимические методы, спектроскопия кругового дихроизма, электронная микроскопия, поведенческие тесты.



Под действием активных форм кислорода (АФК) из комплекса NIR-II контролируемо высвобождались оба нанотераностика. НТ-6 за счет окисления иона церия эффективно утилизировал АФК и подавлял воспаление, реконструируя церебральный окислительно-восстановительный баланс и усиливая терапевтический эффект, одновременно снижая нейротоксичность. Взаимодействие НТ-6 с АФК повышало эффективность высвобождения молекул из наночастиц, усиливая эффект. Посредством мультиконкурентных взаимодействий молекулы НТ-3 подавляли образование и способствовали разрушению фибрилл A $\beta$  силами Ван-дер-Ваальса, водородных связей и п-п-взаимодействий, а также предотвращали реагрегацию. В результате у модельных мышей с БА наблюдались улучшения в плане поведенческих и когнитивных реакций.

Данный прототип может стать примером для разработки новых средств терапии нейродегенеративных заболеваний, однако дополнительного изучения требует система доставки активных компонентов.

**Первоисточник:**

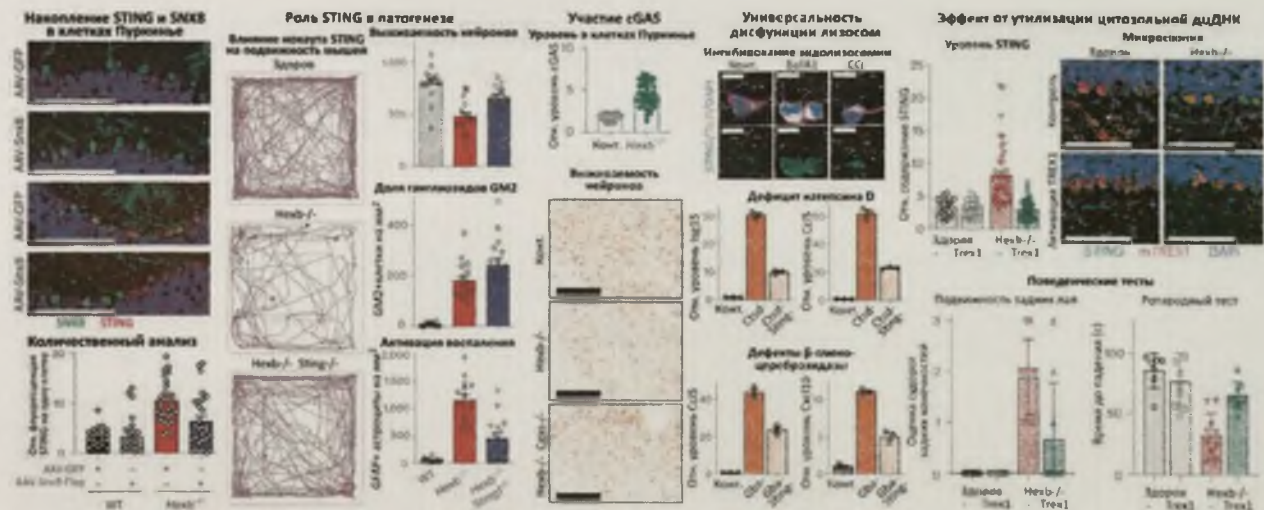
Wang, J., Shangguan, P., Chen, X. et al., A one-two punch targeting reactive oxygen species and fibril for rescuing Alzheimer's disease, Nature Communications, № 15, стр. 705/DOI: 10.1038/s41467-024-44737-x

# Регуляция лизосомальной деградации белков облегчает течение нейродегенеративных заболеваний

**Ключевые слова:** Болезни накопления; Утилизация белков

Для многих нейродегенеративных заболеваний характерны отложения белковых агрегатов в клетках ЦНС, за что их называют «болезнями накопления». Ведется поиск способа активации клеточных механизмов утилизации белков для терапии этих болезней.

Вместо известных подходов, заключающихся в воздействии на шапероны, ученые предложили регулировать белковый аппарат, препятствующий активации лизосом. В качестве мишени была предложена система модуляции ответа на микробную инфекцию cGAS-STING, дисфункция которой характерна для болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и др. Исследования проводили как *in vitro* (на клетках HEK293 и HeLa), так и *in vivo* (на мышах с искусственно нарушенной функцией эндолизосом). Для оценки результатов использовали различные методы окрашивания клеток, в том числе иммунохимический. Мышей тестировали в поведенческих тестах («открытое поле», ротородный тест и др.).



Удалось установить, что сигнальный путь cGAS-STING обладает повышенной активностью во многих «болезнях накопления». Активация может быть следствием аномального накопления cGAS, белковых агрегатов или дцДНК митохондриального происхождения около лизосом, а также генетических мутаций, связанных с «болезнями накопления». Конститутивно активная передача сигналов cGAS-STING блокирует утилизацию белков, вызывая гибель нейронов, более к этому чувствительных. В качестве методов терапии были предложены нокаут генов *CGAS* или *STING*, расщепление нейрональной цитозольной дцДНК ДНКазой и восстановление активности нейрональных лизосом через введение белка *SNX8*. Применение каждого из терапевтических подходов способствовало смягчению симптомов модельных нейродегенеративных заболеваний и значительному снижению числа гибнущих нейронов.

**Обнаруженный механизм может стать важной мишенью для терапии болезней, связанных с неправильным сворачиванием белков или дисфункцией утилизации белковых агрегатов.**

**Первоисточник:**

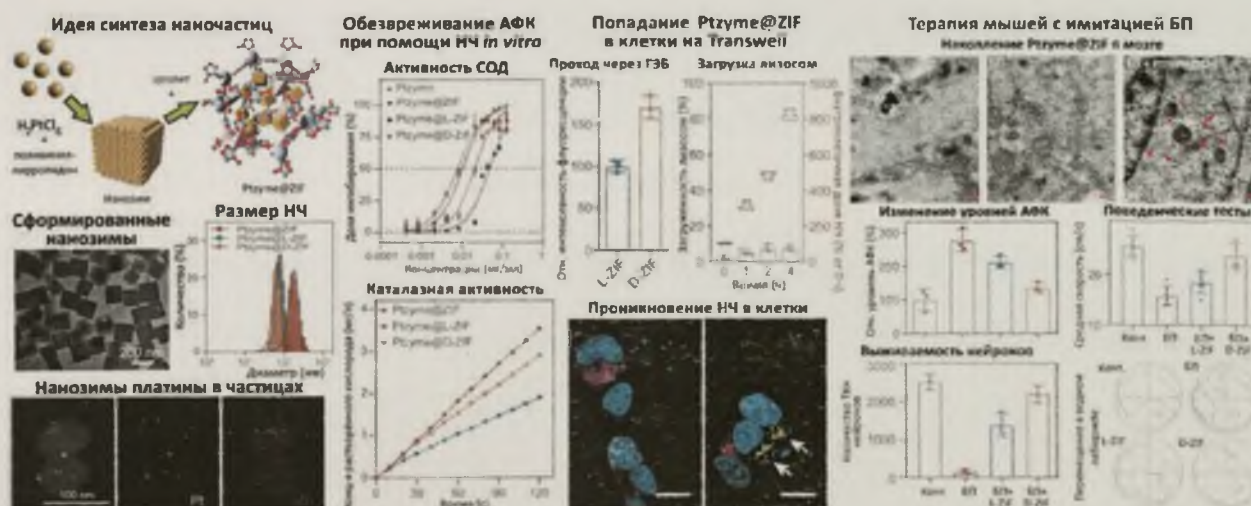
Wang, A., Chen, C., Mei, C. et al., Innate immune sensing of lysosomal dysfunction drives multiple lysosomal storage disorders, *Nature cell biology*/DOI: 10.1038/s41556-023-01339-x

# Металлоорганические антиоксидантные наночастицы для терапии болезни Паркинсона

**Ключевые слова:** Воспаление; Антиоксиданты; Нейродегенерация

Одним из способов борьбы с нейровоспалением, характерным для нейродегенеративных заболеваний, считается применение антиоксидантов. Остается нерешенной задача проведения антиоксидантов через ГЭБ.

Для решения проблемы были предложены металлоорганические наночастицы (НЧ). НЧ синтезировали путем внедрения платиновых нанозимов (Ptzymes) в L- и D-хиральные каркасы имидазолатных цеолитов (Ptzyme@L-ZIF и Ptzyme@D-ZIF) посредством биомиметической минерализации. Параметры НЧ оценивали методами электронной микроскопии и динамического светорассеивания. Эксперименты проводили на системе Transwell, имитирующей ГЭБ, и на модельных мышах (препараты НЧ вводили грызунам в хвостовую вену). Поведение животных оценивали по прохождению водного лабиринта. Накопление НЧ в тканях и уровень активных форм кислорода (АФК) анализировали *post mortem*.



Диаметр полученных наночастиц составил менее 90 нм. Имидазолатный каркас, особенно у Ptzyme@D-ZIF, обеспечивал продление пребывания НЧ в плазме и увеличивал число путей прохождения ГЭБ, включая клатрин- и кавеолин-опосредованный эндоцитоз, за счет чего НЧ активнее накапливались в мозге мышей, чем свободные нанозимы. В то же время в кислой среде, свойственной воспалению, цеолитовая оболочка разрушалась, таргетно высвобождая нанозим, проявляющий активность, подобную супероксиддисмутазе и каталазе, что приводило к нейтрализации разных форм АФК. Анализ транскриптомов показал, что Ptzyme@D-ZIF ингибирует вызванные нейровоспалением апоптоз и ферроптоз в поврежденных нейронах. В результате терапии выживаемость нейронов повышалась, что способствовало снижению степени выраженности поведенческих расстройств и патологических изменений у мышей.

**Полученные наночастицы могут стать полезным инструментом в терапии заболеваний, связанных с окислительным стрессом и aberrantным воспалением.**

**Первоисточник:**

Jiang, W., Li, Q., Zhang, R. et al., Chiral metal-organic frameworks incorporating nanozymes as neuroinflammation inhibitors for managing Parkinson's disease, Nature Communications, № 14, стр. 8137/DOI: 10.1038/s41467-023-43870-3