

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)**

Минздрав России



на 2-261238 от 29.12.2022

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

30.12.2022 № 27-3/1249

На № _____ от _____

Руководителям научных
организаций и образовательных
организаций высшего образования,
подведомственных
Минздраву России (по списку)

Уважаемые коллеги!

Департамент науки и инновационного развития здравоохранения направляет для использования в работе подготовленные федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства информационные дайджесты за октябрь и ноябрь 2022 года.

Приложение на 83 л. в 1 экз.

Директор Департамента

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

СВЕДЕНИЯ О СЕРТИФИКАТЕ ЭП

Сертификат: 01D8A0E3A88D9120000AA5DF00060002
Кому выдан: Коробко Игорь Викторович
Действителен: с 26.07.2022 до 26.07.2023

И.В. Коробко

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

11/2022

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

SARS-COV-2

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
БИОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И
ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ



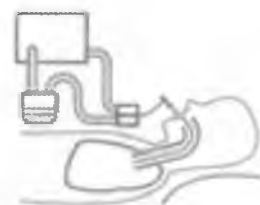
ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	<ul style="list-style-type: none"> • Прогнозирование эффективности проведения неинвазивной вентиляции легких с помощью модели машинного обучения 2
SARS-COV-2	<ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 нарушает эпигенетическую регуляцию путем мимикрирования под гистоны 3
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Ноцицепторы, иннервирующие кишечник, регулируют микробиоту кишечника, способствуя защите тканей 4 • Перепрограммирование эндогенного метаболизма триптофана при ВЗК 5
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Противоопухолевая эффективность и антинуклеазная стабильность антисмысловых олигонуклеотидов в форме гантели 6
	<ul style="list-style-type: none"> • Нановезикулы с олигонуклеотидами вызывают противоопухолевые эффекты в животных моделях глиобластомы 7
	<ul style="list-style-type: none"> • Антисмысловая олигонуклеотидная терапия с использованием коротких β-1,3-глюкановых комплексов 8
ИММУНОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Почему иммунодефицит поражает только одного однояйцевого близнеца 9
МИКРОБИОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Миндальные орешки и здоровье кишечника 10
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Анионные липиды разблокируют поры ионных каналов в семействе пейсмейкеров 11
	<ul style="list-style-type: none"> • Моделирование изменения формы клеточной мембраны 12
	<ul style="list-style-type: none"> • Нейрональные РНК-гранулы - комплексы рибосом, замерших в пре-транслокационном состоянии 13
НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Пандемии ускоряют процесс трансформации личности и психики человека 14
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Доставка в мозг гидрофобного лекарства против болезни Альцгеймера при помощи пептида вируса бешенства 15
	<ul style="list-style-type: none"> • Биомаркеры болезни Паркинсона 16
	<ul style="list-style-type: none"> • Идентифицирована популяция олигодендроцитов, связанная со старением белого вещества мозга 17
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Стресс и ПТСР 18
	<ul style="list-style-type: none"> • Показана роль нейронных кластеров коры головного мозга в формировании памяти о страхе и угрозе 19
	<ul style="list-style-type: none"> • Разработаны сверхгибкие микроэлектроды для длительной регистрации активности нейронов мозга 20
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Иризин - белок, который защищает сосуды от старения 21 • Ядерные поры, сердце, регенерация 22

Прогнозирование эффективности проведения неинвазивной вентиляции легких с помощью модели машинного обучения

Ключевые слова: Прогнозирование; Неинвазивная вентиляция легких; Машинное обучение

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) широко используется при возникновении гипоксии и дыхательной недостаточности у пациентов (когда нет необходимости в эндотрахеальной интубации). В отличие от инвазивной механической вентиляции НИВЛ вызывает меньше осложнений, таких как пневмония или повреждение легких. Однако для части пациентов (от 5 % до 60 %) НИВЛ оказывается неэффективной по разным причинам, включая острую дыхательную недостаточность, застойную сердечную недостаточность или непереносимость НИВЛ.

Специалистами из Университета Фудань (Китай) и Австралийского национального университета была разработана прогностическая модель машинного обучения на основе многоцентровой базы данных eICU-CRD, содержащей обезличенные данные о состоянии здоровья более чем 200 000 пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 - перенесшие экстубацию во время пребывания в отделении интенсивной терапии (за исключением пациентов, умерших в течении 6 часов после начала НИВЛ) и 2 - все остальные пациенты. Проводилось сравнение групп 1 и 2 с целью оценки эффективности применения НИВЛ. Переменные второго порядка были исключены вручную. Для обучения и тестирования работы алгоритма каждая группа делилась в соотношении 7:3 соответственно.



Модель машинного обучения анализировала более 30 клинических и лабораторных показателей, используя алгоритм рекурсивного исключения признаков. Чувствительность и специфичность работы модели при обучении в группах 1 и 2 составили 89 % и 75 % соответственно, а при тестировании — 90 % и 70 % соответственно. Для 26,7 % пациентов группы 1 проведение НИВЛ не дало положительного результата.

Разработанная многопараметрическая модель для индивидуального прогнозирования результатов проведения НИВЛ успешно прошла испытания и продемонстрировала высокую точность предсказания.

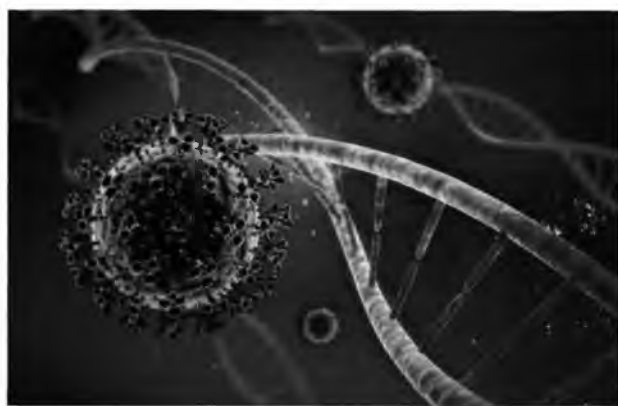
Первоисточник:

Wang H, Zhao QY, Luo JC, Liu K, Yu SJ, Ma JF, Luo MH, Hao GW, Su Y, Zhang YJ, Tu GW, Luo Z., Early prediction of noninvasive ventilation failure after extubation: development and validation of a machine-learning model, BMC Pulmonary Medicine, № 22(1), стр. 304/DOI: 10.1186/s12890-022-02096-7

SARS-CoV-2 нарушает эпигенетическую регуляцию путем мимикрирования под гистоны

Ключевые слова: Эпигенетика; SARS-CoV-2; Orf8

Ярчайшая черта SARS-CoV-2 – способность эффективно подавлять и искажать иммунные реакции хозяина. Однако до сих пор неясно, как именно вирус это делает. В редких случаях белки некоторых вирусов ослабляют противовирусный ответ, имитируя участки гистонов человека. Мишенями такой "белковой мимикрии" чаще всего являются те гистоны, которые содержат посттрансляционные модификации, необходимые для регуляции транскрипции. Недавние исследования продемонстрировали, что SARS-CoV-2 заметно нарушает эпигенетическую регуляцию клетки-хозяина. Однако механизм эпигенетического патогенеза SARS-CoV-2 до сих пор оставался тайной.



Ученые из Пенсильванского университета (США) впервые показали, что SARS-CoV-2 нарушает эпигенетическую регуляцию хозяина, мимикрируя под гистоны. Результатом такого воздействия вируса является нарушение иммунного ответа.

Ключевая детерминанта эпигенетической патогенности SARS-CoV-2 – белок Orf8. Сравнение результатов биоинформатического анализа структур белков SARS-CoV-2 и гистонов человека выявило совпадение между определенными областями белка Orf8

вируса и N-концевым регионом гистона H3 человека. Область H3, соответствующая Orf8, содержит последовательность «ARKS», которая играет важнейшую роль в эпигенетической регуляции.

В экспериментах клетки НЕК трансфицировали Orf8; посттрансляционные модификации гистонов анализировали методом масс-спектрометрии. Оказалось, что в клетках, экспрессирующих Orf8, модификации гистонов, которые способствуют экспрессии генов, подавляются, в то время как модификации, способствующие компактизации хроматина (которая приводит к репрессии транскрипции), увеличиваются.

Удаление у SARS-CoV-2 целого гена *ORF8* или его участка, ответственного за гистонную мимикрию, ослабляло способность вируса нарушать структуру хроматина клетки-хозяина, а также снижало количество копий вирусного генома в клетке-хозяине.

В экспериментах *in vitro* авторы показали, что Orf8 нарушает посттрансляционные модификации гистона H3. Эта работа ясно дает понять, что SARS-CoV-2 обладает четким механизмом воздействия на эпигеном человека. Возможно, именно это свойство вируса лежит в основе таких проявлений патогенеза COVID-19 как тромбозы и постковидный синдром.

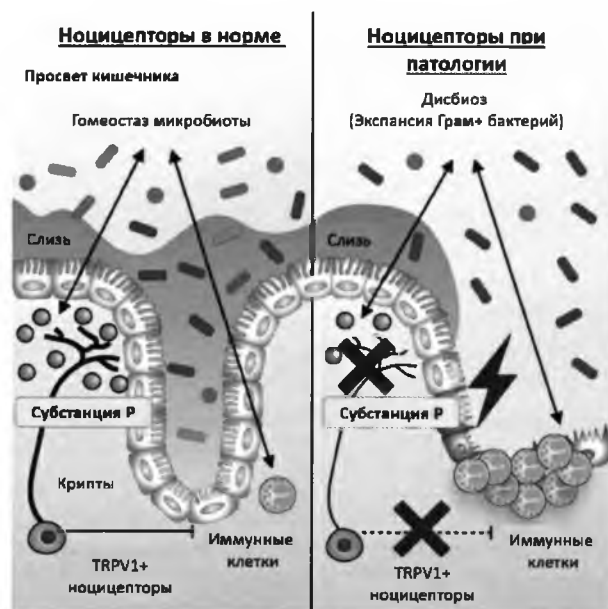
Первоисточник:

Kee J., Thudium S., Renner D.M., et al., SARS-CoV-2 disrupts host epigenetic regulation via histone mimicry, Nature/DOI: 10.1038/s41586-022-05282-z

Ноцицепторы, иннервирующие кишечник, регулируют микробиоту кишечника, способствуя защите тканей

Ключевые слова: Ноцицепторы; Дисбиоз; ВЗК; Субстанция P

Ноцицепторы – это сенсорные нейроны, которые активируются только болевыми раздражителями. Ноцицептивная боль является отличительной чертой многих хронических воспалительных состояний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Однако вопрос о том, могут ли нейроны, чувствительные к боли, вызывать воспаление кишечника, остается открытым.



Ученые из Корнельского университета (США) доказали, что не только дисбиоз может влиять на нейроны кишечника, но и функции нейронов способны изменять состав микробиома. После фармакологической абляции TRPV1⁺ ноцицепторов авторы наблюдали развитие тяжелого воспаления и дефекты тканезащитных процессов репарации у мышей с ВЗК. Нарушение ноцицепции привело к значительным изменениям состава микробиоты кишечника, и в результате у мышей развился дисбактериоз. Моноколонизация мышей-гнотобионтов грамположительными бактериями из рода *Clostridium* обеспечивала защиту кишечника животных от воспаления через ноцицептор-зависимый путь.

Нарушение ноцицепции способствовало снижению уровня субстанции P, а терапевтическая доставка субстанции P в кишечник восстанавливала тканезащитные эффекты, проявляемые TRPV1⁺ ноцицепторами.

В биоптатах кишечника у пациентов с ВЗК наблюдалась дисрегуляция экспрессии генов ноцицепторов.

Полученные результаты подтверждают наличие прочной связи между ноцицепцией, кишечной микробиотой и восстановлением кишечного гомеостаза, а также указывают на то, что дисбиоз может быть не причиной ВЗК, а следствием. Это заставляет усомниться в эффективности использования пробиотиков для терапии ВЗК.

Первоисточник:

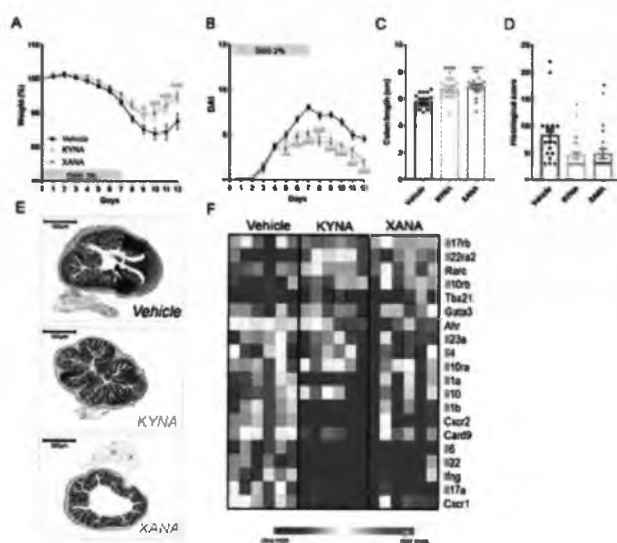
Zhang W., Lyu M., Bessman N.J., et al., Gut-innervating nociceptors regulate the intestinal microbiota to promote tissue protection, Cell/DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.008

Перепрограммирование метаболизма триптофана при ВЗК эндогенного

Ключевые слова: Метаболизм триптофана; Воспалительные заболевания кишечника

Механизмы развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) связаны с дезадаптацией иммунной системы, генетической предрасположенностью и изменениями в кишечной микробиоте. Недавно стало известно о роли метаболизма триптофана (Трп) при ВЗК, но степень его влияния до сих пор не ясна.

Ученые из университета Сорбонны (Франция) охарактеризовали кинурениновый путь (КП) метаболизма Трп на основании результатов оценки метаболома модельных мышей с колитом и пациентов с ВЗК. Количественный метаболомный анализ образцов кала и сыворотки от 15 пациентов с болезнью Крона и от 1069 пациентов с различными ВЗК указал на отрицательную корреляцию между несколькими маркерами активности заболевания, связанными с ксантуреновой (XANA) и кинуреновой (KYNA) кислотами, в то время как для кинуренина (KYNU) и хинолиновой кислоты (QUIN) было отмечено обратное.



В экспериментах на модельных мышах с колитом динамика KYNU и QUIN положительно коррелировала с воспалением и потерей веса, в то время как для XANA и KYNA наблюдалась отрицательная корреляция. Пероральное введение XANA или KYNA приводило к повышению уровня этих метаболитов в сыворотке мышей и индуцировало защитный эффект, на что указывали замедление потери веса, снижение индекса активности заболевания и результаты гистологической оценки. Учеными была также предложена профилактическая стратегия при ВЗК – использование рекомбинантной аминоксидопатаминотрансферазы (AADAT), ответственной за синтез XANA и KYNA, – с

помощью которой удалось защитить мышей от колита. *In vitro* было показано, что XANA и KYNA стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток кишечника (IEC) человека и более быстрое заживление ран, активируя путь AhR. Помимо этого, они способствовали выработке лимфоидными клетками IL-22, который предупреждает возникновение ВЗК, в частности, индуцируя выработку противомикробных пептидов. Также усилилась экспрессия хемокинов (Ccl22, Ccl20), участвующих в рекрутировании Т-клеток, и факторов транскрипции (Nfatc2, Nfactc3), связанных с Т-клетками, в толстой кишке мышей, получавших XANA или KYNA. Это означает, что Т-клетки, играющие решающую роль в развитии ВЗК, могут быть вовлечены в эффекты XANA и KYNA.

Результаты исследования прокладывают дорогу к терапевтическим стратегиям, направленным на манипулирование механизмом эндогенного метаболического пути с помощью AADAT, и могут лечь в основу разработки нового класса препаратов для лечения ВЗК.

Первоисточник:

Michaudel C., Danne C., Agus A. et al., Rewiring the altered tryptophan metabolism as a novel therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases, Gut./DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327337

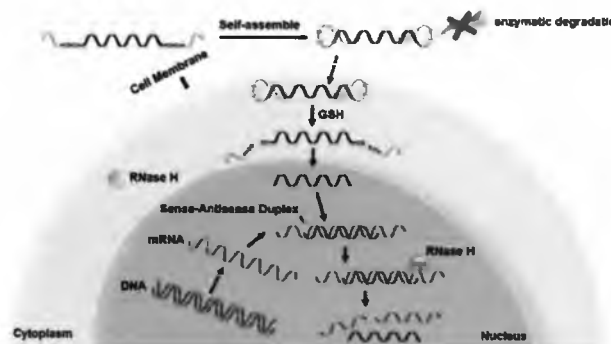
Противоопухолевая эффективность и антинуклеазная стабильность антисмысловых олигонуклеотидов в форме гантели

Ключевые слова: Антисмысловые олигонуклеотиды; Геновая терапия

Фармакотерапия на основе РНК - один из наиболее перспективных и передовых методов лечения опухолей при помощи антисмысловых олигонуклеотидов (ASONs). Гетеродуплексный комплекс ASON-мРНК образуется, когда ASON встраивается в мРНК-мишень комплемента, что приводит к активации фермента РНКазы H или стерическому препятствию связывания рибосомных субъединиц. Это вызывает деградацию комплекса ASON-мРНК и в конечном счете нокдаун целевого белка.

Ученые предложили новое пролекарство на основе ASON, которое имеет форму гантели с чувствительными дисульфидными переключателями ("ASON в форме гантели", DS ASON). Два домена-шпильки на обоих концах нити ДНК-гантели использовались в качестве типичных моделей для анализа структур и функций в ДНК (конформация с гантельным концом может уменьшить деградацию композиций экзонуклеазами и продлить действие олигонуклеотидов).

Дисульфидные связи сохраняли стабильность в процессе кровообращения и при нахождении во внеклеточной среде, но были склонны к быстрому разрушению при воздействии восстановительной среды в результате реакций тиол-дисульфидного обмена.



Таким образом, было установлено, что чувствительный переключатель дисульфидной связи (S-S) в пролекарстве может быть расщеплен в восстановительном микроокружении опухоли. Анализ деградации показал, что ASON в форме гантели (DS-ASON) обладает большей устойчивостью к ферментативному разложению по сравнению с линейным или одноконцевым ASON с петлей.

Нативный ASON продемонстрировал способность диссоциировать через разрыв дисульфидного переключателя, находясь в восстановительном микроокружении опухоли. Кроме того, оптимальный DS-ASON - L2 - показал сильную противоопухолевую активность как *in vitro*, так и *in vivo*.

Ученые представили новый дизайн терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот, отличающийся изменением конформации, которое обеспечивает большую стабильность и биологическую эффективность.

Первоисточник:

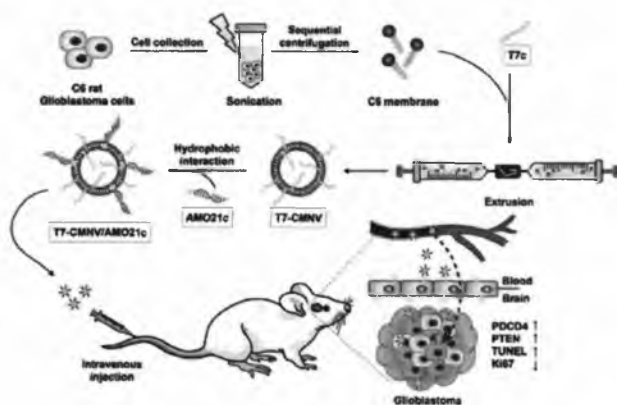
Zhe Zhang, Hongqian Ren, Zuyi Chen, et al., Dumbbell-Shaped Antisense Oligonucleotide Prodrugs Showed Improved Antinuclease Stability and Anticancer Efficacy, *Molecular Pharmaceutics*, № -, стр. -/DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00396>

Нановезикулы с олигонуклеотидами вызывают противоопухолевые эффекты в животных моделях глиобластомы

Ключевые слова: Олигонуклеотиды; Нановезикулы; Глиобластома

Разработке эффективных подходов терапии глиобластомы посвящено немало современных научных работ. К сожалению, используемые в настоящее время клинические варианты лечения этого заболевания - хирургическая резекция либо радио-/химиотерапия - не оказывают значительного позитивного влияния на показатели 5-летней выживаемости. Перспективным направлением исследований в данной области является геновая терапия.

Группа ученых разработала нановезикулы клеточных мембран, имитирующие нацеленные на мозг экзосомы (CMNV), которые ускоряют доставку терапевтических олигонуклеотидов в мозг. Сначала CMNV получили путем экструзии с изолированными фрагментами клеточной мембраны C6. Затем нановезикулы модифицировали связанными с холестерином пептидами T7 в качестве лиганда-мишени путем гидрофобного взаимодействия. Получившееся соединение T7-CMNV находилось в водном растворе и сохраняло размер наночастиц в течение 21 дня.



Эффекты нацеливания и доставки T7-CMNV были оценены в животной модели ортотопической глиобластомы. Анти-миРНК олигонуклеотиды (AMO21c) были модифицированы 2'-О-метил группой и холестерином TEG. Олигонуклеотиды загружали в комплекс T7-CMNV. С помощью оценки биораспределения сравнивали эффективность их доставки. В качестве альтернативных методов доставки использовались: свободные от нановезикул AMO21c; немодифицированные AMO21c, загруженные в CMNV; липофекатамин (реагент для трансфекции нуклеиновых

кислот в клетки) с помещенными внутрь AMO21c. Эксперименты показали, что T7-CMNV доставляли AMO21c в мозг намного эффективнее. В группе T7-CMNVs наблюдалось наиболее заметное снижение уровня микроРНК-21 (miR-21) в ткани глиобластомы, которое привело к усилению регуляции PDCD4 и PTEN, в результате чего размер опухоли головного мозга был ощутимо уменьшен по сравнению с другими контрольными группами.

Результаты исследования показали, что T7-CMNV обладает стабильностью, низкой токсичностью и эффективностью нацеливания. Разработанное соединение может стать основой для разработки олигонуклеотидной терапии опухолей головного мозга.

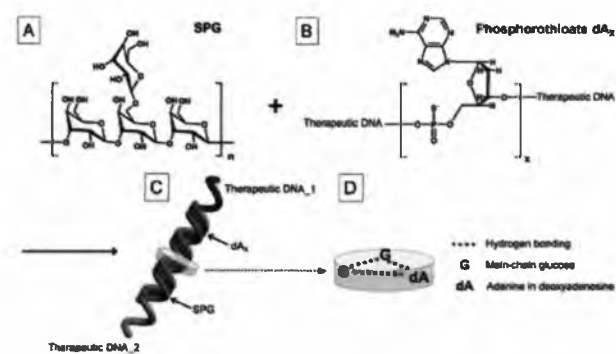
Первоисточник:

Youngki Lee, Minkyung Kim, Junkyu Ha, et al., Brain-targeted exosome-mimetic cell membrane nanovesicles with therapeutic oligonucleotides elicit anti-tumor effects in glioblastoma animal models, *Bioengineering & Translational Medicine*, № e10426, стр. -/DOI: <https://doi.org/10.1002/btm2.10426>

Антисмысловая олигонуклеотидная терапия с использованием коротких β -1,3-глюкановых комплексов

Ключевые слова: Антисмысловые олигонуклеотиды

Терапия антисмысловыми олигонуклеотидами была предложена как “волшебная палочка” для лечения генетических заболеваний, поскольку обещала высокую эффективность без серьезных побочных эффектов. Однако результаты практического применения оказались не такими, как ожидалось, по причине отсутствия соответствующего инструмента доставки. Поскольку МРНК-мишени находятся в цитозоле, вводимые антисмысловые нуклеотиды (AS-ODNs) должны попадать в цитозоль, однако некоторые ферменты разрушают AS-ODNs, а их отрицательный заряд ингибирует поглощение клетками.



массой.

В качестве альтернативного средства доставки AS-ODNs в клетки ученые предложили макромолекулярный комплекс, изготовленный из антисмыслового олигонуклеотида и β -глюкана-шизофиллана (SPG). Этот низкомолекулярный комплекс, в котором может присутствовать только один олигонуклеотид, получил название “квантованный комплекс”. Квантованный комплекс может переносить AS-ODN в цитозоль более эффективно, чем обычные комплексы с большей молекулярной

Были синтезированы олигонуклеотиды, 3' и 5' концы которых содержали AS-K-ras и AS-YB-1 (антисмысловые последовательности для подавления онкогенов K-ras и YB-1). С использованием этих олигонуклеотидов были синтезированы различные комплексы, включающие антисмысловый олигонуклеотид с K-ras и YB-1 как на обоих концах ODN, так и на одном из них. Клетки комплекса с AS-K-ras на 5'-конце и AS-YB-1 на 3'-конце продемонстрировали высокие показатели ингибирования пролиферации раковых клеток, при этом оба концевых комплекса были более эффективны, чем односторонние концевые комплексы. С другой стороны, клетки модельной линии A549 существенно не различались во всех образцах, содержащих оба концевых комплекса. Такие результаты указывают на то, что оба конца, подобно одностороннему концевому комплексу, захватываются через дектин-1 (мембранный белок, распознающий β -1,3-глюканы). Это означает, что два разных антисмысловых олигонуклеотида могут быть поглощены и доставлены дектином-1, что согласуется с результатами вестерн-блоттинга, которые показали возможность одновременного ингибирования обоих белков.

Оба комплекса с различными антисмысловыми последовательностями на обоих концах (q1_KSY, q1_YSK) продемонстрировали лучшую способность замедлять рост раковых клеток в сравнении с комплексом с антисмысловыми последовательностями на одностороннем конце. Результаты также показали, что оба концевых комплекса могут доставлять две антисмысловые последовательности одновременно, демонстрируя синергический эффект.

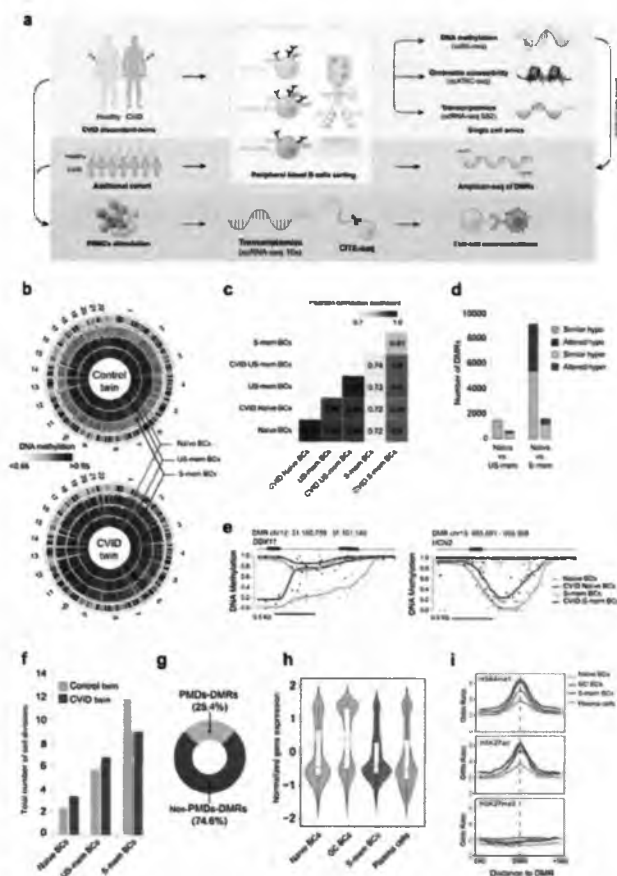
Первоисточник:

Yuki Hata, Kazuki Sumiya, Hiroto Izumi, et.al., Antisense DNA cocktail therapy using short β -1,3-glucan/oligonucleotide complexes, Polymer Journal, № -, стр. -/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41428-022-00720-1>

Почему иммунодефицит поражает только одного однояйцевого близнеца

Ключевые слова: ОВИН; Эпигенетика; Мультиомные технологии; В-клетки памяти

Общий переменный иммунодефицит (ОВИН) - наиболее распространенный симптоматический первичный иммунодефицит, характеризующийся нарушением терминальной дифференцировки В-клеток и дефектным ответом антител. Неполная генетическая пенетрантность и достаточная фенотипическая переменность при ОВИН предполагают участие дополнительных патогенетических механизмов. Монозиготные близнецы, дискордантные по ОВИН, представляют уникальную ценность для изучения роли эпигенетики в развитии этого заболевания.



Испанские ученые провели исследование: образцы крови отбирались у пар однояйцевых близнецов, из которых лишь один страдал ОВИН, а также у более широкой группы больных ОВИН и здоровых лиц. При помощи мультиомных технологий изучения единичных В-клеток пациентов с ОВИН удалось обнаружить широко распространенные гетерогенные изменения метилирования ДНК и доступности хроматина, ограниченные компартментом В-клеток памяти. При этом эпигенетические изменения, связанные с ОВИН, не отражались в транскриптомах стационарных В-клеток памяти, присутствующих в периферической крови и практически идентичных таковым у здоровых людей. Различия проявлялись при активации и отражали изменения, происходящие при переходе от наивных В-клеток к клеткам памяти. За пределами В-клеточного компартмента также были обнаружены дефекты транскрипции, например, несколько дисрегуляционных генов в активированных CD4⁺ Т-клетках пациентов с ОВИН. Изменения, происходящие в других иммунных субпопуляциях, отличных от В-клеток,

вместе со специфическим нарушением регуляции в В-клеточном компартменте (при не прямой активации В-клеток через стимуляцию Т-клеток) представляли собой внешние дефекты В-клеток, которые также могут способствовать отсутствию активации В-клеток у пациентов с ОВИН.

Наряду с заместительной терапией иммуноглобулином эпигенетические препараты также могут быть использованы для лечения иммунных нарушений. Результаты проведенного исследования определяют ряд новых мишеней для лекарств, заслуживающих дальнейшего изучения.

Первоисточник:

Rodriguez-Ubrega, J., Arutyunyan, A., Bonder, M.J. et al., Single-cell Atlas of common variable immunodeficiency shows germinal center-associated epigenetic dysregulation in B-cell responses., Nat Commun, № 13, стр. 1779/DOI: 10.1038/s41467-022-29450-x

Миндальные орешки и здоровье кишечника

Ключевые слова: Кишечник; Микробиота; Миндаль

Микробиом кишечника человека состоит из множества видов бактерий. Они играют важную роль в регуляции пищеварения и оказывают значительное влияние на здоровье носителя, модулируя работу нервной и иммунной систем. Хотя механизмы взаимодействия между микробиотой и человеческим организмом все еще изучаются, литературные данные свидетельствуют о том, что употребление определенных видов пищи может благотворно влиять как на видовое разнообразие кишечной микробиоты, так и на ее биохимический профиль.

Ученые из Королевского колледжа Лондона набрали для исследования 87 здоровых взрослых, которые регулярно перекусывали типичными нездоровыми закусками (шоколад, чипсы и др.) и потребляли малое количество пищевых волокон. Участники были разделены на три группы: в одной группе перекусы были заменены порцией (56 гр) цельного миндаля в день, в другой - порцией (56 гр) молотого миндаля в день, третья (контрольная) группа ела кексы с соответствующей калорийностью. Эксперимент проводился в течение четырех недель.

Исследователи обнаружили, что у тех, кто употреблял миндаль, значительно повышался уровень бутирата по сравнению с теми, кто ел кексы. Бутират - соединение, относящееся к классу короткоцепочечных жирных кислот, которое является основным источником питания для клеток эндотелия толстого кишечника. Эффективное функционирование эндотелиоцитов обеспечивает идеальные условия для размножения комменсальной микрофлоры, снижает проницаемость стенок кишечника и вероятность воспаления.



Между группами не наблюдалось существенной разницы во времени кишечного транзита. Тем не менее, участники, которые потребляли цельный миндаль, имели дополнительные 1,5 опорожнения кишечника в неделю по сравнению с другими группами. Эти результаты показывают, что употребление миндаля также может принести пользу людям, страдающим хроническими запорами.

Результаты исследования показали, что употребление в пищу цельного и молотого миндаля положительно влияет на здоровье кишечника за счет высокого содержания ненасыщенных жирных кислот, клетчатки, калия и других важных питательных веществ.

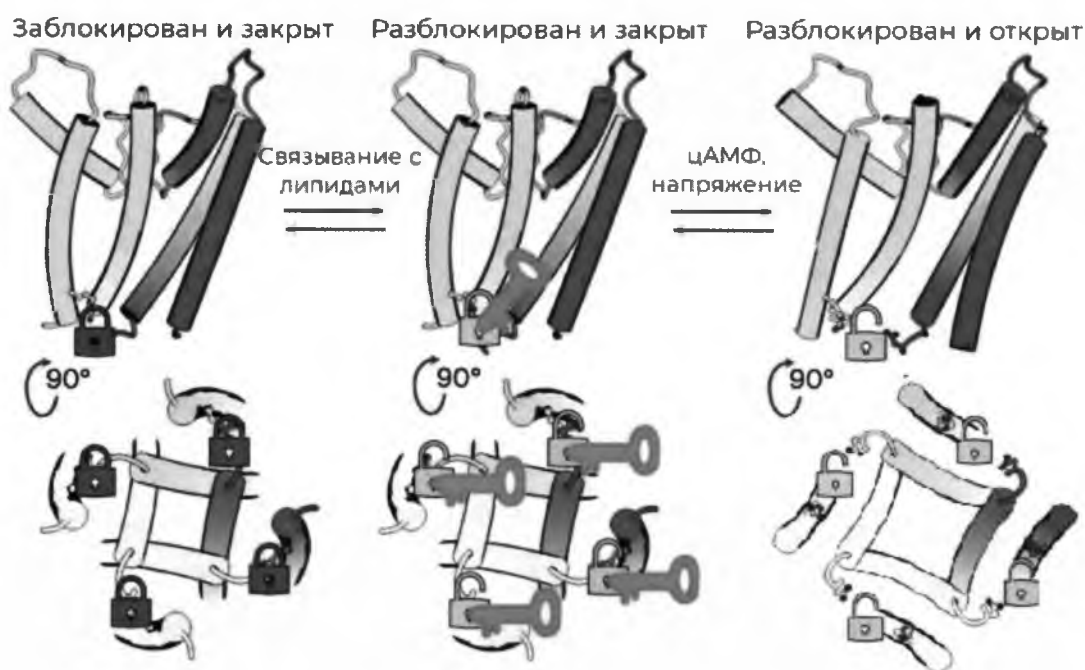
Первоисточник:

Creedon A., Dimidi E., Hung E., et al., The Impact of Almonds and Almond Processing On Gastrointestinal Physiology, Luminal Microbiology and Gastrointestinal Symptoms: a Randomized Controlled Trial and Mastication Study, The American Journal of Clinical Nutrition/DOI: 10.1093/ajcn/nqac265

Анионные липиды разблокируют поры ионных каналов в семействе пейсмейкеров

Ключевые слова: Структурная биология; Ионные каналы; Липидомика

Для поддержания структуры и корректного выполнения своих функций интегральные мембранные белки нуждаются в липидной среде. Таким образом, липиды могут модулировать активность мембранных белков. Международная группа ученых представила молекулярный механизм анионной липидной модуляции отдельных ионных каналов семейства пейсмейкеров, активность которых способствует стимуляции сердца и мозга.



Полученные результаты показали постепенное усиление активности канала SthK одновременно с увеличением электроотрицательности головных групп липидов. Анионные липиды прочно связывались с тетрамером SthK вблизи консервативного солевого мостика. Электростатическая дестабилизация этого солевого мостика, который может существовать только в закрытом состоянии, облегчала открытие каналов в SthK и модулировала активность эукариотических каналов HCN2.

Модуляция типа "липидный ключ" проста, поэтому аналогичная концепция может применяться ко многим мембранным или ассоциированным с мембраной белкам, содержащим солевой мостик, доступный для липидов. С физиологической точки зрения описанный случай иллюстрирует, как мембранный состав различных тканей и клеток с разным метаболическим статусом, а также связанные с болезнью изменения в липидоме могут напрямую изменять активность пейсмейкерных каналов.

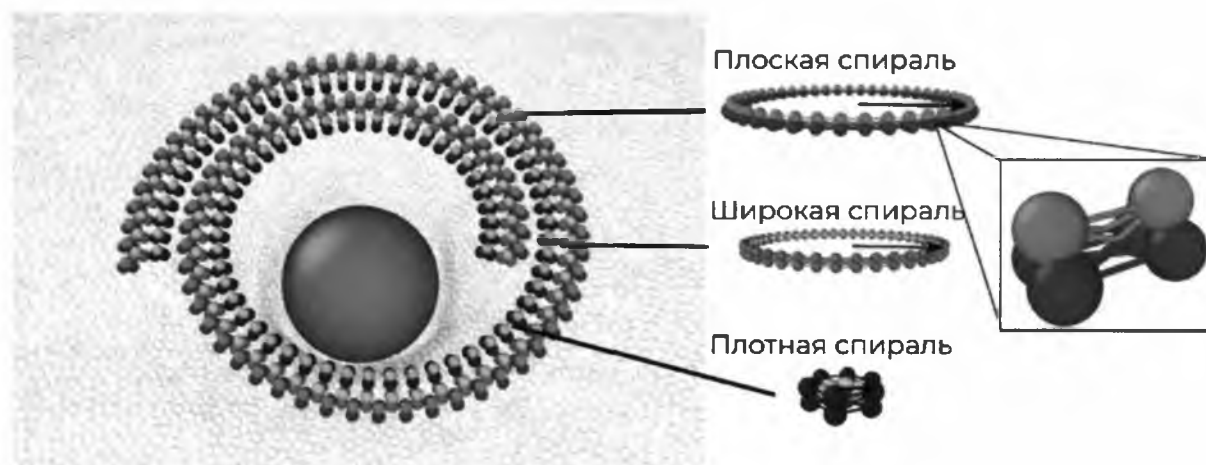
Первоисточник:

Schmidpeter, P.A.M., Wu, D., Rheinberger, J. et al., Anionic lipids unlock the gates of select ion channels in the pacemaker family, *Nat Struct Mol Biol*, № 29, стр. 1092-1100/DOI: 10.1038/s41594-022-00851-2

Моделирование изменения формы клеточной мембраны

Ключевые слова: Молекулярное моделирование; Цитоскелет; Везикулы

Филаменты ESCRT-III представляют собой композитные полимеры цитоскелета, которые могут сжимать и разрезать клеточные мембраны изнутри. Связанные с мембраной филаменты ESCRT-III обладают уникальной способностью разрезать мембрану изнутри, позволяя запускать огромное количество процессов при ремоделировании клеток, включая высвобождение везикул.



Авторы нового исследования представили разработанную модель, в которой полимеры ESCRT-III с различной геометрией и механическими свойствами могут сополимеризоваться и связываться с деформируемой мембраной. Путем моделирования ступенчатой деполимеризации специфических полимеров под действием АТФ ученые идентифицировали механические "режимы", при которых изменения в составе филаментов запускают соответствующий переход мембраны из плоского состояния в изогнутое, а затем в форму канальца, который в конечном итоге разрывается, высвобождая везикулу. Также авторы охарактеризовали, как место и кинетика потери полимера влияют на степень деформации мембраны и эффективность ее разрыва.

С помощью новой компьютерной модели стало доступным изучение физических механизмов образования везикул, обусловленных поэтапной сборкой и разборкой множества эластичных филаментов.

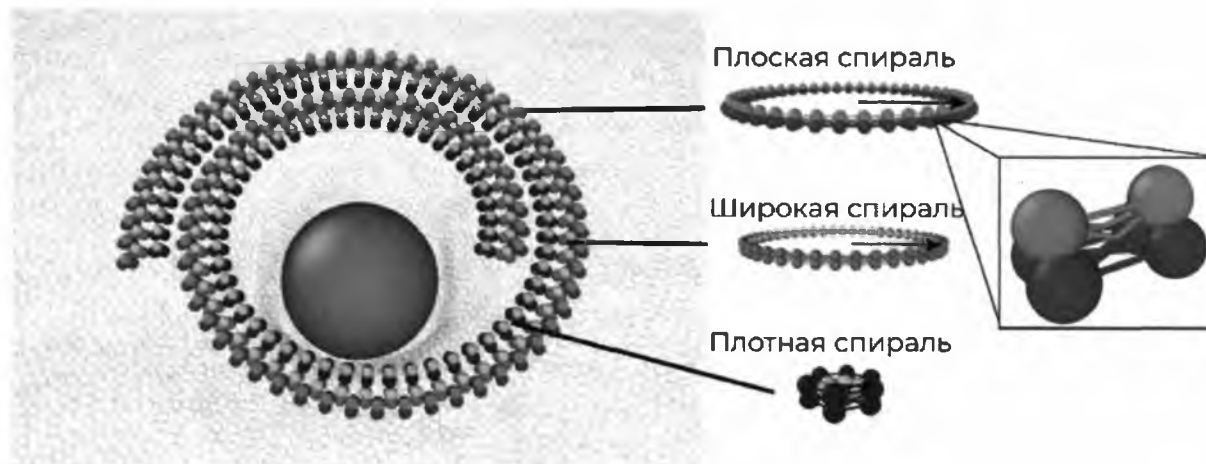
Первоисточник:

Xiuyun Jiang et.al., Modelling membrane reshaping by staged polymerization of ESCRT-III filaments, PLoS Comput Biol, № 18(10): e1010586/DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010586

Моделирование изменения формы клеточной мембраны

Ключевые слова: Молекулярное моделирование; Цитоскелет; Везикулы

Филаменты ESCRT-III представляют собой композитные полимеры цитоскелета, которые могут сжимать и разрезать клеточные мембраны изнутри. Связанные с мембраной филаменты ESCRT-III обладают уникальной способностью разрезать мембрану изнутри, позволяя запускать огромное количество процессов при ремоделировании клеток, включая высвобождение везикул.



Авторы нового исследования представили разработанную модель, в которой полимеры ESCRT-III с различной геометрией и механическими свойствами могут сополимеризоваться и связываться с деформируемой мембраной. Путем моделирования ступенчатой деполимеризации специфических полимеров под действием АТФ ученые идентифицировали механические "режимы", при которых изменения в составе филаментов запускают соответствующий переход мембраны из плоского состояния в изогнутое, а затем в форму канальца, который в конечном итоге разрывается, высвобождая везикулу. Также авторы охарактеризовали, как место и кинетика потери полимера влияют на степень деформации мембраны и эффективность ее разрыва.

С помощью новой компьютерной модели стало доступным изучение физических механизмов образования везикул, обусловленных поэтапной сборкой и разборкой множества эластичных филаментов.

Первоисточник:

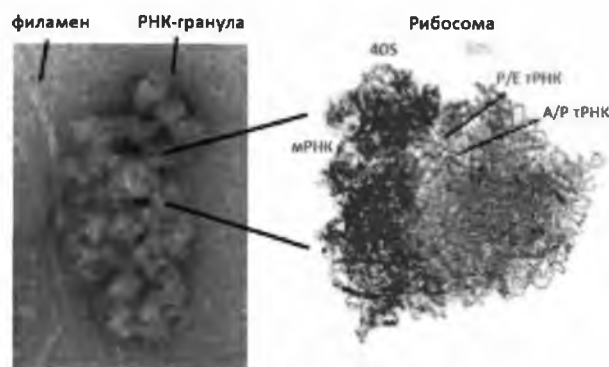
Xiuyun Jiang et.al., Modelling membrane reshaping by staged polymerization of ESCRT-III filaments, PLoS Comput Biol, № 18(10): e1010586/DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010586

Нейрональные РНК-гранулы - комплексы рибосом, замерших в пре-транслокационном состоянии

Ключевые слова: Трансляция; Синаптическая пластичность; Рибосома

Поляризованная морфология нервной клетки обеспечивает множество нейрональных процессов, включая направленный транспорт специфичных мРНК в аксоны и дендриты с их последующей трансляцией. мРНК в комплексе с рибосомами и РНК-связывающими белками образуют РНК-гранулы, которые целенаправленно транспортируются в отростки нейрона для локальной трансляции необходимых белков. Известно, что локализованный синтез белка в нейронах необходим для формирования долговременной памяти, синаптической пластичности и нейродегенерации.

Используя протеомный анализ и электронную микроскопию, группа ученых проанализировала структуру и состав нейрональных РНК-гранул в мозге крысы и клетках нейробластомы человека. Было обнаружено, что РНК-гранулы ассоциированы с элементами цитоскелета (микротрубочками и микрофиламентами) и РНК-связывающим белком Caprin-1, участвующим в транспорте мРНК в клетке.



Еще одним белковым компонентом нейрональных РНК-гранул является белок G3BP2. С помощью кросс-сшивающих реагентов было определено место связывания G3BP2 с 40S субъединицей рибосомы в районе сайта связывания фактора инициации трансляции eIF3d. Это означает, что данный белок может влиять на специфичность трансляции мРНК. Методом криоэлектронной микроскопии удалось установить, что основной составляющей нейрональных РНК-гранул являются 80S рибосомы, связанные с мРНК

в поли-рибосомные комплексы, в пре-транслокационном состоянии, когда тРНК находятся в переходных А/Р и Р/Е положениях. Кроме того, был обнаружен новый тип движения субъединиц рибосомы в составе нейрональных РНК-гранул, отличающийся от перемещений, происходящих в рибосоме при активной трансляции.

Результаты исследования показали, что нейрональные РНК-гранулы содержат поли-рибосомы, которые синтезируют белок минуя стадию инициации, ограничивающую скорость трансляции. Эти данные способствуют лучшему пониманию молекулярных механизмов локализованного синтеза белка в нейронах, необходимого для синаптической пластичности и формирования долговременной памяти.

Первоисточник:

Kalle Kipper, Abbas Mansour, Arto Pulk, Neuronal RNA granules are ribosome complexes stalled at the pre-translocation state, Journal of Molecular Biology, № 434(20)/DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167801

Пандемии ускоряют процесс трансформации личности и психики человека

Ключевые слова: Сознание; Пандемия; Психическое здоровье

Исследовательская группа медицинского Университета штата Флорида подтвердила, что пандемия COVID-19 спровоцировала изменения в структуре личности взрослого населения США, особенно у молодых его представителей.



В исследовании "Understanding Study" приняли участие 7 109 человек. Для анализа использовалась оценка черт личности участников в соответствии со шкалами модели "Большой пятерки" (нейротизм, экстраверсия, открытость, согласие и добросовестность). Сравнивались результаты анализа за три периода: до пандемии (май 2014 - февраль 2020), в начале пандемии (март - декабрь 2020) и в конце пандемии (2021-2022).

Наблюдались относительно небольшие изменения между показателями периодов до пандемии и в начале пандемии (было зафиксировано лишь небольшое снижение нейротизма), чего нельзя сказать о результатах сравнения данных допандемийного периода с данными 2021-2022 годов, которые показали снижение экстраверсии, открытости и добросовестности. Изменения составили около одной десятой стандартного отклонения - это эквивалентно примерно одному десятилетию нормативного изменения личности.

Авторам удалось установить, что после пережитой пандемии молодые люди стали более угрюмыми, более склонными к стрессу, менее сговорчивыми и доверчивыми, а также менее сдержанными и ответственными. Такие результаты говорят том, что глобальные потрясения, такие как пандемия, ускоряют процесс изменений и трансформации личности, психики, сознания человека.

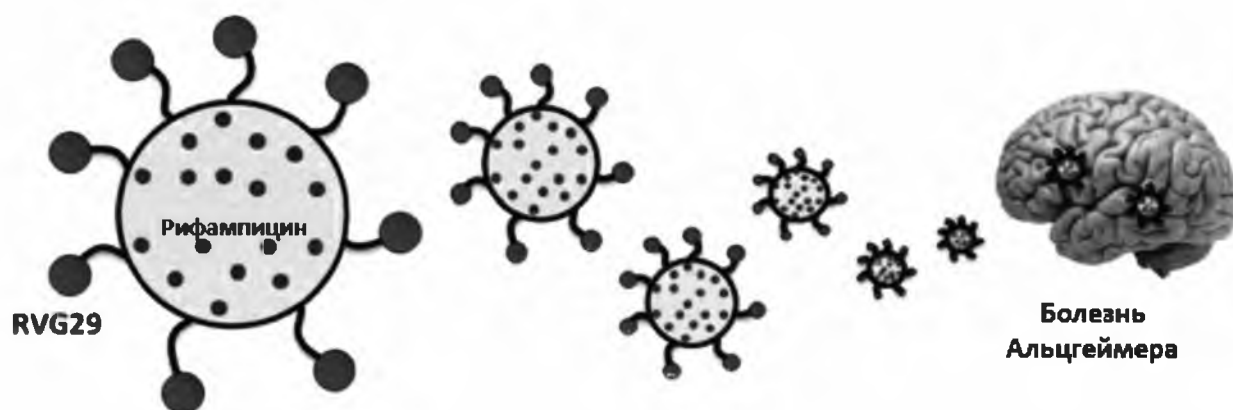
Первоисточник:

Angelina R. Sutin, Yannick Stephan, Differential personality change earlier and later in the coronavirus pandemic in a longitudinal sample of adults in the United States, Plos/DOI: 10.1371/journal.pone.0274542

Доставка в мозг гидрофобного лекарства против болезни Альцгеймера при помощи пептида вируса бешенства

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера; Наночастицы; Гидрофобное действующее вещество; Вирус бешенства; RVG29

Эффективных препаратов для лечения болезни Альцгеймера (БА) в настоящее время не существует. Главной проблемой при их разработке является доставка лекарства через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Рифампицин (RIF) является антибиотиком широкого спектра действия с подтвержденным терапевтическим потенциалом для лечения БА: препарат обладает анти- β -амилоидным, противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротекторным действием. Однако применение RIF в терапии БА также ограничено – из-за его сильной гидрофобности, высокой токсичности, короткого периода полувыведения и низкой биодоступности.



Ученые из Цзинаньского университета (Китай) разработали кандидатный лекарственный препарат против БА, который способен эффективно проникать через ГЭБ. Основа препарата – наночастицы из полилактида кислоты, содержащие гадолиний (контрастный агент); действующее вещество – RIF. Поверхность наночастиц модифицирована пептидом RVG-29, что увеличивает их биодоступность. RVG29 представляет собой пептид из 29 аминокислот, полученный из гликопротеина вируса бешенства. Этот пептид взаимодействует с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, поэтому он был использован авторами для транспортировки лекарственных наночастиц через ГЭБ. В экспериментах *in vitro* было показано, что препарат не обладает цитотоксичностью. Флуоресцентная визуализация *in vivo* показала, что RVG29 в составе наночастиц значительно повышает эффективность проникновения RIF в головной мозг за счет усиления поглощения наночастиц нервными клетками. Введение модельным мышам с БА лекарственных наночастиц с RVG29 улучшало их способность к обучению и память. Иммунофлуоресцентное исследование мозга животных показало, что препарат снижает отложение β -амилоида в гиппокампе и коре головного мозга мышей. Также было отмечено уменьшение некроза нейронов при БА.

Авторы предложили новый метод доставки гидрофобных токсичных лекарственных молекул с низкой биодоступностью через ГЭБ. Природные свойства пептида гликопротеина вируса бешенства RVG29 могут быть использованы для доставки и повышения биодоступности лекарственных препаратов против БА и других заболеваний мозга.

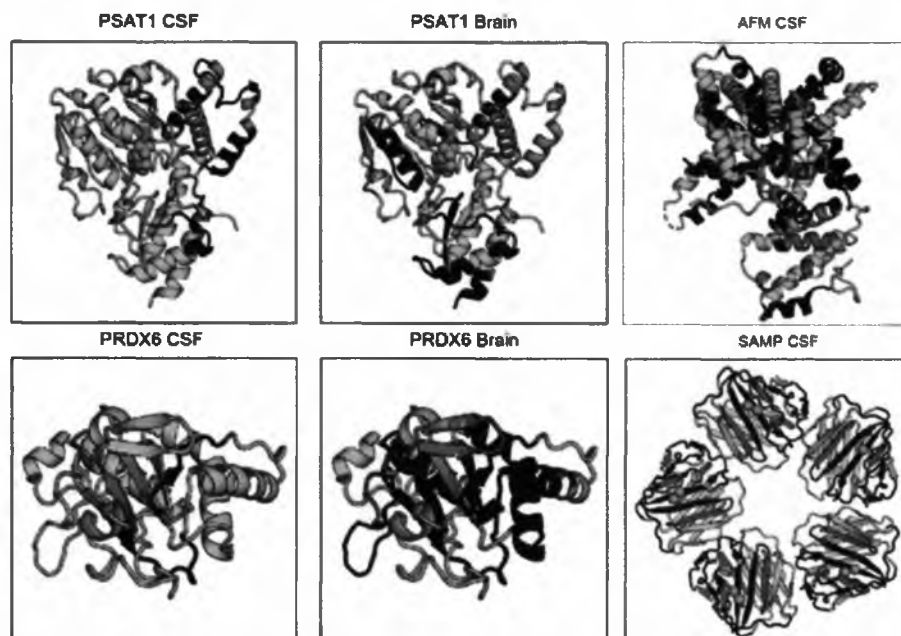
Первоисточник:

Zhou R., Zhu L., Zeng Z. et al., Targeted brain delivery of RVG29-modified rifampicin-loaded nanoparticles for Alzheimer's disease treatment and diagnosis, *Bioeng Transl Med* ./DOI: DOI: 10.1002/btm2.10395

Биомаркеры болезни Паркинсона

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона; Биомаркеры; Протеомика

Болезнь Паркинсона (БП) является распространенным нейродегенеративным заболеванием, для точной диагностики которого необходимо определить специфичные биомаркеры. Поскольку изменение в структуре белка может вызвать нарушения его функций, путем анализа структурных вариантов возможно обнаружить отклонения от нормы, которые позволят различать здоровых и больных людей.



Используя ограниченную протеолиз-масс-спектрометрию (LiP-MS), группа ученых идентифицировала 76 структурно измененных белков в спинномозговой жидкости людей с БП. Патологические процессы при БП затрагивают эти белки.

Анализ структуры белков спинномозговой жидкости показал достоверные критерии для определения здоровых участников и пациентов с БП. Диагностика с помощью структурного анализа оказалась эффективнее в отношении характерного белка болезни Паркинсона - α -синуклеина - по сравнению с методом измерения его концентрации.

Также авторы впервые представили анализ индивидуальной изменчивости структурного протеома у здоровых людей, определяющий биофизические особенности переменных белковых областей.

Полученные данные свидетельствуют о том, что глобальный анализ структурного протеома человека будет способствовать обнаружению новых структурных биомаркеров различных заболеваний и позволит выдвигать новые гипотезы о лежащих в основе болезней процессах.

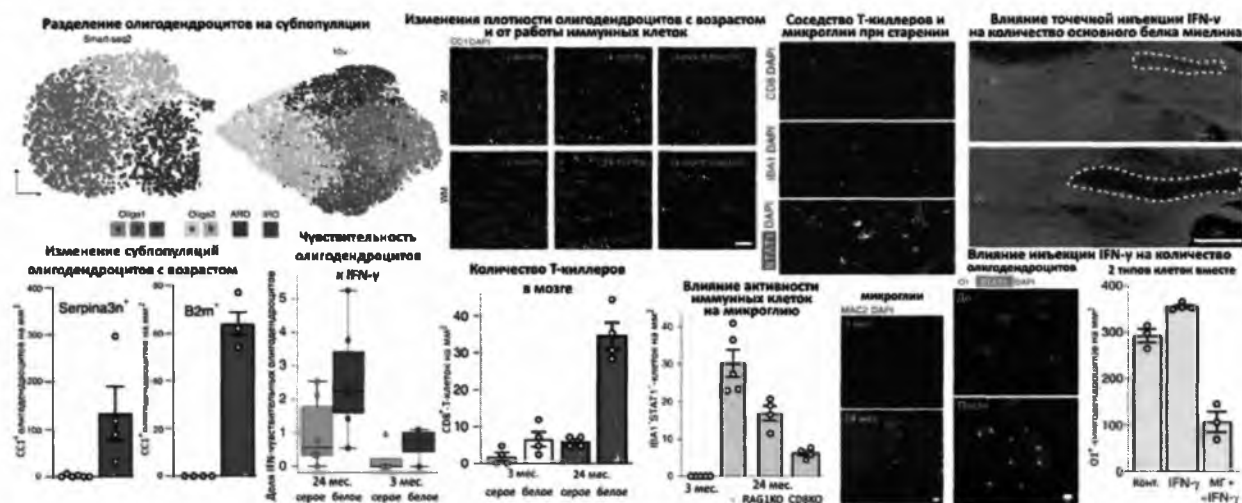
Первоисточник:

Mackmull, MT., Nagel, L., Sesterhenn, F. et al., Global, in situ analysis of the structural proteome in individuals with Parkinson's disease to identify a new class of biomarker, *Nat Struct Mol Biol*, № 29, стр. 978-989/DOI: 10.1038/s41594-022-00837-0

Идентифицирована популяция олигодендроцитов, связанная со старением белого вещества мозга

Ключевые слова: Демиелинизирующие заболевания; Старение; Т-лимфоциты

Снижение объема и ухудшение функции белого вещества считаются маркерами старения мозга. Известно, что очаговая дегенерация миелина и белого вещества связана с повышенным риском инсульта и деменции и способствует снижению когнитивных функций. Однако не совсем ясны основные механизмы, ведущие к патологии белого вещества. Ученые предположили, что функционирование иммунных клеток может приводить к повреждению миелиновых оболочек в мозге. Индуцированную старением глиальную реактивность изучали на линиях мышей Rag1^{-/-} (с дефицитом лимфоцитов) и CD8^{-/-} (с дефицитом Т-киллеров) в сравнении с контрольной группой. Анализ состояния нейронов проводился методами секвенирования РНК отдельных клеток, иммунохимического окрашивания и сортинга клеток.



В результате были идентифицированы субпопуляции олигодендроцитов STAT1⁺/B2M⁺ и Serpina3n⁺/C4b⁺, чувствительные к интерферону (IFN). В стареющем белом веществе их доля увеличивается, а локализуются они вблизи CD8⁺ Т-клеток. Плотность олигодендроцитов в стареющем мозге снижается, в то же время количество CD8⁺ Т-клеток растет, причем только в белом веществе. Воздействие интерферона происходит не только напрямую, но и через клетки микроглии, однако они активируются независимым от работы рецептора микроглии TREM2 путем. Эксперименты показали, что отсутствие функциональных Т-лимфоцитов способствует восстановлению популяции олигодендроцитов и одновременно уменьшению доли IFN-чувствительных клеток, а ингибирование контрольных точек Т-клеток или инъекция IFN-γ - напротив, подавлению реакцию старения.

Хотя точную связь между CD8⁺ Т-клетками, микроглией и олигодендроцитами, а также причины миграции CD8⁺ Т-лимфоцитов именно в белое вещество еще предстоит установить, информация о роли IFN-γ в старении мозга может помочь при разработке терапии старческих когнитивных нарушений.

Первоисточник:

Kaya, T., Mattugini, N., Liu, L. et al., CD8⁺ T cells induce interferon-responsive oligodendrocytes and microglia in white matter aging, *Nature Neuroscience*/DOI: 10.1038/s41593-022-01183-6

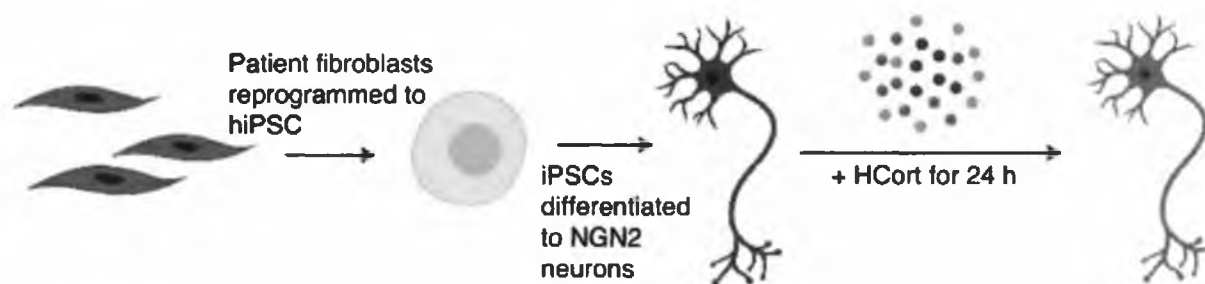
Стресс и ПТСР

Ключевые слова: Тревога; Стресс; ПТСР

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), которое может развиваться в результате тяжелой психологической травмы как у ветеранов войны, так и у гражданских лиц, относится к важным проблемам общественного здравоохранения. По данным Национального центра ПТСР Министерства по делам ветеранов США, около 6 из 100 американцев в какой-то момент своей жизни испытывают тяжелые симптомы ПТСР.

Группа американских ученых провела исследование, в котором впервые для изучения посттравматического стрессового расстройства использовалась модель индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

В исследовании приняли участие 39 ветеранов боевых действий – как здоровых, так и страдающих от ПТСР. Авторы взяли образцы биопсии кожи пациентов, чтобы затем использовать дермальные клетки для перепрограммирования в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), из которых впоследствии получили индуцированные глутаматергические нейроны. Последние обеспечивают проведение возбуждающих сигналов в ЦНС и вовлечены в клинику ПТСР.



Чтобы имитировать последствия, которые вызывает посттравматическое стрессовое расстройство, ученые подвергли индуцированные нейроны воздействию стрессорного гормона гидрокортизона – синтетической версии собственного кортизола организма.

Используя профилирование экспрессии генов и визуализацию, ученые обнаружили, что нейроны людей с посттравматическим стрессовым расстройством гиперчувствительны к этому фармакологическому триггеру. Ученые также смогли определить специфические генные сети, которые по-разному реагировали на воздействие гормонов стресса.

Анализ профиля экспрессии выявил группу генов, особенно активных в нейронах, подверженных посттравматическому стрессу в условиях воздействия гормонов стресса. Полученные результаты могут быть использованы для определения рисков развития ПТСР у людей в зависимости от экспрессионного профиля нейронов.

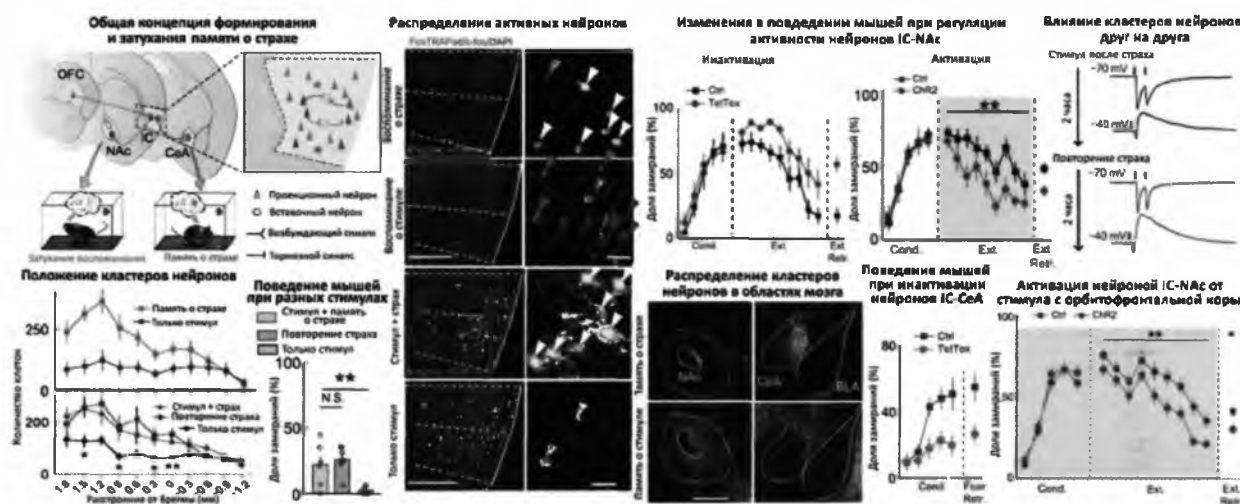
Первоисточник:

Seah C., Breen M., Rusielewicz T., et al., Modeling gene × environment interactions in PTSD using human neurons reveals diagnosis-specific glucocorticoid-induced gene expression, *Nature Neuroscience*/DOI: 10.1038/s41593-022-01161-y

Показана роль нейронных кластеров коры головного мозга в формировании памяти о страхе и угрозе

Ключевые слова: Нейронный кластер; Страх; Память

Воспоминания о страхе обычно формируются при небольшом количестве повторов угрозы, в случае большего числа повторений реакция слабеет. Функционирование нейронных ансамблей, обеспечивающих эту адаптацию, в настоящий момент остается плохо изученным. Передний отдел островковой коры (IC) головного мозга является центром интерцепции, ответственным за эмоции, мотивацию и выполнение когнитивных функций. Ученые выдвинули гипотезу о его роли в модуляции воспоминаний и провели серию экспериментов на самцах мышей с выработкой слухового условного рефлекса страха и последующего его ослабления. Клетки мозга мышей трансфицировали генами флуоресцентных маркеров и белков, обеспечивающих фотостимуляцию и детекцию активности нейронов. Кроме этого, замерялась их электрохимическая активность. Также применялось иммунохимическое окрашивание тканей.



В результате ученым удалось опознать две различные субпопуляции проекционных нейронов, локализованные рядом в островковой коре (IC), нацеленные на центральное миндалевидное тело (CeA) и прилежащее ядро (NAC). Активация нейронов IC-CeA была связана с формированием воспоминания о стрессе и индуцировала условный ответ отвращения у испытавших страх мышей. Нейроны IC-NAC иннервируются межкортикальными входами из орбитофронтальной коры (OFC), ассоциированной с гедонистическим опытом и адаптивным/гибким поведением. IC-NAC обеспечивают угасание и преодоление страха. В эксперименте их активация приводила к возникновению условной реакции предпочтения у мышей с угасшей интенсивностью страха. Также было показано, что нейроны IC-CeA и IC-NAC реципрокно подавляют друг друга через рекрутирование внутрикортикальных локальных тормозных нейронов и таким образом регулируют сохранение воспоминаний о страхе.

Выявление нейронных цепей, участвующих в регуляции воспоминаний об угрозе, может быть полезным при разработке терапии ПТСР и нарушений функционирования памяти.

Первоисточник:

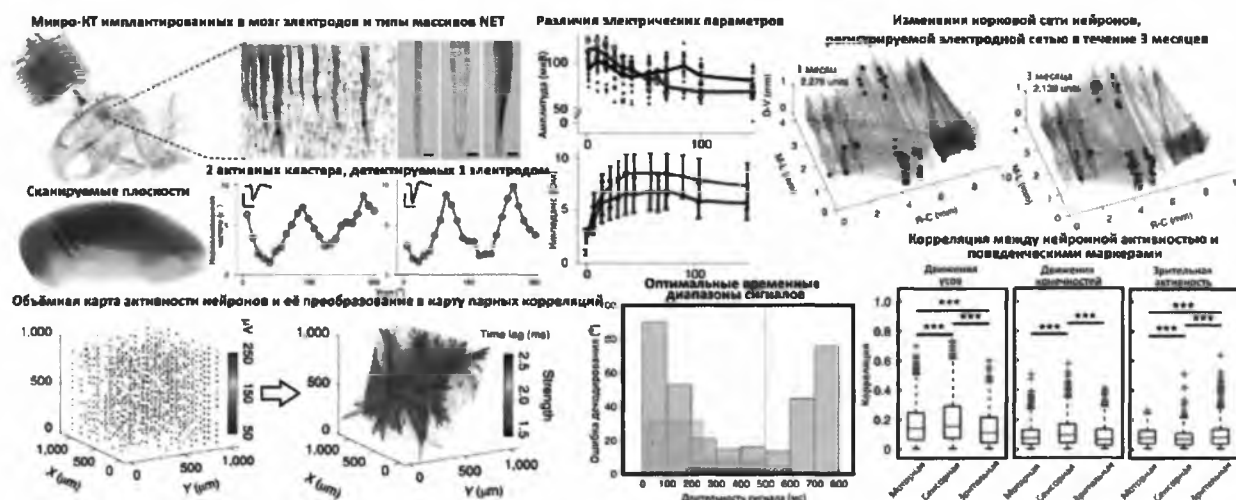
Wang, Q., Zhu, J., Wang, L. et al., Insular cortical circuits as an executive gateway to decipher threat or extinction memory via distinct subcortical pathways, Nature Communications, № 13, стр. 5540/DOI: 10.1038/s41467-022-33241-9

Разработаны сверхгибкие микроэлектроды, регистрирующие активность нейронов мозга

Ключевые слова: Мозг; Нейроны; Гибкие электродные решетки

Совокупная деятельность цепей и ансамблей нейронов обеспечивает когнитивную активность. Их мониторинг с разрешением в миллисекунды в произвольные моменты времени необходим для понимания функционирования мозга, однако современные технологии скрининга не обеспечивают нужной точности.

Инвазивные гибкие электродные решетки могут одновременно регистрировать тысячи отдельных нейронов в мозге *in vivo*. Ученые предложили систему, состоящую из множества сверхгибких зондов на нитевых наноэлектродах, для объемного картирования нейронных сетей в мозге. Данные электроды гибкие, обеспечивают плотность для регистрации активности 100 нейронов и обладают высокой биосовместимостью. Модульная конструкция системы позволяет регулировать объем и/или плотность покрытия. Для оценки эффективности электроды имплантировали мышам, подвергавшимся оптогенетической и визуальной стимуляции.



Электрохимические параметры клеток после имплантации стабилизировались в течение месяца, клетки нормально функционировали в течение 3 месяцев наблюдений после имплантации без случайных изменений нейрональных кластеров. Система электродов успешно различала работу разных зон мозга во время моторной или зрительной активности мыши; она позволяла идентифицировать пространственное расположение нейронов и время их отклика. Применение системы при оптогенетической стимуляции модельных мышей выявляло ожидаемую микроархитектуру нейронов. Также метод позволил оценить парные функциональные связи, на основе которых можно предсказывать более сложные комплексы.

Авторам удалось выявить закономерности в организации потока информации в популяции нейронов. Объемные точечные измерения активности цепей и ансамблей нейронов позволят облегчить изучение крупномасштабных нейронных цепей, исследовать их пластичность и механизмы принятия решений в мозге.

Первоисточник:

Zhao, Z., Zhu, H., Li, X. et al., Ultraflexible electrode arrays for months-long high-density electrophysiological mapping of thousands of neurons in rodents, *Nature Biomedicine* England/DOI: 10.1038/s41551-022-00941-y

Иризин - белок, который защищает сосуды от старения

Ключевые слова: Старение; Экзеркин; Сердечно-сосудистые заболевания

Физические упражнения защищают сердечно-сосудистую систему от старения. Поддержание большого объема мышечной массы усиливает этот позитивный эффект. Известно, что при активных физических нагрузках мышцы вырабатывают особые сигнальные молекулы - экзеркины, которые оказывают ярко выраженный оздоровительный эффект на сердечно-сосудистую и нервную системы, метаболизм и иммунитет. Чем больше мышечной ткани, тем больше объем вырабатываемых экзеркинов. Иризин - это экзеркин, который является трансмембранным белком, кодируемым геном FNDC5. Известно, что концентрация иризина в плазме крови у людей положительно связана с продолжительностью тренировки и отрицательно связана с жесткостью артерий (что является патологическим состоянием).



Ученые из Второго военно-медицинского университета (Китай) установили, что иризин защищает сосуды от старения, и выяснили механизмы этого пути.

В проведенных ими экспериментах было показано, что старые (24 мес) мыши с нокаутом FNDC5 страдают от быстрого старения сосудов, выражающегося в увеличении их жесткости, воспалении и дисфункции эндотелия. Помимо этого, нокаут FNDC5 заметно уменьшал продолжительность жизни животных. Лечение мышей с нокаутом FNDC5 рекомбинантным иризином уменьшало жесткость сосудов и воспаление эндотелия. Восстановление у этих нокаутных мышей функции FNDC5 в мышцах (но не в печени) путем внесения в их ткани аденоассоциированного вируса-вектора с FNDC5 способствовало высвобождению обогащенных иризином внеклеточных везикул в кровотоке в ответ на физическую нагрузку, что также уменьшало жесткость сосудов и восстанавливало функции эндотелия, нарушенные с возрастом.

Авторы выяснили, что иризин активирует систему шаперонов DnaJb3/Hsp40, участвующих в стабилизации белка SIRT6 зависимым от Hsp70 образом, что, по-видимому, лежит в основе механизма ангиопротекторного действия этого экзеркина.

Иризин, вырабатываемый мышцами при физических нагрузках, способствует защите кровеносных сосудов от возрастных патологий и может стать мишенью или основой для терапии сосудистых заболеваний, ассоциированных со старением.

Первоисточник:

Chi C., Fu H., Yong-Hua Li, et al., Exerkine fibronectin type-III domain-containing protein 5/irisin-enriched extracellular vesicles delay vascular ageing by increasing SIRT6 stability, European Heart Journal/DOI: 10.1093/eurheartj/ehac431

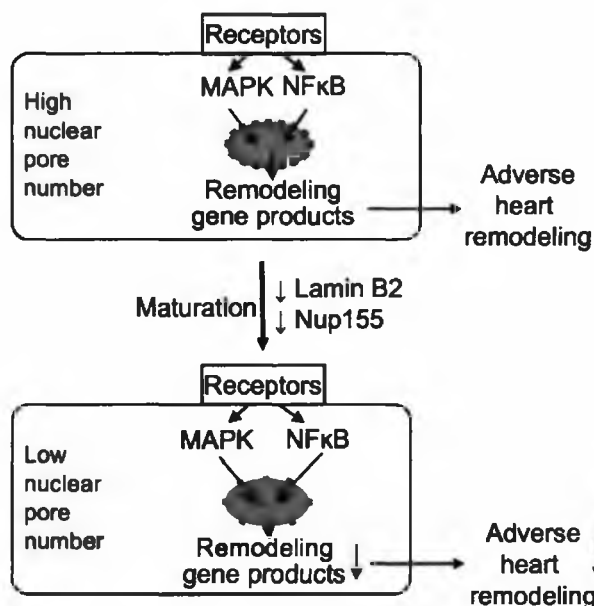
Ядерные поры, сердце, регенерация

Ключевые слова: Кардиомиоциты; Кожа; Ядерные поры

Кожа и многие другие ткани человеческого тела обладают способностью восстанавливаться после повреждений, чего нельзя сказать о миокарде и остальных структурах сердца. Во время эмбрионального и внутриутробного развития клетки сердца вступают в цикл деления-созревания, образуя сердечную мышцу. Однако при дифференцировке они входят в терминальное состояние, которое подразумевает полное отсутствие митотической активности.

Чтобы лучше понять, как и почему клетки сердца изменяются с возрастом, ученые из Университета Питтсбурга изучили свойства ядерных пор (ЯП), регулирующих прохождение молекул в ядро и из него.

Используя микроскопию сверхвысокого разрешения, ученые визуализировали и подсчитали количество ЯП в кардиомиоцитах мыши. Оказалось, что их численность снижается на 63 % в ходе клеточного онтогенеза: в среднем с 1856 в эмбриональных клетках до 1040 в младенческих и 678 во взрослых клетках. Эти результаты удалось подтвердить при помощи электронной микроскопии: было отмечено, что количество ЯП снижается по мере развития кардиомиоцитов.



Блокирование экспрессии *Lamin b2* также приводило к снижению числа ЯП. Кроме этого, у мутантных мышей наблюдалось резкое снижение транспортной активности сигнальных белков к ядру и общего уровня экспрессии генов. Ученые выдвинули предположение о связи возрастного снижения экспрессии *Lamin b2* и уменьшения количества ЯП с падением регенеративной активности терминально дифференцированных кардиомиоцитов. В ответ на стрессорное воздействие (в модели высокого кровяного давления) ядро кардиомиоцита получало сигналы, влияющие на экспрессию генов. Подобные воздействия приводили к структурным изменениям миокарда, которые являются основной причиной сердечной недостаточности.

Исследователи использовали мышиную модель высокого кровяного давления, чтобы понять, как экспрессия генов и количество ядерных пор связаны с процессами ремоделирования архитектуры сердца. Оказалось, что мыши с меньшим количеством ядерных пор обнаруживают слабую модуляцию генных путей, ассоциированных с патологиями сердца.

Первоисточник:

Han L., Mich-Basso J., Li Y., et al., Changes in nuclear pore numbers control nuclear import and stress response of mouse hearts, *Developmental Cell*/DOI: 10.1016/j.devcel.2022.09.017

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

10/2022

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ И
РАЗРАБОТКИ В
МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

ВИРУСОЛОГИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

НОВОСТИ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
БИОМЕДИЦИНЫ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ



IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

- Большие данные в фармацевтическом производстве и их использование для прогнозирования качества выпускаемой продукции 4
- Способ количественной оценки инфильтрации иммунных клеток в опухоли для прогнозирования развития злокачественных новообразований 5
- Поиск предикторов развития тромбоза воротной вены на основе машинного обучения 6
- Модель на основе машинного обучения для определения степени злокачественности менингиом 7
- Алгоритм машинного обучения для классификации письменных жалоб пациентов с целью постановки диагноза 8
- Диагностика остеопороза или остеопении на основе ККТ с применением моделей машинного обучения 9
- Детерминированная прогностическая модель высвобождения действующего вещества из таблетки 10
- Нелинейные закономерности прогрессирования нейродегенеративных заболеваний 11
- Использование ИИ для прогнозирования результатов госпитализации гериатрических пациентов с деменцией 12
- Процесс скрининга лекарств на основе ИИ может ускорить разработку жизненно важных препаратов 13
- Расшифровка транскриптомных профилей носителей коронавируса для разработки лекарств против новых вариантов 14
- Прогнозирование обструктивного апноэ во время сна на основе работы нейронных сетей 15
- ИИ обнаружил зависимый от этнической принадлежности драйвер трансформации клеток при аденокарциноме пищевода 16
- Применение ИИ в эндомикроскопии повышает эффективность обнаружения дисплазии у пациентов с пищеводом Барретта 17
- Создана база данных с картами человеческого мозга, полученными за последнее десятилетие 18
- Прогнозирование развития неврологических заболеваний с помощью алгоритма машинного обучения 19
- Сравнение эффективности терапевтического препарата на основе алгоритма машинного обучения 20
- Модель на основе машинного обучения позволяет обнаруживать микробную контаминацию в клеточной культуре 21

БИОИНФОРМАТИКА

- Идентификация каузальных биомаркеров онкологических заболеваний с помощью байесовских сетей 22
- Интегративный гистологический и геномный анализ ЗНО 23

ВИРУСОЛОГИЯ

- "Мыши-аватары" помогли понять взаимодействие иммунной системы и вируса Эбола 24

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

- Рекуррентные соматические и зародышевые генетические варианты WT1 вызывают нарушение связывания MYB при остром промиелоцитарном лейкозе 25

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

- Первые результаты терапии с применением системы CRISPR для лечения ВИЧ-инфекции 26
- Разнообразные мутационные ландшафты в лимфоцитах человека 27
- Генетическое сходство похожих внешне людей без родственных связей 28
- Разработана терапевтическая стратегия лечения легочного фиброза 29
- Создание комплексной многомерной функциональной карты днРНК при раке легкого с помощью интегративного анализа 30

ИММУНОЛОГИЯ

- SVF-клетки стимулируют дифференцировку ДК и противоопухолевый иммунитет 31
- Установлен метаболический регулом дендритных клеток 32

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- Экзосомы мезенхимальных стволовых клеток как носитель доксорубина 33
- DC-MF каркас, оптимизирующий процесс культивирования Т-лимфоцитов 34

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

- Циркулирующая опухолевая ДНК в плазме крови как предиктор риска метастазирования гормонположительного РМЖ 35
- Клиническое испытание I/IB фазы адаграсиба - нового таргетного препарата для лечения солидных опухолей с мутацией KRAS G12C 36
- Клиническое исследование III фазы нового ингибитора EGFR третьего поколения для лечения рака легкого 37
- Обновленные рекомендации по назначению PARP-ингибиторов пациенткам с РЯ 38
- Цервико-вагинальный эпигенетический тест для скрининга рака эндометрия 39

МИКРОБИОЛОГИЯ

- Составлен атлас микобиомов злокачественных новообразований 40
- Дисбиоз микробиоты кишечника вызывает образование NETs и аневризму брюшной аорты 41

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

- Эвибактин - ингибитор ДНК-гиразы, избирательно воздействующий на *Mycobacterium tuberculosis* 42
- Структуры комплекса TMC-1 пролили свет на механосенсорную передачу звукового сигнала 43
- Катализатор образования дисульфидных связей QSOX1 поддерживает целостность слизистой оболочки толстой кишки 44
- Модификация поверхности наночастиц оксида железа для индукции ферроптоза 45
- Экзосомы мезенхимальных стволовых клеток ингибируют экспрессию белков в клетках колоректальной карциномы 46

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

- Белковый комплекс GSTO1-TNFαIP3/A20 обеспечивает лекарственную устойчивость опухолевых клеток 47

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ**

- NALCN – новая универсальная мишень для терапии пациентов с диссеминированными солидными опухолями 48
- Подавление образования остеолитических поражений при множественной миеломе с помощью CST6 49
- Аутофагия как механизм резистентности к ингибиторам FLT3 при остром миелоидном лейкозе 50
- YES1 – новая мишень для таргетной терапии мелкоклеточного рака легкого 51

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

- Механизмы подавления страха с точки зрения структуры и активности нейронов 52
- Пробиотическая смесь влияет на морфологию и функцию мозга у здоровых людей 53
- Ультрафиолет модифицирует пищевое поведение у мужчин 54
- Транскраниальная нейростимуляция улучшает кратковременную и долгосрочную память 55

**НОВОСТИ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
БИОМЕДИЦИНЫ**

- Роль соматосенсорной иннервации жировой ткани 56

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

- Обнаружен нейрональный фактор Ascl1, обладающий потенциалом перепрограммирования фибробластов в кардиомиоциты 57
- Гликлазид против радиационно индуцированной кардиотоксичности 58

Большие данные в фармацевтическом производстве и их использование для прогнозирования качества выпускаемой продукции

Ключевые слова: Фармацевтическое производство; Действующее вещество; Контроль качества лекарственных препаратов; Big Data

Анализ качества фармацевтической продукции, обязательный для выпуска лекарственных препаратов (ЛП) на фармацевтический рынок, до недавнего времени выполнялся в соответствии с протоколом лабораторного тестирования качества, весьма времязатратного в силу высокой степени документационного регламентирования.



Ученые из Словении проанализировали характеристики нового ЛП при помощи алгоритма машинного обучения. Таблетки с пленочным покрытием, обеспечивающим "немедленное высвобождение", имеют простой состав - вспомогательные вещества и действующее вещество. ЛП получают в результате простого прессования.

Анализируемый набор данных, полученных в результате лабораторных исследований, включал результаты оценки качества сырья, времени прессования таблеток и времени прессования конечного выбранного продукта от 1005 серий (примеси, остаточные растворители и высвобождение лекарственного средства), которые хранились в трех базах данных объемом несколько тысяч строк.

После предварительной обработки данных с помощью аналитических инструментов были проведены техническая валидация, статистическая обработка, а также рассчитан индекс производительности процесса.

Разработка моделей и процедур анализа на основе машинного обучения будет способствовать постепенному отказу от традиционных и трудоемких лабораторных испытаний. Это дает очевидные преимущества для фармпромышленности, поскольку существенно сокращает время и затраты на производство и выпуск лекарственных препаратов на фармацевтический рынок.

Первоисточник:

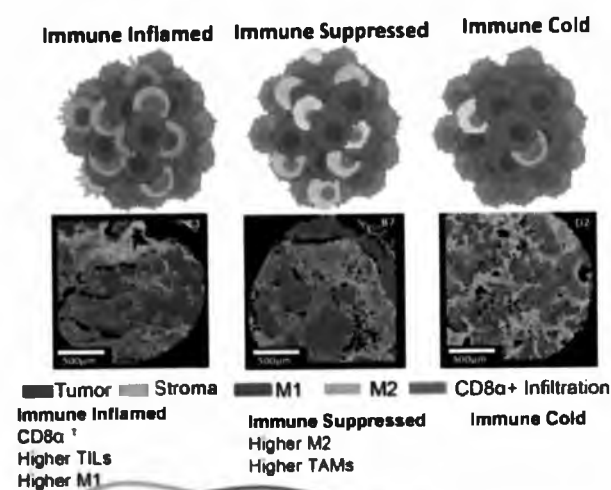
Janja Zagar, Jurij Mihelic, Big data collection in pharmaceutical manufacturing and its use for product quality predictions, Scientific Data, № 9/DOI: 10.6084/m9.figshare.c.5645578.v114

Способ количественной оценки инфильтрации иммунных клеток в опухоли для прогнозирования развития злокачественных новообразований

Ключевые слова: Высокопроизводительный скрининг; Иммунология опухолей; Вычислительные модели

Основной причиной низких показателей эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований в легких является отсутствие понимания молекулярных и клеточных факторов иммунных изменений, вызванных опухолью, а также различий между пациентами на разных стадиях заболевания. Предыдущие подходы к иммунному профилированию полагались на ограниченный набор биомаркеров, позволяющих определить статус иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль у пациентов.

Исследователи из Технологического института Джорджии (США) разработали вычислительный инструмент под названием SpatialVizScore, использующий данные мультиплексной визуализации для количественной оценки паттернов инфильтрации иммунными клетками опухолей в окружающей их микросреде как с разрешением на уровне одной клетки, так и с разрешением на уровне пикселей для идентификации отдельных областей ткани.



Опухоли делятся на два типа. Первый тип - иммунные "холодные" опухоли - характеризуются низкой инфильтрацией иммунных клеток. Иногда к этому типу относятся иммуносупрессивные опухоли, отличающиеся повышенным содержанием иммунных клеток с биомаркерами FoxP3 и CD4⁺. Второй тип - иммунные "горячие" опухоли - с высокой степенью инфильтрации иммунными клетками с биомаркерами GranzymeB, CD45RO и CD3⁺.

Сочетание SpatialVizScore с клиническими данными пациентов, а также мультиомиксное профилирование биопсий могут способствовать дальнейшей валидации этого нового инструмента и его

внедрения в клиническую практику.

Инструмент SpatialVizScore позволяет получить дискретную стратификацию пациентов, необходимую для разработки персонализированной прецизионной иммунотерапии. Этот алгоритм может применяться к различным типам злокачественных новообразований и большим когортам пациентов.

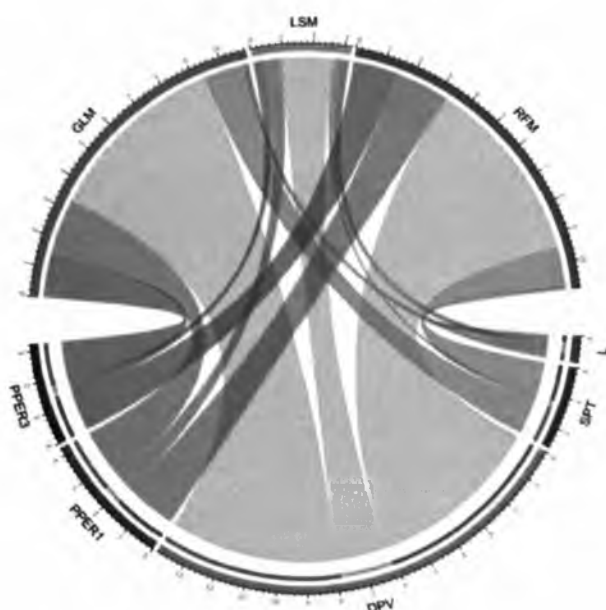
Первоисточник:

Allam, M., Hu, T., Lee, J. et al., Spatially variant immune infiltration scoring in human cancer tissues., npj Precision Oncology, № 6, стр. 60 (2022)/DOI: 10.1038/s41698-022-00305-4

Поиск предикторов развития тромбоза воротной вены на основе машинного обучения

Ключевые слова: Прогнозирование; Тромбоз воротной вены; Машинное обучение

Вероятность осложнения после спленэктомии у пациентов с синдромом портальной гипертензии в виде развития тромбоза воротной вены (ТВВ) составляет от 4,8% до 51,5%. Антикоагулянтная терапия является важным методом профилактики и лечения ТВВ у пациентов после спленэктомии. Однако среди клиницистов существуют разногласия в отношении того, когда назначать антикоагулянтную терапию и всем ли пациентам она требуется. Таким образом, существует необходимость в поиске эффективных диагностических методов для раннего выявления пациентов с высоким риском развития ТВВ после спленэктомии.



В ретроспективное исследование, проведенное специалистами из Университета науки и технологий Хуажонга, были включены 483 пациента с подтвержденным вирусным гепатитом В, перенесших спленэктомию. Участников случайным образом разделили на 2 группы – обучающую и контрольную – в соотношении 7:3 (338 и 145 пациентов, соответственно). Авторы проанализировали результаты обработки данных моделью машинного обучения на основе многомерного пошагового логистического регрессионного анализа, использованного для выбора переменных для построения обобщенной линейной модели (GLM), и метода для эффективного отсеивания значимых переменных (LASSO).

ТВВ был диагностирован в 200 (41,4%) случаях в общей группе, в 135 (39,9%) случаях в обучающей группе и в 65 (44,8%) случаях в контрольной группе. Последующие исследования – ретроспективный поиск специфических изменений в анализах пациентов с ТВВ и проведение межгруппового сравнения значений 31 показателя – подтвердили связь с ТВВ для 14 параметров.

ТВВ был диагностирован в 200 (41,4%) случаях в общей группе, в 135 (39,9%)

При помощи модели машинного обучения авторам удалось установить, что скорость повышения количества тромбоцитов после операции, измеренная на 1 и 3 день (PPER1 и PPER3), может быть наиболее достоверным предиктором развития ТВВ.

Первоисточник:

Li J, Wu QQ, Zhu RH, Lv X, Wang WQ, Wang JL, Liang BY, Huang ZY, Zhang EL., Machine learning predicts portal vein thrombosis after splenectomy in patients with portal hypertension: Comparative analysis of three practical models, World Journal of Gastroenterology, № 28(32), стр. 4681-4697/DOI: 10.3748/wjg.v28.i32.4681

Модель на основе машинного обучения для определения степени злокачественности менингиом

Ключевые слова: Прогнозирование; Менингиома; Машинное обучение

На долю менингиомы приходится более одной трети всех первичных опухолей центральной нервной системы. При этом обычно это заболевание диагностируется случайно. Согласно классификации ВОЗ, менингиомы делятся на доброкачественные опухоли I степени, которые рецидивируют редко, и опухоли II/III степени, которые рецидивируют часто. Сложность заключается в своевременном определении степени менингиомы для проведения терапии.



Сотрудники Столичного медицинского университета Пекина и Бейханского университета провели совместное исследование, в рамках которого была разработана и проверена эффективность модели машинного обучения, нацеленной на классификацию менингиом с точки зрения характера патологии. Применялся метод неконтролируемого кластерного анализа изображений, полученных при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Для исследования были отобраны 60 пациентов с менингиомой I степени и 60 пациентов с менингиомой II/III степени, которым провели МРТ-исследование до операции или противоопухолевого лечения. Для проведения машинного обучения полученные от пациентов снимки были случайным образом разделены на обучающую и тестовую группы в

соотношении 7:3 (84 и 36 пациентов, соответственно). В обучающей группе чувствительность составила 67,65%, специфичность - 88,82%, в тестовой группе - 69,05% и 71,43%, соответственно.

Применение модели машинного обучения для осуществления диагностики по снимкам МРТ пациентов позволит повысить точность определения степени злокачественности менингиомы, что может способствовать последующему своевременному обнаружению рецидивов развития заболевания.

Первоисточник:

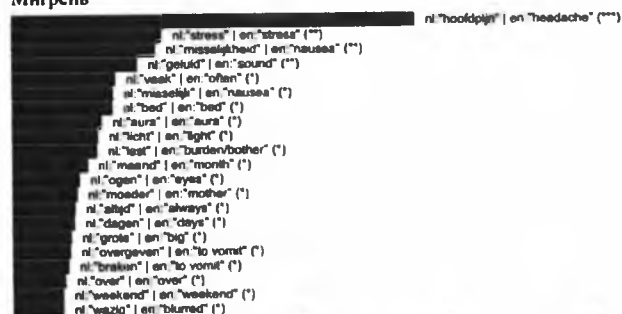
Wang X, Li J, Sun J, Liu W, Cai L, Zhao P, Yang Z, Lv H, Wang Z., A Machine Learning Model Based on Unsupervised Clustering Multihabitat to Predict the Pathological Grading of Meningiomas, BioMed Research International, № 2022, стр. 8955227/DOI: 10.1155/2022/8955227

Алгоритм машинного обучения для классификации письменных жалоб пациентов с целью постановки диагноза

Ключевые слова: Головная боль; Диагностика; Мигрень; Машинное обучение

В настоящее время в соответствии с классификацией Международного общества головной боли (International Headache Society, IHS) выделяют мигрень и кластерную головную боль. Диагностирование типа головной боли проводится врачом на основе интерпретации словесных описаний состояний, полученных от пациентов.

Мигрень



Word cloud for Migraine showing terms like: stress, misselijkheid, geluid, vaak, misselijkheid, bed, aura, licht, vast, maand, ogen, moeder, altijd, dagen, grote, overgeven, braken, over, weekend, vaal.

Кластерная головная боль



Word cloud for Cluster headache showing terms like: oog, pijn, terug, linker, tanden, wenkbrauw, aanvallen, diagnose, heus, buiten, vader, schaduwrijp, hopelijk, november, zitten, normaal, zeer, plots, aanval.

Специалисты из Университетской клиники Гента и Гентского университета (Бельгия) провели клиническое исследование с целью постановки диагноза на основе применения алгоритма машинного обучения. В исследование был включен 121 пациент: 81 пациент с мигренью и 40 пациентов с кластерной головной болью. Пациенты предоставляли сведения о своем самочувствии в электронном виде (тексты-описания), после чего полученная информация использовалась в качестве входных данных для машинного обучения. Был применен метод перекрестной проверки: массив данных разбивали на заранее определенное количество сегментов, которые затем последовательно использовали для обучения и тестирования. При сравнении производительности трех методов для бинарной классификации – простого вероятностного классификатора, основанного на применении теоремы Байеса (NB), метода опорных векторов (SVM) и логистической регрессии (LR) –

наилучшие результаты показали SVM и LR.

Лексический анализ полных текстов позволил разделить наиболее часто употребляемые слова, описывающие мигрень и кластерную головную боль. Лексический анализ настроения пациентов показал, что пациенты с кластерной головной болью были в 85% случаев в отрицательном настроении (34/40) и в 15% случаев в положительном настроении (6/40). При описании мигрени пациенты были в 86% случаев в отрицательном настроении (70/81) и в 14% случаев в положительном настроении (11/81).

Авторам удалось идентифицировать лексические паттерны, позволяющие провести достоверную дифференциальную диагностику между двумя нозологиями. Благодаря этому у клиницистов появятся дополнительные основания для постановки диагноза.

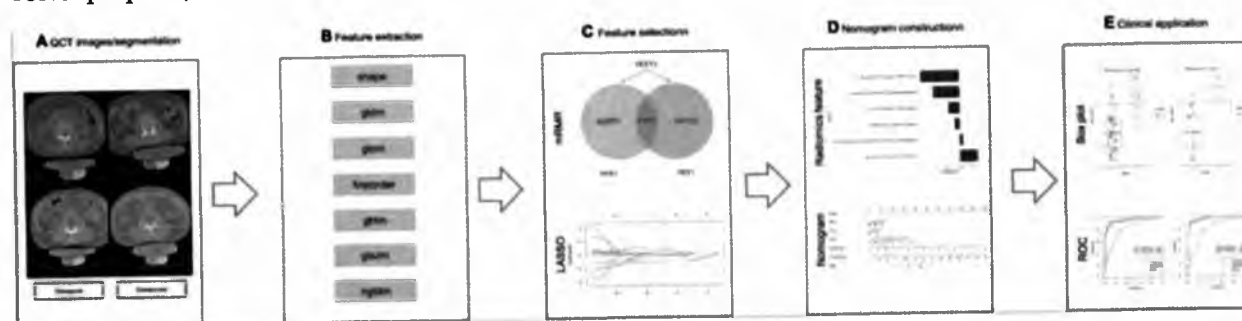
Первоисточник:

Vandenbussche N, Van Hee C, Hoste V, Paemeleire K., Using natural language processing to automatically classify written self-reported narratives by patients with migraine or cluster headache., The Journal of Headache and Pain, № 23(1), стр. 129/DOI: 10.1186/s10194-022-01490-0

Диагностика остеопороза или остеопении на основе ККТ с применением моделей машинного обучения

Ключевые слова: Диагностика; Остеопения; Машинное обучение; Остеопороз

Остеопороз – заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся снижением плотности костной ткани и повышением хрупкости костей. Ранний скрининг и своевременная профилактика эффективно замедляют развитие костной резорбции и снижают риск переломов. Наиболее распространенным методом визуализации заболеваний опорно-двигательного аппарата является количественная компьютерная томография (ККТ).



Специалистами из Центральной больницы Дачжоу и Университета традиционной китайской медицины Чэнду были разработаны модели машинного обучения для анализа снимков ККТ. В ретроспективное исследование было включено 1120 снимков ККТ пациентов, разделенных на 3 группы: остеопороз (Т-критерий $\leq -2,5$), остеопения ($-2,5 < \text{Т-критерий} < -1$) и контрольная группа (Т-критерий ≥ -1). Т-критерий рассчитывался по минеральной плотности костной ткани. Для дальнейшей работы снимки ККТ группы остеопороза и группы остеопении были случайным образом распределены в обучающую (414 снимков) и тестовую (176 снимков) группы (соотношение 7:3).

При создании клинко-рентгенологической модели машинного обучения было первоначально сформировано две независимые модели для определения остеопороза и остеопении на основе рентгенологических характеристик и клинических признаков. Точность постановки диагноза с использованием рентгенологической модели составила 0,96 ($P < 0,05$, доверительный интервал (ДИ) 0,94–0,98) в обучающей группе и 0,96 ($P < 0,05$, ДИ 0,92–1,00) в тестовой группе. Клиническая модель показала точность постановки диагноза 0,81 ($P < 0,05$, ДИ 0,78–0,86) в обучающей группе и 0,79 ($P < 0,05$, ДИ 0,71–0,86) в тестовой группе. Комбинированная модель, сочетающая обработку клинических признаков и рентгенологических характеристик, продемонстрировала точность постановки диагноза 0,96 ($P < 0,05$, ДИ 0,95–0,98) в обучающей группе и 0,96 ($P < 0,05$, ДИ 0,92–1,00) в тестовой группе. Результаты, полученные как в обучающей, так и в тестовой группе, показали, что рентгенологическая модель не уступает комбинированной клинко-рентгенологической модели.

Результаты исследования однозначно указывают на то, что две модели машинного обучения из предложенных могут быть использованы для своевременной диагностики остеопороза и остеопении.

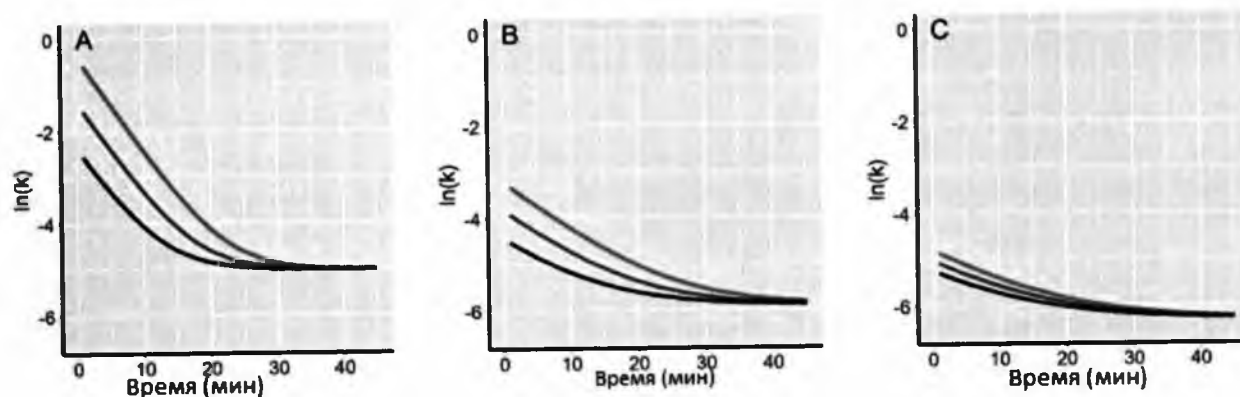
Первоисточник:

Xie Q, Chen Y, Hu Y, Zeng F, Wang P, Xu L, Wu J, Li J, Zhu J, Xiang M, Zeng F, Development and validation of a machine learning-derived radiomics model for diagnosis of osteoporosis and osteopenia using quantitative computed tomography, BMC Medical Imaging, № 22(1), стр. 140/DOI: 10.1186/s12880-022-00868-5

Детерминированная модель высвобождения вещества из таблетки прогностическая действующего

Ключевые слова: Процессно-аналитические технологии; Нейронная сеть; Таблетка; Растворение; Рамановская спектроскопия

Пероральный прием является самой распространенной, предпочтительной и наиболее экономичной формой доставки лекарств. Высвобождение растворенного действующего вещества (ДВ) из готовой лекарственной формы (ГЛФ) является необходимым условием биодоступности препарата.



Международная группа ученых разработала детерминированную механистическую модель высвобождения (ДМ), которая прогнозирует профиль высвобождения *in vitro* активного действующего вещества (ДМВДВ). Эксперимент проводился на нескольких видах матричных таблеток из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), содержащих разное количество ДВ и ГПМЦ и изготовленных с использованием таблеточной машины с различными уровнями давления пресса. Перед проведением теста на растворение были идентифицированы спектры комбинационного рассеяния действующих веществ.

ДМ представляет собой систему дифференциальных уравнений. В обучающий набор данных были включены спектроскопически определенные количества ДВ и ГПМЦ и используемое давление пресса для одной трети таблеток. После этого прогнозировались профили высвобождения оставшихся двух третей таблеток. Сравнение прогнозов ДМВДВ на основе спектров Рамана с прогнозами искусственной нейронной сети (ИНС) показало, что оба метода демонстрируют схожие результаты. Преимущество механистического подхода заключается в том, что он требует меньшего количества обучающих образцов.

Разработанная детерминированная механистическая модель высвобождения способна точно предсказывать профиль высвобождения ДВ, что позволит использовать данный метод для тестирования выпускаемых таблеток в режиме реального времени.

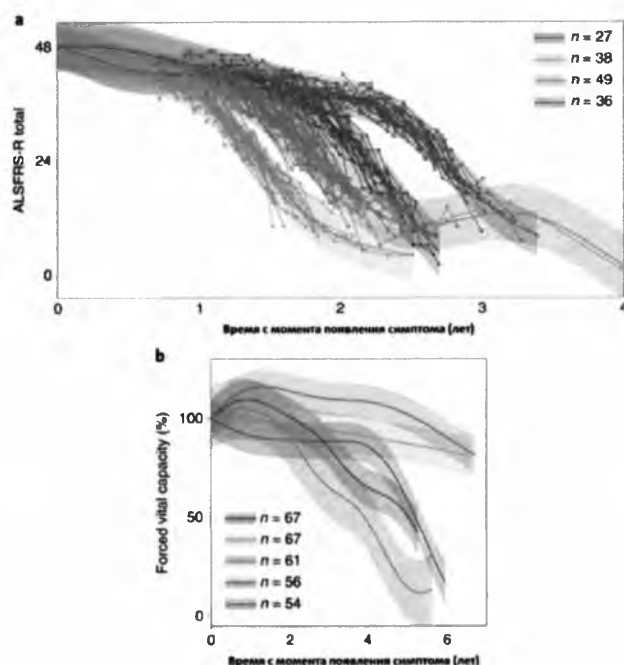
Первоисточник:

Stefan Horkovics-Kovats, Dorián László Galata, Pavol Zlatoš, et al., Raman-based real-time dissolution prediction using a deterministic permeation model, International Journal of Pharmaceutics, № 617/DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121624

Нелинейные закономерности прогрессирования нейродегенеративных заболеваний

Ключевые слова: Трансляционные исследования; Боковой амиотрофический склероз; Вычислительные модели

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это нейродегенеративное заболевание со сложной патофизиологией, приводящее к неоднородному прогрессированию неврологических симптомов. Средняя продолжительность жизни с момента появления симптомов составляет около трех лет, однако некоторые люди живут с этим заболеванием десятилетиями. Долгосрочные функциональные клинические показатели прогрессирования заболевания, такие как обновленная шкала функциональной оценки БАС (ALSFRS-R), могут быть использованы лишь в качестве косвенных инструментов оценки прогноза; кроме того, они основаны на субъективных оценках повседневного функционирования пациентов, что создает сложности при построении моделей прогрессирования БАС.



Для моделирования возможных сочетанных симптомов при развитии нейродегенеративных заболеваний исследователи из Массачусетского технологического института (США) обратились к непараметрическим методам оценки неопределенности. Они использовали два байесовских непараметрических метода: регрессию гауссовского процесса и кластеризацию процесса Дирихле. Была обнаружена сильная нелинейность развития заболевания: в то время как модели прогрессирования согласовались между показателями различных шкал, принадлежность к кластерам не совпадала; например, не у всех людей, имеющих общую модель снижения тонкой моторики, совпадала модель снижения дыхательной функции. Авторам также удалось выявить несколько моделей прогрессирования болезни Альцгеймера и болезни

Паркинсона.

Работа алгоритма количественной оценки прогрессирования БАС осложнена по причине неоднородного начала и характера распространения данного заболевания. Применение нового подхода поможет специалистам в области БАС отойти от популярных инструментов прогнозирования заболевания, основанных на линейных моделях.

Первоисточник:

Ramamoorthy, D., Severson, K., Ghosh, S. et al., Identifying patterns in amyotrophic lateral sclerosis progression from sparse longitudinal data., Nature Computational Science volume 2, pages605–616 (2022), № 2, стр. 605–616 (2022)/DOI: 10.1038/s43588-022-00299-w

Использование ИИ для прогнозирования результатов госпитализации гериатрических пациентов с деменцией

Ключевые слова: Деменция; Объяснимый искусственный интеллект; Когнитивные нарушения

Риск развития различных типов деменции резко возрастает с возрастом. Затраты на медицинское обеспечение пациентов с деменцией существенно увеличивают расходы на здравоохранение. Длительное пребывание больных в медицинских учреждениях и наличие сопутствующих симптомов способствуют росту нагрузки на персонал, обеспечивающий уход. В связи с этим важно понимать определяющие факторы риска при госпитализации, чтобы сократить время пребывания в стационаре, облегчить страдания пациента и свести к минимуму неблагоприятный исход.

Исследователи из Хьюстонского методистского академического института (США) разработали объясняемую модель машинного обучения для прогнозирования течения заболевания у госпитализированных гериатрических пациентов с деменцией. Из хранилища данных историй болезни пациентов медицинского учреждения было получено более 150 клинических и демографических признаков по каждому из 15 678 случаев (всего 8 407 пациентов).

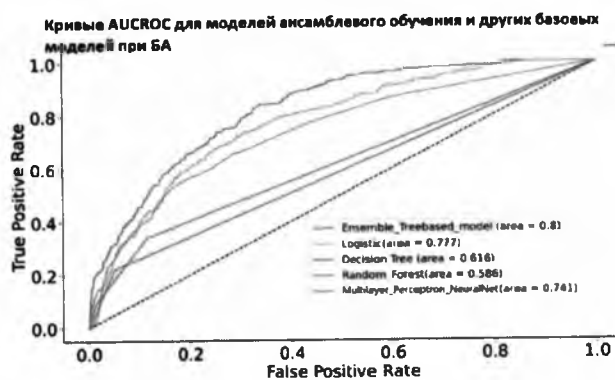
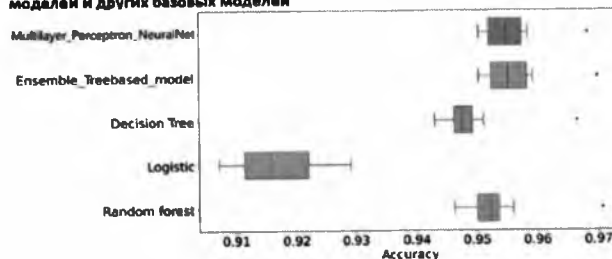


График распределения точности моделирования для ансамблевых обучающих моделей и других базовых моделей



Разработанная модель выявила несколько прогностических факторов, на основе которых можно осуществлять вмешательства для предотвращения рецидива или смягчения его негативных последствий. Модель, основанная на машинном обучении с использованием стекинга, достигла точности предсказания 95,6% и превзошла распространенные методы оценки риска для пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера (4993), сосудистой деменцией (4173), деменцией при болезни Паркинсона (3735) и другими неуточненными видами деменций (2777). Основными факторами риска неблагоприятного исхода, обнаруженными алгоритмом, оказались энцефалопатия, большое количество жалоб при поступлении, наличие пролежней, инфекций мочевыводящих путей, падения в анамнезе, преклонный возраст, наличие анемии.

Знание модифицируемых факторов риска будет способствовать осуществлению ранних вмешательств с целью предотвращения рецидива заболевания, или слишком длительного пребывания в стационаре (более семи дней), или нежелательного исхода для гериатрических пациентов с деменцией.

Первоисточник:

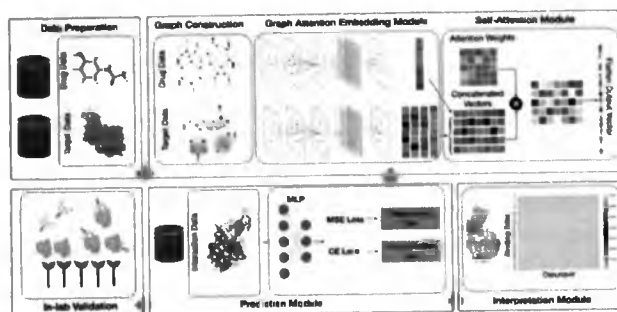
Wang, X., et al., Risk Factors and Machine Learning Model for Predicting Hospitalization Outcomes in Geriatric Patients with Dementia., *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, № 8 (2022), стр. e1235/DOI: 10.1002/trc2.12351

Процесс скрининга лекарств на основе ИИ может ускорить разработку жизненно важных препаратов

Ключевые слова: Разработка препаратов; Глубокое обучение; Взаимодействие лекарства с белком-мишенью

Изучение взаимодействия лекарственного средства с мишенью (DTI) имеет решающее значение для открытия новых препаратов и перепрофилирования уже существующих. Экспериментальная характеристика каждой возможной пары соединение-белок трудно осуществима на практике из-за огромного числа кандидатных химических соединений и мишеней, поэтому возникает необходимость использования алгоритмов машинного обучения для прогнозирования результатов DTI. В последнее время активно развиваются графовые нейронные сети (ГНС), в которых атомы обозначаются в виде узлов, а химические связи - в виде ребер графов.

Исследователи из Университета Центральной Флориды (США) разработали AttentionSiteDTI - модель глубокого обучения, которая учитывает структурные особенности мест связывания малых молекул и белков, отображает их в виде графов и включает в конвейер задачи предсказания DTI.



Предлагаемый подход базируется на тезисе, что структура комплекса лекарство-мишень может быть очень похожа на структуру предложения (естественной речи) и потому каждый белковый карман или препарат аналогичен слову, а каждая пара препарат-мишень - предложению. Такой метод позволяет модели предсказывать, какие участки связывания белка с большей вероятностью свяжутся с данным лигандом.

Как показывают результаты вычислений, разработанная модель не только обладает более высокой по сравнению со многими современными алгоритмами производительностью, но и превосходит их по множеству оценочных показателей. Экспериментальная проверка в лаборатории подтвердила предсказательную способность новой модели в отношении взаимодействия белка Spike (или ACE2) с семью соединениями-кандидатами.

Впервые в истории машинного обучения модель интерпретирует язык сайтов связывания белков, что позволяет разработчикам лекарств определять критические участки белка и их функциональные свойства.

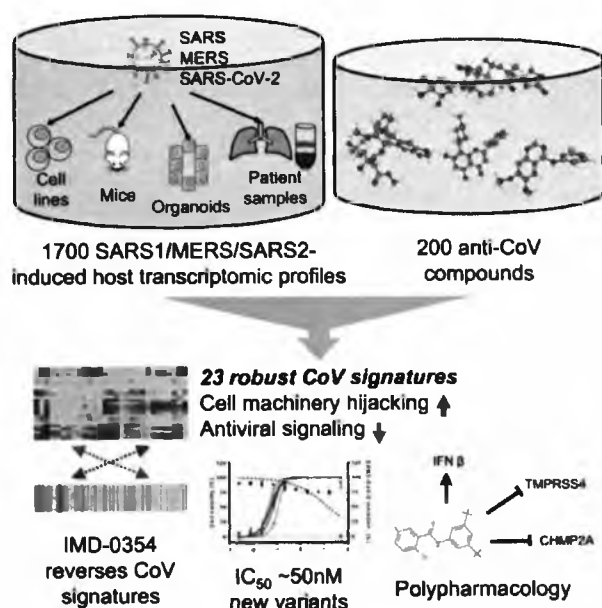
Первоисточник:

Mehdi Yazdani-Jahromi, Niloofar Yousefi, Aida Tayebi et al., AttentionSiteDTI: an interpretable graph-based model for drug-target interaction prediction using NLP sentence-level relation classification, Briefings in Bioinformatics, № 23 (2022)/DOI: 10.1093/bib/bbac272

Расшифровка транскриптомных профилей носителей коронавируса для разработки лекарств против новых вариантов

Ключевые слова: Вирусные инфекции; Транскриптом; SARS-CoV-2

Исследования показали, что разработанные препараты против SARS-CoV-2 имеют схожие программы транскрипции, а вирусные инфекции, как правило, представляют консервативные модули регуляции транскрипции иммунного ответа. Это говорит о распространенности основных молекулярных механизмов реакции организма на действие противовирусных препаратов. Таким образом, терапевтическое средство, направленное только на один путь или ген, может привести лишь к слабому ингибированию. Одна из системных стратегий заключается в предложении лекарств, направленных на изменение экспрессии генов, вызванной заболеванием.



Исследователи из Мичиганского государственного университета (США) разработали вычислительную платформу для отбора сигнатур вирусных заболеваний, имеющих отношение к открытию терапевтических средств против SARS-CoV-2 и его новых вариантов. Центральная идея используемого реверсивного подхода заключается в том, что противовирусные препараты могут подавлять сверхэкспрессированные гены и активировать репрессированные гены независимо от задействованных лекарственных механизмов и биологических систем. Для извлечения достоверных сигнатур, отражающих патогенез коронавирусной инфекции, авторы разработали управляемый данными конвейер с использованием известных транскриптомных профилей, индуцированных противовирусными

соединениями. Для оценки патологической значимости сигнатур коронавирусной инфекции использовали сведения об известных ингибиторах родственных коронавирусов (SARS/MERS/SARS-CoV-2), а для поиска лекарств против новых вариантов - извлеченные сигнатуры. Наилучшие результаты *in vitro* по ингибированию SARS-CoV-2 показало соединение IMD-0354. Сравнение объединенной сигнатуры коронавирусных инфекций и транскриптомных профилей, индуцированных IMD-0354, показало, что соединение активировало гены, связанные с путем интерферона (например, *IFNB1*, *IL1B*, *IL6* и *CXCL8*). В клетках, обработанных IMD-0354, происходило полное ингибирование вирусной инфекции при концентрации менее 0,5 мкМ.

Результаты работы говорят об эффективности системного подхода к нацеливанию на транскриптом хозяина при разработке новых противовирусных препаратов с полифармакологическим эффектом и будут полезны для открытия новых лекарств против коронавирусных инфекций даже с очень ограниченными транскриптомными профилями.

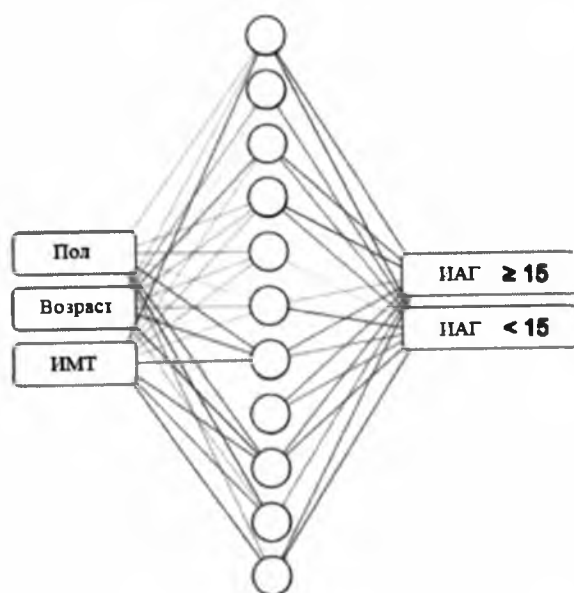
Первоисточник:

Xing, J., et al., Deciphering COVID-19 host transcriptomic complexity and variations for therapeutic discovery against new variants., *iScience*, № 25, стр. 10 (2022)/DOI: 10.1016/j.isci.2022.105068

Прогнозирование обструктивного апноэ во время сна на основе работы нейронных сетей

Ключевые слова: Апноэ; Прогнозирование; Нейронные сети

Обструктивное апноэ во время сна (ОАС) характеризуется повторяющимся сужением или обструкцией верхних дыхательных путей, что приводит к временной остановке дыхания во время сна, а в долгосрочной перспективе - к гиперкапнии и гипоксемии, вызывая нарушение регуляции обмена веществ, эндотелиальную дисфункцию и системные воспалительные реакции. Золотым стандартом диагностического теста на ОАС является лабораторная ночная полисомнография (ПСГ). Однако этот метод является дорогостоящим, требующим постоянного контроля пациента со стороны медицинского персонала.



Специалисты из Тайбэйского медицинского университета (Тайвань) провели ретроспективное обсервационное исследование на основе клинических данных о результатах ПСГ пациентов и скринингового опроса, включающего данные о медикаментозном лечении, хирургическом анамнезе, росте, весе и индексе массы тела (ИМТ).

Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) каждого пациента рассчитывали в соответствии с общим количеством эпизодов апноэ и гипопноэ, деленным на общее время сна. Гипопноэ определяли как снижение вдыхаемого потока воздуха на 30-89% в течение не менее 10 с. Апноэ определяли как снижение более чем на 90% вдыхаемого потока воздуха в течение как минимум 10 с. В соответствии со степенью тяжести ОАС было сформировано 2 группы

участников: с отсутствием ОАС или легкой степенью ОАС (ИАГ<15) и с умеренной или тяжелой степенью ОАС (ИАГ≥15). Всего в исследование было включено 9422 участника (2918 женщин и 6504 мужчин, средний возраст 49,2±14,0 лет), из них 5920 (62,8%) с ИАГ≥15, 3502 (37,2%) - с ИАГ<15.

На основе нейронных сетей, смоделированных с использованием программного обеспечения STATISTICA, была разработана модель для предсказания риска развития ОАС. Для обучения нейронных сетей пациенты были разделены на 2 группы - обучающую и тестовую - в соотношении 8:2. Все пациенты были стратифицированы по возрасту, полу, ИМТ и степени тяжести ОАС. Данные использовались для определения обобщаемости анализов с использованием пятикратной перекрестной проверки.

Результаты исследования подтвердили значимость таких факторов, как возраст, пол и ИМТ для определения степени риска развития ОАС. Такие данные важны для проведения своевременного обследования пациентов из группы высокого риска.

Первоисточник:

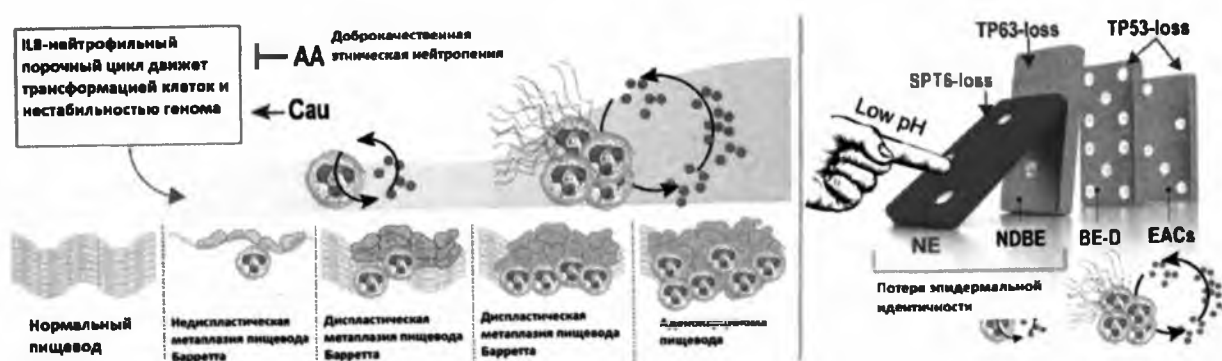
Kuan YC, Hong CT, Chen PC, Liu WT, Chung CC, Logistic regression and artificial neural network-based simple predicting models for obstructive sleep apnea by age, sex, and body mass index, *Mathematical Biosciences and Engineering*, № 19(11), стр. 11409-11421/DOI: 10.1371/journal.pone.0272715

ИИ обнаружил зависимый от этнической принадлежности драйвер трансформации клеток при аденокарциноме пищевода

Ключевые слова: Сетевая транскриптомика; Аденокарцинома пищевода; Метаплазия пищевода Барретта

Аденокарцинома пищевода (АП) – вид злокачественного новообразования (ЗНО) с высокой смертностью (5-летняя выживаемость составляет 5%). Единственным известным предшествующим поражением является метаплазия пищевода Барретта (МБ). До недавнего времени оставалось неясным, почему лишь небольшая часть поражений МБ прогрессирует до АП, равно как и не было данных о том, почему на заболеваемость АП влияют расовые различия (афроамериканцы в 4–5 раз реже болеют АП, чем европеоиды). Исследование транскриптомных сетей – общепринятый подход для терапии большинства видов ЗНО, однако для МБ/АП такой протокол ранее отсутствовал.

В новом исследовании ученые из Медицинской школы Калифорнийского университета (США) использовали искусственный интеллект (ИИ) для определения состояний континуума (тканей, типов клеток, сигнальных путей) в процессе возникновения и прогрессирования заболевания.



Созданная с помощью ИИ первая вычислительная карта неопластической прогрессии в пищеводе, построенная с использованием транскриптомных наборов данных из различных когорт образцов человеческих тканей, позволила выявить фактор расового влияния на развитие АП – CXCL8-нейтрофильное иммунное микроокружение опухоли.

Полученные результаты позволили сделать четыре основных вывода: (1) АП возникает при МБ; (2) нейтрофильное воспаление способствует трансформации клеток; (3) этнический фактор, влияющий на распространенность АП, может быть обусловлен полиморфизмом антигена Даффи / рецептора хемокинов (DARC); (4) АП и аденокарциномы гастроэзофагеального перехода имеют сходные генные сигнатуры и микросреду опухоли.

Авторам удалось, используя нестандартный транскриптомный сетевой подход, охарактеризовать состояние клеточного континуума во время каскада метаплазия→дисплазия→неоплазия в аденокарциномах пищевода и гастроэзофагеального соединения. Результаты вычислений указали на расово обусловленный фактор трансформации клеток во время прогрессии МБ в АП.

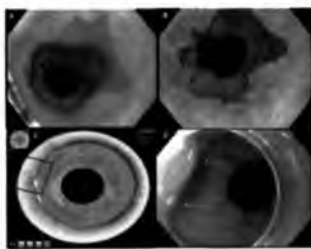
Первоисточник:

Ghosh, P., et al., AI-assisted discovery of an ethnicity-influenced driver of cell transformation in esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinomas., JCI Insight, № (2022)/DOI: 10.1172/jci.insight.161334

Применение ИИ в эндомикроскопии повышает эффективность обнаружения дисплазии у пациентов с пищеводом Барретта

Ключевые слова: Пищевод Барретта; Искусственный интеллект; Эндомикроскопия

Пищевод Барретта (ПБ) - патологическое состояние, которое является предшественником аденокарциномы пищевода. Своевременное обнаружение и локализация дисплазии при ПБ имеют решающее значение для принятия решения о проведении соответствующей терапии. Стандартная практика предполагает процедуру эндоскопии с получением изображений высокого разрешения, помогающих выявить поражения и определить необходимость взятия биопсии. Недостатками такого подхода являются частые ошибки при заборе образцов и невозможность обнаружения аномалии под поверхностным эпителием.



В новом исследовании американскими специалистами (из Еврейского медицинского центра Лонг-Айленда, Института медицинских исследований Файнштейна и Клиники Майо) было проведено рандомизированное перекрестное исследование для оценки эффективности применения ранее предложенного метода объемной лазерной эндомикроскопии (ОЛЭ) с использованием алгоритма искусственного интеллекта под названием «Интеллектуальная сегментация изображения в реальном времени» (IRIS), который был включен в консольную систему ОЛЭ для автоматического определения дисплазии. ОЛЭ позволяет в режиме реального времени визуализировать окружность стенки пищевода и подповерхностных (расположенных на расстоянии до 3 мм от поверхности слизистой оболочки) структур с разрешением 7 мкм. Ранее была показана эффективность ОЛЭ для обнаружения дисплазии, однако широкое применение метода ограничивала необходимость вручную интерпретировать большой массив данных, полученных во время сканирования (1200 изображений поперечного сечения на 6-сантиметровый сегмент сканирования).

В исследовании приняло участие 133 пациента с подтвержденным диагнозом пищевода Барретта. Было сформировано 2 группы: ОЛЭ-IRIS (67 пациентов) и IRIS-ОЛЭ (66 пациентов). Пациентам из группы ОЛЭ-IRIS проводили визуализацию с помощью ОЛЭ с отключенным программным обеспечением IRIS, а затем осуществляли повторное исследование со включенной визуализацией IRIS. Пациентам же из группы IRIS-ОЛЭ проводили первое исследование со включенным алгоритмом визуализации IRIS, а повторное исследование - с отключенным алгоритмом IRIS.

Общее время интерпретации существенно не различалось: 7,8 мин для группы ОЛЭ-IRIS и 7 мин для группы IRIS-ОЛЭ ($P=0,1$). Однако интерпретация ОЛЭ с отключенной IRIS заняла значительно меньшее время в группе IRIS-ОЛЭ (2,4 мин) по сравнению с группой ОЛЭ-IRIS (3,8 мин) ($P<0,01$). Для пациентов группы IRIS-ОЛЭ на первом этапе исследования удалось обнаружить 100% участков дисплазии, для участников из группы ОЛЭ-IRIS - 76,9% ($P=0,06$).

Использование алгоритма IRIS в клинической практике будет способствовать повышению точности обнаружения дисплазии у пациентов с пищеводом Барретта и сокращению времени интерпретации результата.

Первоисточник:

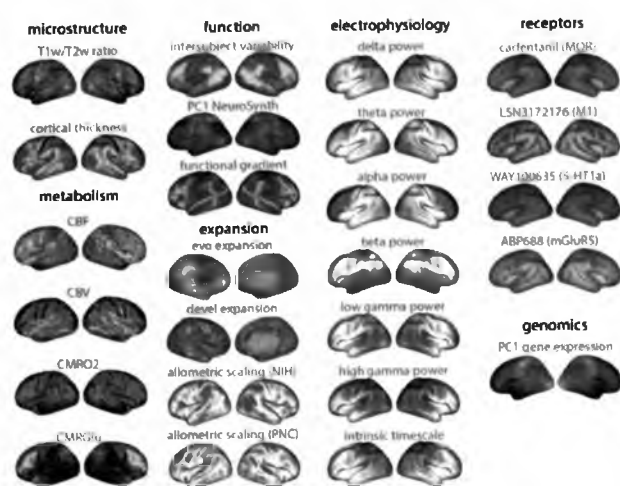
Kahn A, McKinley MJ, Stewart M, Wang KK, Iyer PG, Leggett CL, Trindade AJ., Artificial intelligence-enhanced volumetric laser endomicroscopy improves dysplasia detection in Barrett's esophagus in a randomized cross-over study, Scientific Reports, № 12(1), стр. 16314/ DOI: 10.1038/s41598-022-20610-z

Создана база данных с картами человеческого мозга, полученными за последнее десятилетие

Ключевые слова: Вычислительная неврология; Статистические методы; Программное обеспечение

Технологии визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), электро- и магнитоэнцефалография (ЭЭГ и МЭГ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), используются для создания карт человеческого мозга с высоким разрешением. Эти карты дают представление о структурной и функциональной архитектуре мозга, включая морфометрию серого вещества, миелинизацию, экспрессию генов, цитоархитектуру, метаболизм, рецепторы и транспортеры нейротрансмиттеров, ламинарную дифференциацию, внутреннюю динамику и эволюционное расширение.

Команда из The Neuro (Монреальский неврологический институт-больница) Университета Макгилла собрала более сорока существующих карт мозга в одной базе данных – *neuromaps*, – которая помогает сопоставлять между собой разнородные данные.



Программный инструмент предоставляет стандартизированное пространство для просмотра каждой карты в сравнении друг с другом и оценивает статистическую значимость этих сравнений, способствуя определению значимой корреляции. База данных также помогает стандартизировать код для карт с целью улучшения воспроизводимости результатов. Карты фиксируют многоуровневую структурную и функциональную организацию мозга, включая молекулярные, клеточные, метаболические и нейрофизиологические особенности. В программный пакет входят метод создания высококачественных преобразований в нескольких системах

координат, тщательно подобранный репозиторий карт мозга в их собственных системах и метод оценки сходства карт, учитывающий пространственную автокорреляцию.

Хранилище данных *Neuromaps* уже сейчас является ценным ресурсом структурных и функциональных аннотаций мозга, а по мере расширения набора инструментов точность, с которой исследователи в области нейронауки смогут выявлять междисциплинарные связи, будет лишь возрастать.

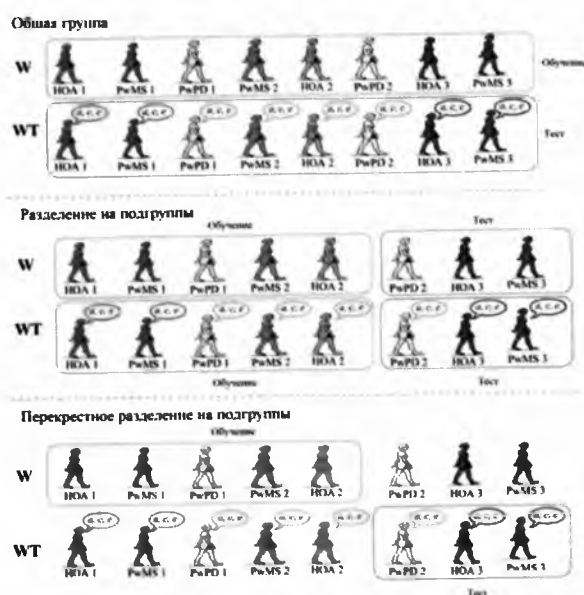
Первоисточник:

Markello, R.D., Hansen, J.Y., Liu, ZQ. et al., *neuromaps: structural and functional interpretation of brain maps.*, Nature Methods (2022), № (2022)/DOI: 10.1038/s41592-022-01625-w

Прогнозирование развития неврологических заболеваний с помощью алгоритма машинного обучения

Ключевые слова: Рассеянный склероз; Болезнь Паркинсона; Прогнозирование; Машинное обучение

На текущий момент диагностирование у пациентов рассеянного склероза (РС) или болезни Паркинсона (БП) может занимать достаточно много времени. Актуальным направлением исследований является разработка методов, ускоряющих диагностику нейродегенеративных заболеваний.



Специалисты Иллинойского университета в Урбане-Шампейне (США) разработали алгоритм машинного обучения для прогнозирования развития РС и БП на основе походки пациентов. С помощью многоракурсных цифровых камер были собраны видеозаписи походки пациентов с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, а также здоровых пожилых людей, когда они шли по беговой дорожке. Цифровые камеры направлялись на ноги участников исследования. Группы участников формировались на основе учета разных физиологических характеристик - возраста, веса, роста и пола.

Видеозаписи движения участников исследования были проанализированы с помощью 16 различных алгоритмов машинного обучения. Точность обнаружения некоторыми алгоритмами

различий в походке пациентов с РС или БП и походке здоровых участников превысила 75%.

Полученные результаты позволят в дальнейшем разработать новые диагностические подходы, базирующиеся на оценке параметров ходьбы, для проведения предварительной диагностики определенных нейродегенеративных заболеваний.

Первоисточник:

R. Kaur, R. W. Motl, R. Sowers and M. E. Hernandez, A Vision-Based Framework for Predicting Multiple Sclerosis and Parkinson's Disease Gait Dysfunctions - A Deep Learning Approach, IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics/DOI: 10.1109/JBHI.2022.3208077

Сравнение эффективности терапевтического препарата на основе алгоритма машинного обучения

Ключевые слова: Ишемически-реперфузионное повреждение нижних конечностей; GPBDCT; MPT; Машинное обучение

Ишемически-реперфузионное повреждение конечностей относится к патологическому процессу, который может приводить к нарушениям обмена веществ, разрушению тканевой структуры и дисфункции конечностей. Препарат фенилметилпиразолон (эдаравон) способствует регулированию антиоксидантной активности, что может оказывать влияние на лечение ишемически-реперфузионных повреждений. Майлуонинг - препарат традиционной китайской медицины (на основе трав), применяющийся при ишемически-реперфузионных повреждениях конечностей. До недавнего времени исследования сравнения терапевтического эффекта двух препаратов не проводились.



Ученые из Первой больницы медицинского колледжа Ганнань и Медицинского университета Ганнань (Китай) обследовали 200 пациентов с ишемически-реперфузионными повреждениями нижних конечностей. Было сформировано 2 группы: 100 пациентам проводили терапию эдаравоном, а 100 другим пациентам давали майлуонинг, эффективность которого была изучена ранее. Изображения магнитно-резонансной томографии (МРТ), оптимизированные с помощью алгоритма на основе глубокого обучения (GPBDCT), использовались в качестве средства оценки терапевтического эффекта двух препаратов.

В результате сравнения с помощью GPBDCT результатов МРТ-обследования двух групп до лечения и на 10-й день лечения удалось установить, что эффективность эдаравона для терапии ишемически-реперфузионных повреждений конечностей не уступает эффективности майлуонинга. Кроме этого, сравнение результатов анализа изображений МРТ с помощью GPBDCT и результатов аналогичного анализа с применением стандартных алгоритмов обработки полученных данных показало высокую эффективность применения GPBDCT.

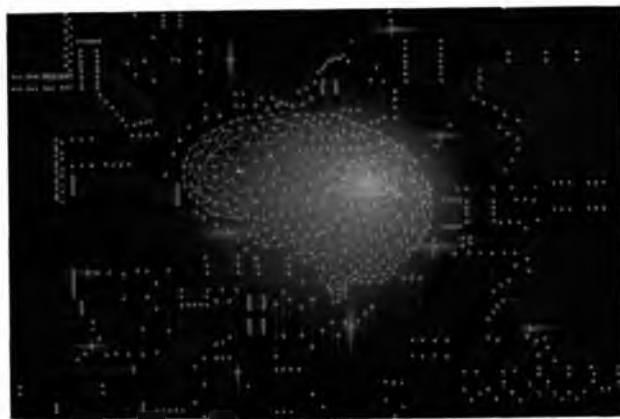
Первоисточник:

Liu J, Duan X, Ye R, Xiao J, Fang C, Liu F, Deep Learning Reconstruction Algorithm-Based MRI Image Evaluation of Edaravone in the Treatment of Lower Limb Ischemia-Reperfusion Injury, Contrast Media & Molecular Imaging, № 2022, стр. 1408156/DOI: 10.1155/2022/1408156

Модель на основе машинного обучения позволяет обнаруживать микробную контаминацию в клеточной культуре

Ключевые слова: Микробная контаминация; Машинное обучение; Клеточная культура

В настоящее время стремительно растет число применяемых биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) для терапии целого ряда нозологий, в том числе злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, травм спинного мозга, неврологических состояний и т.д. По мере увеличения количества методов и протоколов производства клеточных культур происходит совершенствование производственных процессов с целью обеспечения безопасности, эффективности и стерильности получаемых продуктов.



Используя алгоритм машинного обучения, сингапурские исследователи разработали технологию быстрого анализа процессов (PAT) без использования меток для обнаружения случайной микробной контаминации в культурах мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в режиме реального времени.

Предварительно собранные в различных условиях образцы стерильной среды для культивирования клеток из ряда культур МСК засеивались различными штаммами бактерий. При помощи метода УФ-спектрометрии команда ученых получила спектры поглощения стерильных образцов без добавок и с добавлением бактерий, которые затем использовались для обучения модели. Тестирование модели на смеси стерильных образцов, а также на образцах с добавлением бактерий продемонстрировало эффективность работы алгоритма в точном прогнозировании стерильности.

Внедрение машинного обучения для обнаружения микробной контаминации позволило разработать алгоритм тестирования, который с большой скоростью детектирует загрязнения клеточных культур в ходе производственного процесса.

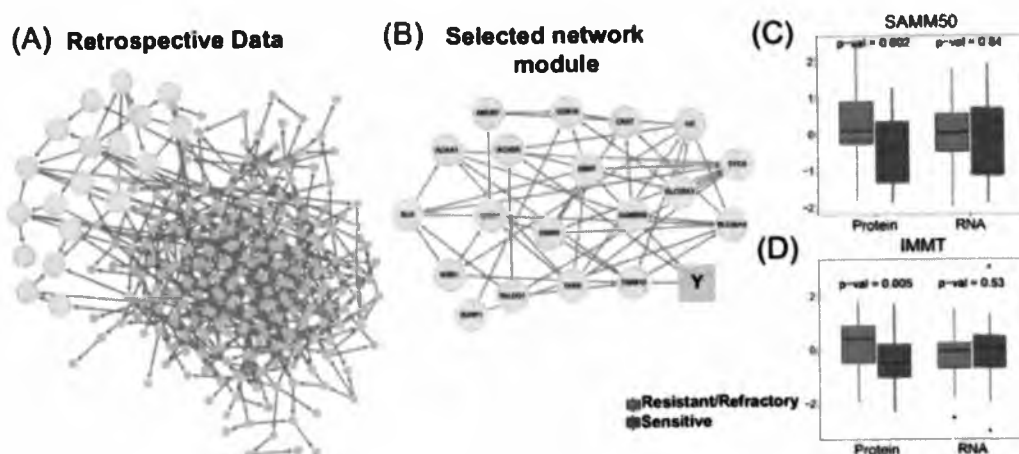
Первоисточник:

S. Pandi Chelvam, E. Lee, J.Huang Y. Wu, A. Bin Abdul Rahim, R.Ram, D.Yong, S.Springs, Process Development and Manufacturing: Anomaly detection for microbial contamination in mesenchymal stromal cell culture, Cytotherapy, № 5, стр. 520-521/DOI: 10.1016/S1465-3249(22)00112-8

Идентификация каузальных биомаркеров онкологических заболеваний с помощью байесовских сетей

Ключевые слова: Протеомика; Биоинформатика; Биомаркеры; Протеомные маркеры; Рак яичников

Развитие протеомики в последнее время привело к возможности отслеживать концентрации множества (до десятков тысяч) белковых маркеров. В контексте исследований онкологических заболеваний это позволяет выявлять сложные связи между биомаркерами и клиническими исходами. Анализ данных столь большой размерности сложен, и один из методов поиска причинно-следственных связей в данных заключается в построении байесовской сети.



Исследователи из США разработали новый инструмент, DAGBagM, для анализа многомерных протеомных данных во времени с помощью байесовских сетей, в которых узлы представляют из себя переменные, а направленные ребра – эффекты, т.е. влияние переменных друг на друга. Особенностью предлагаемого подхода является объединение в рамках одной модели двух типов переменных – непрерывных и дискретных (концентрации белков и клинические исходы, соответственно).

Первым шагом исследования стало построение модели связей между белками на основе данных протеома культур опухолевых клеток, подвергшихся воздействию химиотерапевтических препаратов. На втором шаге модель была доработана с учетом протеомных данных, собранных при исследовании влияния варианта терапии на клинический исход при лечении рака яичников. В результате алгоритм идентифицировал 11 генов, ассоциированных с клиническим исходом, – больше, чем ранее удавалось выявить аналогичным алгоритмам обнаружения биомаркеров.

Интересно, что прогностическое влияние наиболее значимых биомаркеров не было связано с изменением экспрессии генов, что предполагает наличие большого объема клинически значимой информации в пока не исследованных данных протеома.

Авторы разработали и опробовали на экспериментальных данных новый инструмент поиска причинно-следственных связей в массиве многомерных омиксных данных.

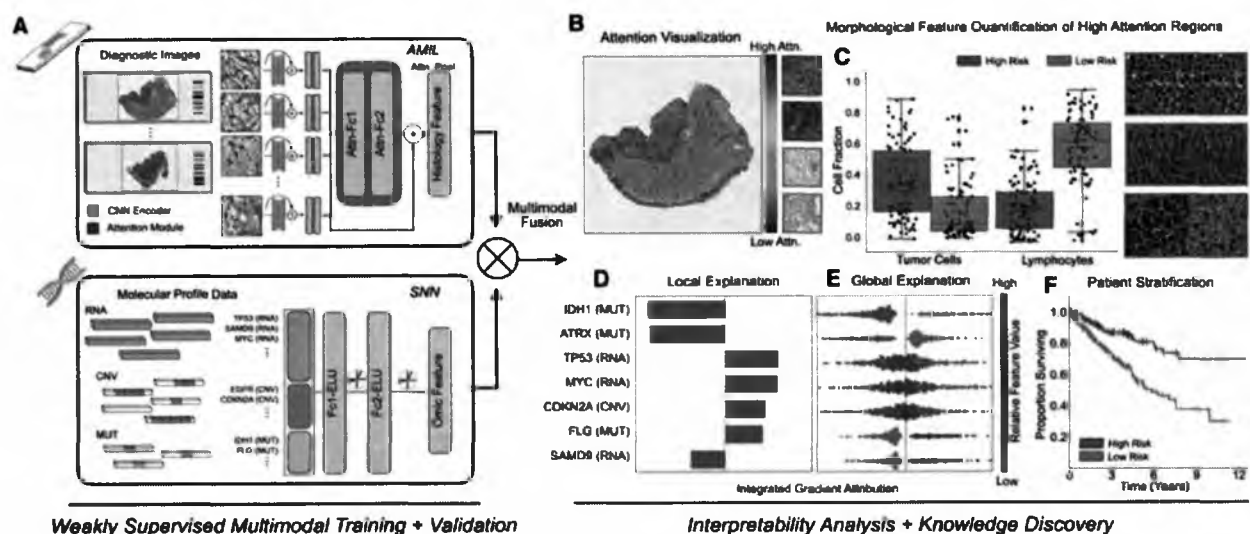
Первоисточник:

Chowdhury S., Wang R., Yu Q. et al., DAGBagM: learning directed acyclic graphs of mixed variables with an application to identify protein biomarkers for treatment response in ovarian cancer, BMC Bioinformatics, № 321/DOI: 10.1186/s12859-022-04864-y

Интегративный гистологический и геномный анализ ЗНО

Ключевые слова: Глубокое обучение; Гистологическое исследование; Искусственный интеллект

Большинство существующих прогностических моделей основываются на результатах либо только гистологического анализа злокачественных новообразований (ЗНО), либо только геномного профиля ЗНО. Стоит обратить внимание на то, что эти источники данных можно интегрировать и в перспективе разработать более совершенную прогностическую модель. Особый интерес представляют морфологические и молекулярные дескрипторы (элементы), на которых могут базироваться комплексные модели.



Ученые из США предприняли попытку соединить анализ гистологических и геномных данных: они применили мультимодальное глубокое обучение для одновременной обработки изображений цельных срезов опухолей и данных об их молекулярном профиле. Анализ был проведен для 14 различных типов ЗНО (5720 пациентов из базы TCGA). Для каждого типа авторы обучили комплексную модель, используя кросс-валидацию со слабым контролем, и провели анализ абляции, сравнивая эффективность унимодальных и мультимодальных прогностических моделей. После обучения моделей была оценена интерпретируемость полученных данных. Интересно, что подход глубокого обучения позволил не ограничиваться стандартными гистологическими характеристиками, такими как интенсивность инвазии, некроза и т.д., а предоставил искусственному интеллекту возможность выявить ранее не рассматриваемые характеристики срезов.

Результаты анализа ученые разместили в виде интерактивной базы данных (PORPOISE) с открытым доступом с целью облегчить дальнейшее исследование и оценку найденных биомаркеров и характеристик. Полученные данные улучшат производительность прогностических моделей различных ЗНО (особенно папиллярного почечноклеточного рака).

Первоисточник:

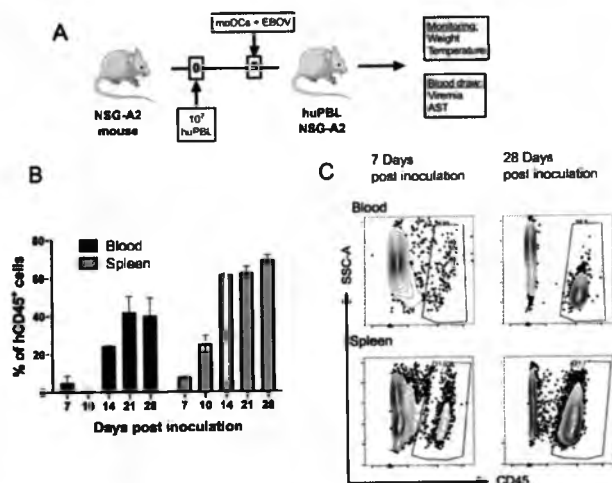
Richard J. Chen, Ming Y. Lu, Drew F. K. Williamson, Tiffany Y. Chen, Jana Lipkova, Zahra Noor, Muhammad Shaban, Maha Shady, Mane Williams, Bumjin Joo, Faisal Mahmood, Pan-cancer integrative histology-genomic analysis via multimodal deep learning, Cancer Cell, № Volume 40, Issue 8, стр. 865-878/DOI: 10.1016/j.ccell.2022.07.004

"Мыши-аватары" помогли понять взаимодействие иммунной системы и вируса Эбола

Ключевые слова: АПК; Вирус Эбола; Мыши-аватары; Дендритные клетки; Т-клетки

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВЭ), характеризуется относительно высокой летальностью и тяжелым протеканием, основные симптомы - дисрегуляция большинства физиологических процессов, общее воспаление, коагуляция крови и эндотелиальная активация. При этом характер нарушения иммунного ответа у пациентов с БВЭ в настоящее время до конца не выяснен. На модельных мышах с тяжелым иммунодефицитом, привитых человеческими гемопоэтическими стволовыми клетками, возможно воспроизвести показатели восприимчивости к вирусу Эбола (ЕВОВ) и летальности у людей, но нельзя адекватно интерпретировать иммунные реакции человека.

Немецкие ученые использовали так называемых "мышей-аватаров" (avatar mouse models) для изучения взаимодействия человеческих дендритных клеток (ДК) и Т-лимфоцитов. Линии мышей NOD-scid трансплантировали HLA-A2 трансгенные NOD-scid-интерлейкин (IL)-2 рецепторы гамма-нокаутмышей (NSG-A2) с лейкоцитами от доноров HLA-A2 с последующей трансплантацией лимфоцитов периферической крови человека (huPBL). Через 28 дней 60% лейкоцитов в селезенке были человеческие, а анализ фракции Т-клеток показал прогрессирующее распределение популяции в сторону фенотипа эффектора/памяти (TEM) на 21-28 день после трансплантации. Для воссоздания эффекта БВЭ опытным группам мышей пересаживали дендритные клетки (moDC), зараженные вирусом Эбола. Все ЕВОВ-инфицированные мыши быстро теряли вес, демонстрировали высокий уровень вирусемии и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови и умерли в течение 14 дней (биопсия выявила желудочно-кишечное кровотечение и стеатоз печени). Эксперименты с зараженными ЕВОВ интерстициально-подобными ДК и клетками Лангерганса показали аналогичные результаты. Привитие зараженных moDC мышам без huPBL хоть и способствовало сильному повышению уровня вирусемии и АСТ, но не привело к развитию признаков заболевания. Примечательно, что при заражении по такой же схеме мышей-аватаров вирусом Рестон (RESTV) 3 из 5 мышей были инфицированы, а при заражении вирусом лихорадки Ласса (LASV) не наблюдалось вообще никаких признаков заболевания, и значит, данная модель не подходит для других геморрагических вирусов. Введение мышам-аватарам, зараженным Эболовирусом, Т-клеток и антител привело к повышению уровня провоспалительных цитокинов и росту числа летальных исходов, что говорит об аномальном взаимодействии зараженных ДК и Т-лимфоцитов как базовой причине увеличения тяжести заболевания.



Авторы представили воспроизводимую корректную модель БВЭ на мышках-аватарах. Им удалось выяснить, что основной причиной тяжелого течения заболевания после инфицирования вирусом Эбола и частых случаев летального исхода является аномальная регуляция Т-лимфоцитов дендритными клетками. К сожалению, предложенная модель не подходит для исследования других геморрагических вирусов.

Первоисточник:

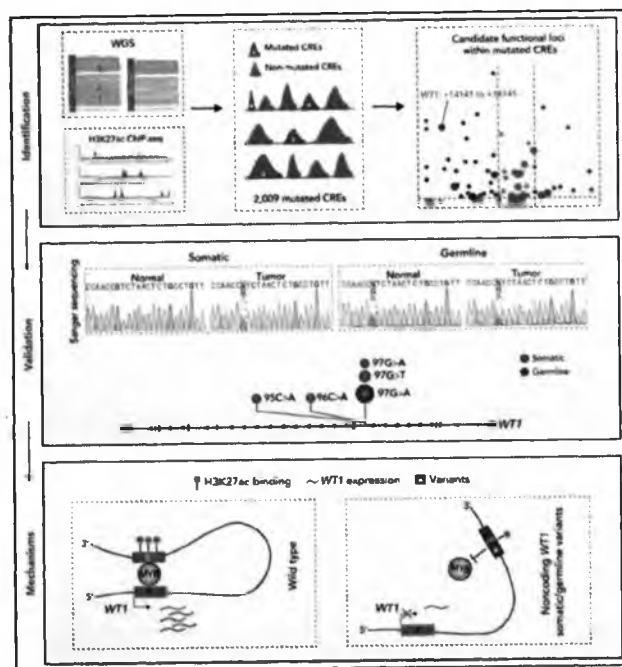
Rottstegge M., Tipton T., Oestereich L. et al., Avatar Mice Underscore the Role of the T Cell-Dendritic Cell Crosstalk in Ebola Virus Disease and Reveal Mechanisms of Protection in Survivors, *Journal of Virology*, стр. e00574-22/DOI: 10.1128/jvi.00574-22

Рекуррентные соматические и зародышевые генетические варианты WT1 вызывают нарушение связывания MYB при остром промиелоцитарном лейкозе

Ключевые слова: Лейкоз; WGS; Острый промиелоцитарный лейкоз; Генетические варианты

Хотя некодирующие области составляют >98% генома человека, на сегодняшний день влияние генетических альтераций в некодирующих областях на процессы канцерогенеза недостаточно изучено.

Китайские ученые проанализировали мутационный ландшафт цис-регуляторных областей (CRE) при остром промиелоцитарном лейкозе (acute promyelocytic leukemia, APL). Исследование было проведено на основе анализа результатов полногеномного секвенирования парных образцов (опухоль-норма) 24 пациентов и эпигенетического профилирования образцов 16 пациентов.



В ходе исследования была идентифицирована рекуррентно мутировавшая область, расположенная в третьем интроне гена *WT1*, важного регулятора процессов кроветворения в норме и при неоплазии. Ученые изучили мутации в этом интроне и проанализировали 169 пациентов с APL. Выяснилось, что соматические мутации у таких пациентов ассоциированы с наличием герминативных вариантов-полиморфизмов, повышающих риск развития APL. У пациентов с APL, несущих соматические и/или зародышевые некодирующие генетические варианты *WT1*, наблюдалась значительно сниженная экспрессия *WT1*. Некодирующие варианты *WT1* механически препятствовали связыванию MYB с хроматином и подавляли активность энхансера и экспрессию *WT1* посредством нарушения формирования петель хроматина.

Результаты исследования подчеркивают важную роль некодирующих генетических вариантов в патогенезе острого промиелоцитарного лейкоза.

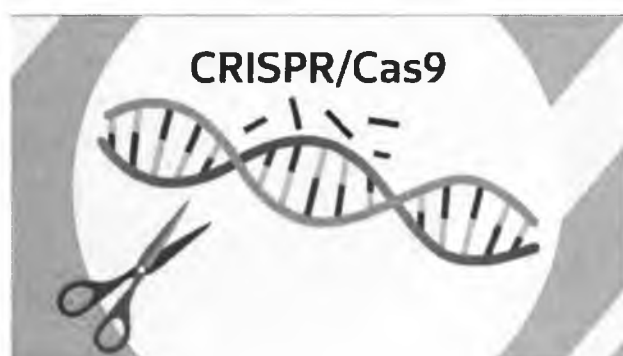
Первоисточник:

Song, H., Liu, Y., Tan, Y., Zhang, Y., Jin, W., Chen, L., ... & Wang, K., Recurrent noncoding somatic and germline *WT1* variants converge to disrupt MYB binding in acute promyelocytic leukemia, *Blood*, № Volume 140, Issue 10, стр. 1132-1144/DOI: 10.1182/blood.2021014945

Первые результаты терапии с применением системы CRISPR для лечения ВИЧ-инфекции

Ключевые слова: CRISPR-Cas9; EBT-101; Генная терапия; ВИЧ

По состоянию на конец 2019 года в мире насчитывалось приблизительно 38 млн человек, являющихся носителями ВИЧ. Одним из предполагаемых способов лечения ВИЧ-инфекции является удаление ДНК вируса из клеточного генома человека. Основная проблема борьбы с ВИЧ заключается в том, что вирус встраивается в ДНК человека и меняет ее, в связи с чем становится недостижимым для воздействия иммунной системы и антиретровирусной терапии. В результате ВИЧ может годами сохраняться в организме человека.



Препарат для внутривенного введения EBT-101, основанный на системе редактирования генов CRISPR-Cas9, доставляемый аденовирус-ассоциированным вирусным вектором серотипа 9 (AAV9), был введен первому пациенту в процессе проведения фазы I/II исследования (NCT05144386), в рамках которой определялись безопасность и эффективность инновационного препарата.

Всего в открытом последовательном когортном исследовании с однократным увеличением дозы препарата приняло участие девять человек. Основная цель исследования - оценка безопасности и переносимости однократной дозы EBT-101 у участников исследования с неопределяемой вирусной нагрузкой, получающих антиретровирусную терапию. Для того чтобы понять, можно ли прекратить антиретровирусную терапию в соответствии с протоколом исследования, будет установлен статус первого инъецированного EBT-101 пациента (ВИЧ-положительный или ВИЧ-отрицательный). Далее будут оценены биораспределение, фармакодинамика и эффективность препарата. По результатам анализов авторы рассмотрят возможность прерывания фоновой антиретровирусной терапии, которую получают участники исследования, на 12-й неделе исследований.

Введение EBT-101 стало первым случаем назначения терапии на основе системы CRISPR, нацеленной на инфекционное заболевание. Ожидается, что разработанный препарат позволит провести первую в истории клиническую оценку мультиплексного подхода к редактированию генома *in vivo*.

Первоисточник:

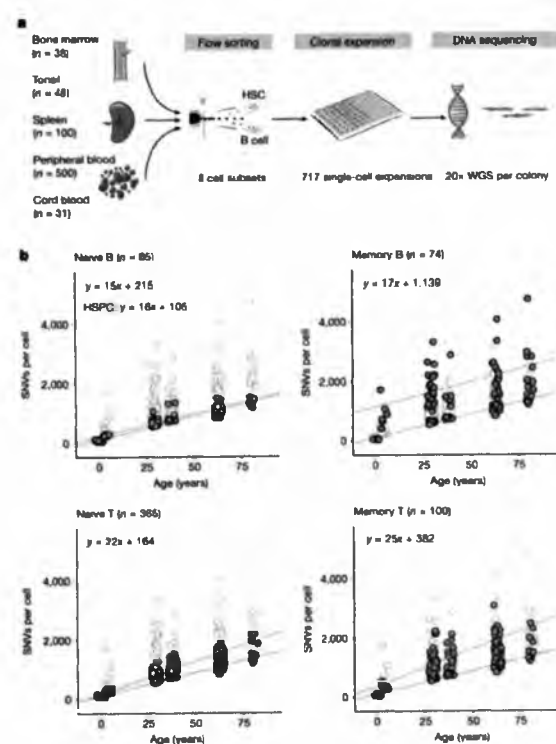
RYAN S. BRANDENBERG, First individual treated with CRISPR-based HIV therapy, a breakthrough treatment pioneered by researchers at Lewis Katz School of Medicine at Temple University and developed by Excision BioTherapeutics, EurekAlert, № -, стр. -/DOI: --

Разнообразные мутационные ландшафты в лимфоцитах человека

Ключевые слова: Микроокружение опухоли; Мутационная нагрузка; Мутационные сигнатуры; Лимфоциты

Целостность генома лимфоцитов подвержена многим рискам в ходе запрограммированной мутации во время дифференцировки и антиген-зависимой пролиферации, а также влиянию различных микроокружений. Хотя накопление мутаций при лимфоидных неоплазиях хорошо освещено в исследованиях, мутационная нагрузка нормальных лимфоцитов остается малоизученной.

Ученые из Великобритании, ранее разработавшие протоколы для экспансии культур лимфоцитов из одной клетки, секвенировали полные геномы нормальных (здоровых) В-клеток, Т-клеток (наивных и клеток памяти) и гемопоэтических (кроветворных) стволовых клеток – всего 717 клеток.



Было обнаружено, что в клетках всех субпопуляций лимфоцитов наблюдается больше точечных мутаций и структурных вариантов, чем в гемопоэтических стволовых клетках. Мутационная нагрузка была в среднем выше в клетках памяти, чем в наивных клетках. Быстрее всего в течение жизни мутации накапливались в Т-клетках, а ненаправленные эффекты при дифференцировке и поддержании иммунологического разнообразия отвечали за возникновение примерно половины дополнительных мутаций в лимфоцитах. В результате процессов в герминативном центре В-клетки памяти на каждую направленную мутацию IGHV приобретали в среднем 18 ненаправленных мутаций по всему геному. Ученые также установили, что структурная изменчивость в 16 раз выше в лимфоцитах, чем в стволовых клетках, при этом около 15% делеций связаны с ненаправленной активностью генов, активирующих рекомбиназы. Интересно, что мутационная нагрузка и сигнатуры нормальных В-клеток были в

целом похожи на наблюдаемые при многих В-клеточных неоплазиях. Это позволяет предположить, что злокачественная трансформация лимфоцитов происходит в результате тех же мутационных процессов, которые активны при нормальном онтогенезе.

Мутационный ландшафт нормальных лимфоцитов отражает ненаправленные эффекты "геномной инженерии", возникающие при дифференцировке лимфоцитов, генерации их иммунологического разнообразия, пролиферации и пребывании в разнообразном микроокружении.

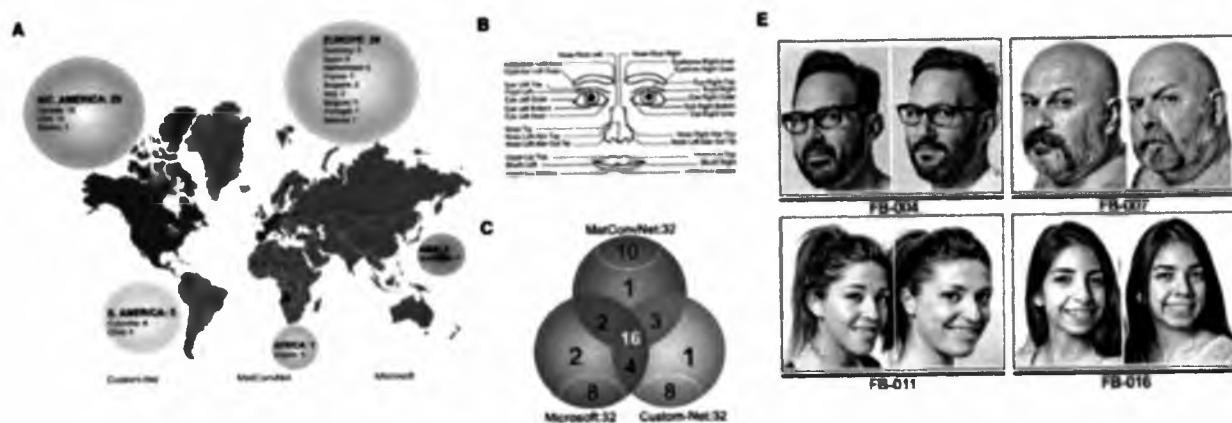
Первоисточник:

Heather E. Machado, Emily Mitchell, Nina F. Øbro, Kirsten Kübler, Megan Davies, Daniel Leongamornlert, Alyssa Cull, Francesco Maura, Mathijs A. Sanders, Alex T. J. Cagan, Craig McDonald, Miriam Belmonte, Mairi S. Shepherd, Felipe A. Vieira Braga, Robert J. Osborne, Krishnaa Mahbubani, Iñigo Martincorena, Elisa Laurenti, Anthony R. Green, Gad Getz, Paz Polak, Diverse mutational landscapes in human lymphocytes, *Nature*, № 608, стр. 724-732/ DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05072-7>

Генетическое сходство похожих внешне людей без родственными связей

Ключевые слова: Генетическое сходство; Алгоритмы распознавания лица

Черты лица определяют индивидуальность каждого человека. При абсолютном подобии лицевого строения и идентичной последовательности ДНК у монозиготных близнецов, тем не менее, могут наблюдаться различия по другим биометрическим параметрам. С помощью трех независимых программных алгоритмов распознавания лица (MatConvNet, Custom-Net и Microsoft API) исследователи отобрали группу фенотипически схожих людей, не являющихся родственниками (64 кандидата - 32 пары условных близнецов, у 50% которых была определена крайне высокая степень сходства, а коэффициент совпадения соответствовал значению такового у монозиготных близнецов), с целью последующего анализа их мультиомиксного ландшафта. Исследование генома с применением ДНК-чипа, включившего 4 327 108 отобранных по данным HarMap и 1 000 Genome вариантов эпигенома (850 000 CpG-сайтов) и микробиома (секвенирование рибосомальной РНК), выполнялось на образцах ДНК 16 пар испытуемых, подтвердивших высокое фенотипическое сходство.



Результаты кластерного анализа показали, что 56,2% (N=9) пар демонстрируют генетическую общность. Всего было определено 19 277 общих миссенс вариантов, выявленных в подавляющем большинстве случаев в генах, детерминирующих биометрические данные, в том числе строение лицевых структур. Выполненный анализ эпигенетических нарушений и микробиома не позволил определить аналогичные закономерности, что, по мнению авторов, свидетельствует о возможно незначительной роли процессов ДНК-метилирования и микробиоты в формировании черт лица. При сравнении биометрических данных (роста и веса) и индивидуальных предпочтений (курение, образование) была показана конкордантность в парах с высокой степенью сходства, позволяющая предположить, что генетические детерминанты влияют не только на морфогенез, но и на привычки и поведение людей.

Полученные уникальные результаты указывают на ключевую роль молекулярных факторов в формировании черт лица, а также других антропометрических параметров, включая индивидуальные поведенческие особенности. Эти данные могут быть положены в основу дальнейших исследований возможности непосредственного применения в биомедицине, судебной практике и эволюционной генетике.

Первоисточник:

Joshi R.S., Rigau M., Gasrcia-Prieto C.A. et al., Look-alike humans identified by facial recognition algorithms show genetic similarities, Cell Reports, № 40, стр. 111257/DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111257

Разработана терапевтическая стратегия лечения легочного фиброза

Ключевые слова: Заболевания дыхательных путей; Теломеры; Фиброз

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, характеризующееся гистопатологической картиной обычной интерстициальной пневмонии. ИЛФ страдают 3 миллиона человек во всем мире, медиана выживаемости с момента постановки диагноза составляет 2–4 года. При этом от 8% до 15% случаев семейного ИЛФ связаны с мутациями теломеразы или белков, защищающих теломеры. Известно, что индукция теломерной дисфункции в альвеолярных клетках II типа (пневмоцитах) (АТII) достаточна, чтобы вызвать прогрессирующий, приводящий к смертельному исходу фиброз легких у мышей. Однако патологические последствия (для легких) дисфункции теломер в фибробластах, базальных клетках и клетках Клара до недавнего времени не были изучены.

Ученые из Испанского национального центра исследования рака (CNIO) попробовали выяснить, вызывает ли повреждение теломер в различных типах клеток легких фиброз. Повреждение инициировали путем инактивации в каждом из этих типов клеток гена *Trf1*, который контролирует синтез белка, необходимого для правильного функционирования теломер. Истощение TRF1 в фибробластах, базальных клетках и клетках Клара не приводило к интерстициальному фиброзу легких.



В свою очередь, истощение *TRF1* в клетках АТII приводило к возникновению интерстициального фиброза.

Дисфункция теломер сама по себе в клубных и базальных клетках не приводит к фиброзу дыхательных путей, однако он может быть опосредован воспалительным каскадом, запускаемым истощением TRF1.

Ремоделирование дыхательных путей является критическим признаком нескольких хронических бронхиальных заболеваний (включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких, облитерирующий бронхиолит и другие), характеризующихся aberrantным восстановлением эпителия и накоплением фибробластов, которые способствуют отложению внеклеточного матрикса.

Результаты работы подтверждают, что фиброз возникает только при повреждении теломер в пневмоцитах, что указывает на важную роль *TRF1* в гомеостазе легочной ткани.

Авторы разработали генотерапевтическую стратегию, основанную на методе активации теломеразы, которая потенциально может применяться для лечения легочного фиброза.

Первоисточник:

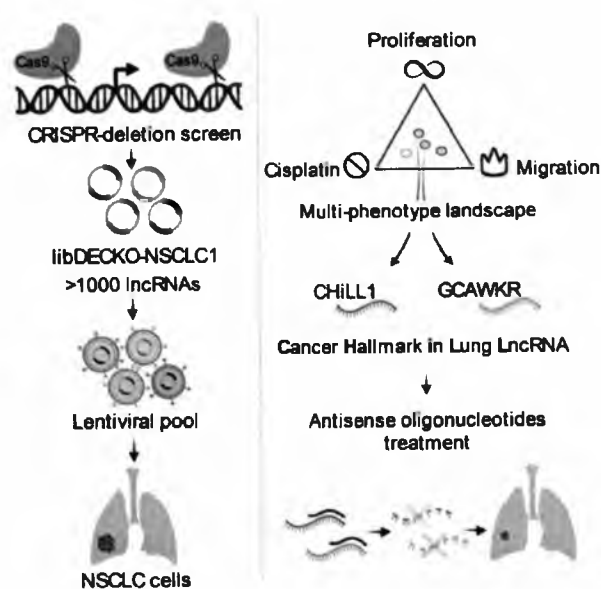
Piñeiro-Hermida, S., Martínez, P., Bosso, G. et al., Consequences of telomere dysfunction in fibroblasts, club and basal cells for lung fibrosis development., Nature Communications, № 13, стр. 5656 (2022)/DOI: 10.1038/s41467-022-32771-6

Создание комплексной многомерной функциональной карты днРНК при раке легкого с помощью интегративного анализа

Ключевые слова: Длинная некодирующая РНК; CRISPR; Немелкоклеточный рак легкого; РНК-терапия; Антисмысловые олигонуклеотиды

Существующие методы лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (в особенности наиболее распространенного его подтипа KRAS+, несущего активирующие мутации KRAS) сопряжены с рядом проблем, связанных с не поддающимися лечению мутациями, токсичностью и устойчивостью к терапии. Данные последних работ указывают на то, что сотни длинных некодирующих РНК (днРНК) принимают непосредственное участие в прогрессировании различных типов рака (глиом, меланом) и могут быть использованы в качестве мишеней для терапии антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО).

Появление метода CRISPR-Cas способствовало развитию скрининговых подходов к выявлению терапевтических мишеней днРНК. Для обеспечения максимальной эффективности скрининга необходимо определить приоритетные мишени днРНК, которые одновременно являются плеiotропными (вливают на несколько признаков заболевания) и независимыми от фона (эффективны независимо от клеточной модели).



Исследователи из Университета Берна (Швейцария) составили полную карту функционального ландшафта днРНК в KRAS+ НМРЛ. Авторы провели 8 специфических для заболевания CRISPR-скрининг-тестирований с целью поиска днРНК, способствующих прогрессированию рака с точки зрения трех критериев (пролиферация, химиорезистентность и инвазия) в двух клеточных моделях рассматриваемого заболевания (A549 и H460). Они реконструировали функциональный ландшафт днРНК в НМРЛ и определили список терапевтических целей, на которые могут быть направлены целевые АСО.

Интеграция различных методов скрининга дает точные карты функциональных днРНК, которые характеризуются значимыми клиническими признаками и демонстрируют независимую от клеточного фона активность.

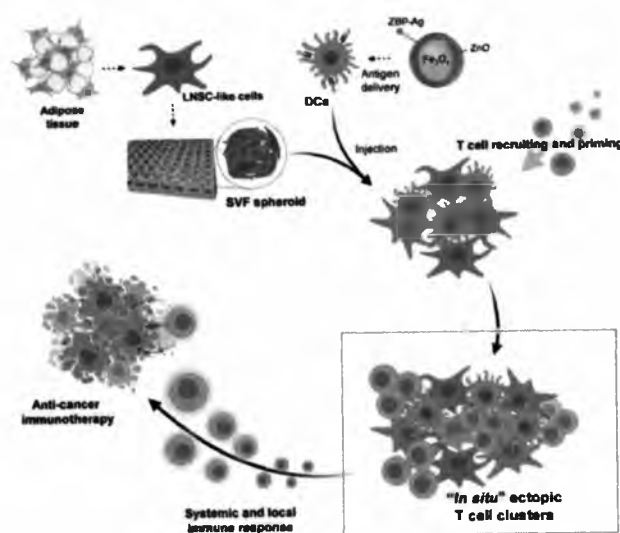
Первоисточник:

Roberta Esposito, Taisia Polidori, Dominik F. Meise et al., Multi-hallmark long noncoding RNA maps reveal non-small cell lung cancer vulnerabilities. 2022, Cell Genomics, № 2 (9), стр. 2022/DOI: 10.1016/j.xgen.2022.100171

SVF-клетки стимулируют дифференцировку ДК и противоопухолевый иммунитет

Ключевые слова: Дендритные клетки; Стимуляция иммунитета; Меланома; SVF

Дендритные клетки (ДК) в норме выступают медиатором между врожденным и адаптивным иммунитетом, а также могут принимать активное участие в противоопухолевом иммунном ответе. Так называемые дендритно-клеточные вакцины (ДК-вакцины) – перспективный подход для иммунотерапии онкологических заболеваний, основанный на применении аутологичных ДК с внесением необходимых модификаций.



Корейские ученые предположили, что клетки стромальной сосудистой фракции жировой ткани (SVF) могут повысить резидентный антиген-специфический иммунитет, опосредованный дендритными клетками. SVF-клетки культивировали *in vitro*, более 95% составляли CD45⁺-негематопозитические клетки фибробластной морфологии. Повышенный уровень экспрессии мРНК репрезентативных хемокинов (ccl19, ccl21, sxc13 и sxc12), высвобождаемых после стимуляции агонистом Toll-подобного рецептора (TLR) 3 Poly I:C, агонистом TLR-7 имиквимодом или антителом α -LT β R, подтвердил функциональную активность SVF-клеток. Полученные SVF-клетки культивировали совместно с незрелыми

дендритными клетками, что вызвало повышение уровней экспрессии генов, участвующих в иммуностимуляции, миграции клеток и иммуносупрессии, а транскрипционные сигнатуры SVF-клеток во многом совпадали с таковыми у ретикулярных клеток Т-клеточной зоны (TRC) и маргинальных ретикулярных клеток (MRC). При этом совместное культивирование также существенно повысило уровень экспрессии генов иммуностимулирующих факторов и хемокинов для Т-лимфоцитов в дендритных клетках. Далее путем *in vivo* моделирования 3D-структуры среды лимфоидных тканей удалось получить иммуногенные сфероиды SVF-клеток (SVF SPH) диаметром ≈ 200 мкм. Мышам линии C57BL/6 в субпочечные капсулы были привиты сфероиды SVF-клеток и ДК, что в разы увеличило продукцию Т-лимфоцитов *in vivo* (в основном CD4⁺ лимфоцитов), однако не повлияло на размеры популяций других иммунных клеток. После этого животных иммунизировали антигенно-импульсными дендритными клетками (amDC), в результате чего антиген-специфический Т-клеточный ответ у мышей SVF SPH⁺ amDC⁺ повысился в два раза по сравнению с контролем. Мышам C57BL/6 другой экспериментальной группы сначала инокулировали клетки меланомы B16, а затем иммунизировали SVF SPH⁺ amDC⁺, что вызвало активацию противоопухолевого иммунитета, подавление роста опухоли и значительное повышение выживаемости, но не повлияло на экспрессию PD-1 и эффективность анти-PD-1 терапии.

Эксперименты *in vivo* подтвердили положительный эффект инъекции SVF-клеток на популяцию CD4⁺ Т-лимфоцитов, а также противоопухолевый эффект комбинированного введения SVF-клеток и антигенно-импульсных ДК.

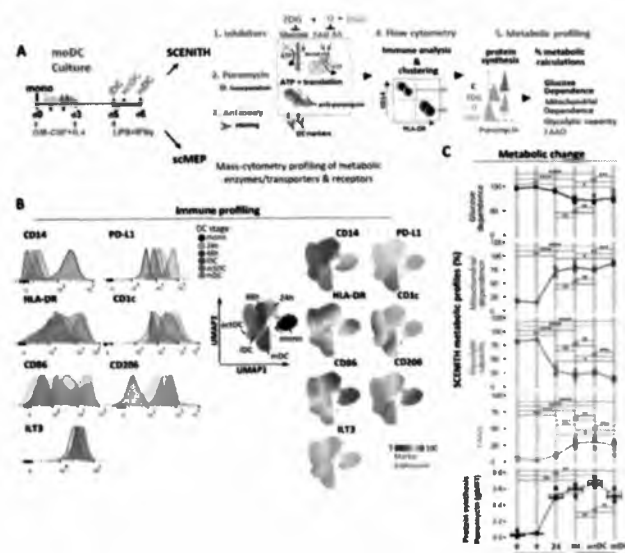
Первоисточник:

Lee J. W., Park B. C., Jang N. Y. et al., Inducing Ectopic T Cell Clusters Using Stromal Vascular Fraction Spheroid-Based Immunotherapy to Enhance Anti-Tumor Immunity, *Advanced Science*, стр. 2203842/DOI: 10.1002/advs.202203842

Установлен метаболический регулом дендритных клеток

Ключевые слова: Митохондрии; Дифференцировка иммунных клеток; Метаболический регулом; Аутоиммунотолерантность; Дендритные клетки; OXPHOS

Активация и созревание ДК являются высокоскоординированным процессом, связанным с фенотипическими и морфологическими изменениями, которые обеспечивают функциональную специализацию для создания защитного иммунитета либо толерантности к собственным антигенам организма. Процесс созревания дендритных клеток приводит к повышению регуляции главных комплексов гистосовместимости (МНС), костимуляторных молекул (CD86, CD80, CD40, ICOSL), рецепторов трафика (CCR7) и секреции провоспалительных цитокинов.



Интернациональная группа исследователей связала одноклеточный энергетический метаболизм путем профилирования ингибирования трансляции (SCENTH) и профилирования одноклеточного метаболического регулома на основе CyTOF (scMER) в дендритных клетках с целью интегрировать функциональные измерения с количественной оценкой транспортеров метаболитов и ферментов по основным клеточным метаболическим осям. Удалось выяснить, что при дифференцировке моноцитов в дендритные клетки происходит перепрограммирование от гликолитического метаболизма к метаболизму, в основе которого лежит преимущественно (до 79%) процесс окислительного фосфорилирования. Также

было показано, что временные изменения метаболического регулома (совокупности механизмов регуляции) в процессе созревания ДК связаны с функциональным перепрограммированием митохондриального дыхания и использованием, помимо глюкозы, жирных кислот. Внутриклеточный окислительно-восстановительный статус глутатиона играет важную роль в дифференцировке и ответах Th1 и Th2 дендритных клеток. Авторы обнаружили, что в основе гетерогенности иммунных фенотипов ДК лежат различия в экспрессии генов системы окислительного фосфорилирования, в то время как основные пути метаболизма аминокислот оказались практически идентичными в различных субпопуляциях: в частности, основой иммунофенотипического разделения CD1c⁺ и CD86⁺ дендритных клеток является дифференциальная коактивация гликолитического и митохондриальных путей. При развитии аутоиммунотолерантности в ДК повышалась экспрессия CD98 (LAT1) и снижалась экспрессия CD36, а увеличение соотношения активированных фосфором киназ pmTOR/pAMPK коррелировало с активацией аутоиммунотолерантных ДК (tol-DC).

Авторы обнаружили несколько ключевых изменений метаболизма, которые могут служить маркерами иммунофенотипических перестроек, и продемонстрировали влияние перепрограммирования метаболизма ДК с гликолитического обмена на механизмы дыхания и окисления жирных кислот.

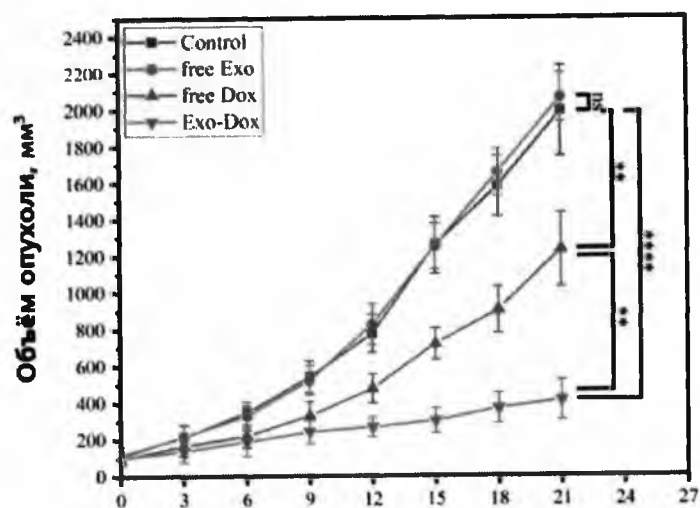
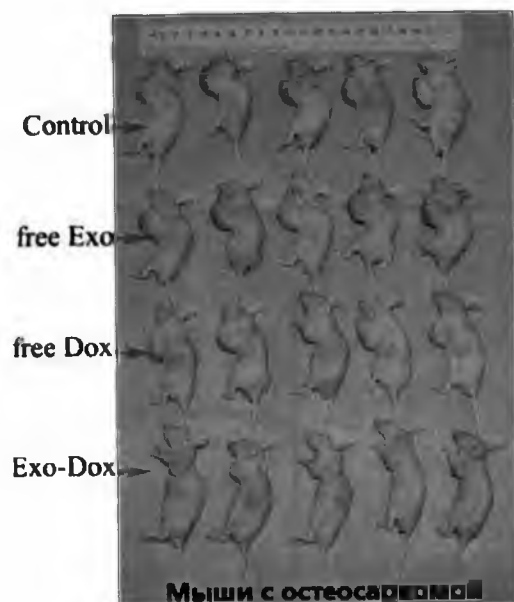
Первоисточник:

Adamik J., Munson P. V., Hartmann F. J. et al., Distinct metabolic states guide maturation of inflammatory and tolerogenic dendritic cells, Nat Commun, № 13, стр. 5184/DOI: 10.1038/s41467-022-32849-1

Экзосомы мезенхимальных стволовых клеток как носитель доксорубина

Ключевые слова: Доксорубин; Экзосомы; Остеосаркома; Мезенхимальные стволовые клетки

Остеосаркома - наиболее распространенная злокачественная опухоль кости. Стандартные методы лечения включают предоперационную неoadьювантную химиотерапию, резекцию опухоли и послеоперационную химиотерапию доксорубином, цисплатином, ифосфамидом. Однако некоторые пациенты плохо переносят химиотерапию из-за тяжелых побочных эффектов, поэтому разработка терапевтических средств с избирательным действием и минимальными побочными эффектами является важным направлением исследований.



Ученые из Китая с помощью набора реагентов выделили экзосомы (free Exo) из культуры мышечных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (КМ-МСК), тропных к ткани остеосаркомы и характеризующихся низкой иммуногенностью. Нанопрепарат из экзосом, нагруженных доксорубином (Exo-Dox), вводили модельным мышам с остеосаркомой. Визуализация *in vivo* показала, что экзосомы эффективно доставляют лекарство к опухоли. Кроме этого, на 21-й день после введения в группе Exo-Dox наблюдалось 6-кратное уменьшение объема опухоли. Иммуногистохимический и гистологический анализ показал, что *in vitro* Exo-Dox демонстрирует более высокую цитотоксичность по отношению к клеткам остеосаркомы MG63 и обладает меньшей кардиотоксичностью по сравнению с free Dox. Наблюдались высокая экспрессия белка CXCR4 в клетках остеосаркомы и высокое содержание белка SDF-1 в экзосомах МСК. Взаимодействие указанных двух белков может лежать в основе механизма таргетного воздействия Exo-Dox на саркому.

Экзосомы от КМ-МСК могут быть использованы в качестве эффективных и низкотоксичных наноносителей для доставки доксорубина к остеосаркоме. Кроме этого, ученым удалось обнаружить возможный механизм нацеливания экзосом на остеосаркому.

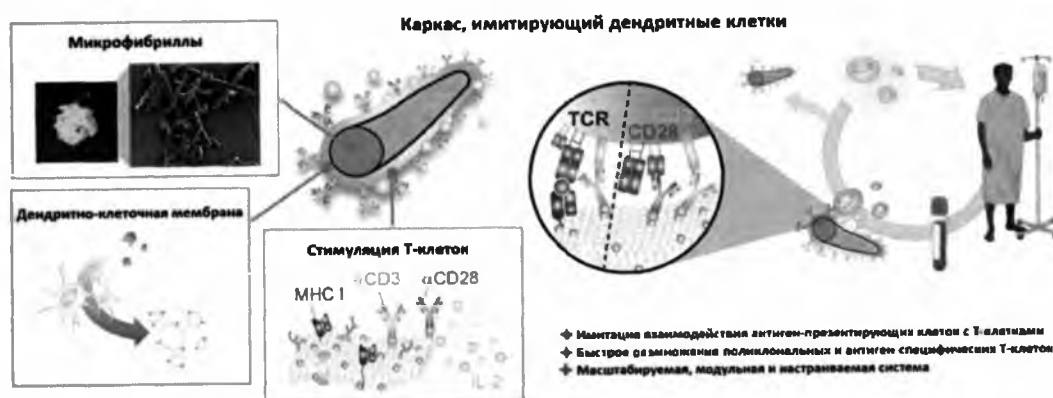
Первоисточник:

Wei H., Chen F., Chen J., et. al., Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes as Nanodrug Carrier of Doxorubicin for Targeted Osteosarcoma Therapy via SDF1-CXCR4 Axis, International Journal of Nanomedicine, № 17, стр. 3483-3495/DOI: 10.2147/IJN.S372851

DC-MF каркас, оптимизирующий процесс культивирования Т-лимфоцитов

Ключевые слова: Дендритные клетки; Полимерные искусственные микрофибриллы; Каркас для культивирования клеток; Т-лимфоциты; Dynabead

Экспансия Т-клеток *ex vivo* – важный этап при создании пулов высокофункциональных Т-лимфоцитов для клеточной терапии. Однако современные клинические методики требуют идентификации и расширения пула Т-клеток через аутологичные антигенпрезентирующие клетки (АПК), такие как дендритные клетки (ДК). Хотя созданные таким образом Т-лимфоциты показали клиническую эффективность, генерация Т-клеток *ex vivo* на основе ДК ограничена по доступности, часто осложняется дисфункцией клеток и отличается сложностью и длительностью их культивации, что приводит к увеличению продолжительности и стоимости производства Т-клеток. Одним из вариантов решения этой проблемы является использование различных искусственных антигенпрезентирующих клеток с применением платформ на основе биомиметических частиц или каркасов.



Для создания каркаса американо-корейский коллектив использовал полимерные искусственные микрофибриллы, покрытые мембраной дендритных клеток. Поверхность была функционализирована Т-клеточными стимулирующими лигандами (анти-CD3 (α CD3) и анти-CD28 (α CD28) антителами), а загруженный интерлейкин-2 (IL-2) способствовал замедленному высвобождению цитокинов для имитации активации Т-лимфоцитов АПК *in vivo*. Выделенные из периферической крови человеческие Т-клетки культивировали на полученном дендритно-клеточно-микрофибрильном каркасе (DC-MF). Т-лимфоциты быстро распознавали поверхность DC-MF каркаса и хорошо к ней прикреплялись, в то время как на "голом" микрофибрильном каркасе адгезии не наблюдалось. Кроме того, выяснилось, что для функциональной активности Т-лимфоцитов в системе DC-MF нужно 6,4 нМ α CD3/ α CD28, в то время как Dynabead требует 1393,9 нМ стимулирующих факторов (> в 218 раз). При этом сроки культивирования, пул активированных в Т-клетках костимулирующих молекул и положительное влияние IL-2 на размер кластера оказались одинаковыми в обеих системах, а скорость экспансии пула Т-лимфоцитов на DC-MF каркасе была в 10 раз выше, чем на Dynabead. Также на экспериментальном каркасе было отмечено сильное смещение в сторону CD8⁺ Т-клеток, что не характерно для Dynabead.

Новый DC-MF каркас требует существенно меньшей стимуляции по сравнению со стандартным каркасом Dynabead и при этом позволяет получить больше субпопуляций Т-клеток за то же время.

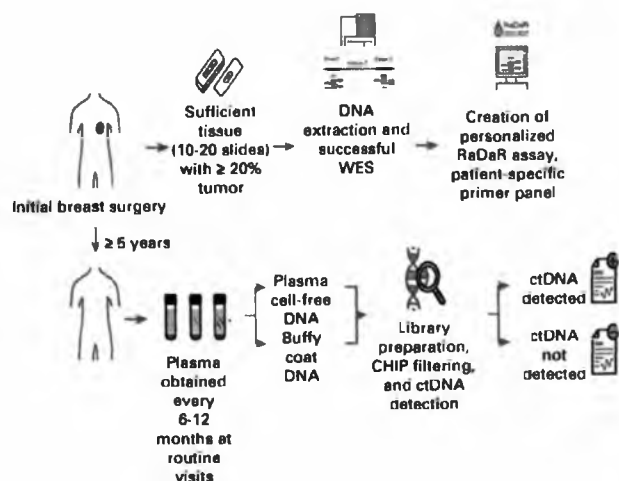
Первоисточник:

Kim H. S., Ho T. C., Willner M. J. et al., Dendritic cell-mimicking scaffolds for *ex vivo* T cell expansion, *Bioactive Materials*, № 21, стр. 241-252/DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.08.015

Циркулирующая опухолевая ДНК в плазме крови как предиктор риска метастазирования гормонположительного РМЖ

Ключевые слова: Рак молочной железы; Диагностика; сцДНК

Почти 80% случаев рака молочной железы (РМЖ) являются гормонположительными (HR+), при этом риск рецидивов остается стабильным на протяжении от 5 до 20 лет. Определение минимальной остаточной болезни (MRD) с помощью молекулярно-генетического анализа циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) используют для оценки риска развития рецидивов РМЖ. Так, в исследовании I-SPY-2, включавшем 29 пациенток с HR+/HER2 РМЖ, обнаружение цОДНК в плазме крови после неoadъювантной химиотерапии было связано с высоким риском появления метастазов. Однако мало что известно о цОДНК у пациенток с HR+ РМЖ, прошедших/проходящих курсы адъювантной химиотерапии.



Целью проспективного исследования британских и американских ученых, в которое были включены 103 пациентки с HR+ РМЖ II-III стадии без клинических признаков рецидива, стало изучение связи изменения уровня цОДНК и метастазирования HR+ РМЖ спустя пять и более лет после постановки диагноза. Авторы выполняли полноэкзомное секвенирование (WES) ткани первичной опухоли для идентификации индивидуального профиля опухолевых ассоциированных соматических мутаций для разработки протокола анализа цОДНК плазмы крови. Сбор биоматериала осуществляли в начале исследования и во

время плановых посещений каждые 6-12 мес. Для 83 из 103 образцов было успешно проведено WES. цОДНК выявляли по 36 опухолевых ассоциированным генетическим вариантам, а время от постановки диагноза до взятия первого образца составило около 8,4 лет. Восемь пациенток (10%) были MRD-положительны. У шести MRD-положительных пациенток (7,2%) были обнаружены отдаленные метастазы примерно через 12,4 мес. Одна пациентка (1,2%) с локальным рецидивом была MRD-негативна. У двух из восьми MRD-положительных пациенток не наблюдалось признаков клинических рецидивов при последнем осмотре.

В проведенном исследовании цОДНК в плазме крови была обнаружена у пациенток с HR+ РМЖ примерно за 1 год до фактического появления метастазов. Будущие исследования помогут ответить на вопрос, насколько превентивные терапевтические интервенции способны улучшить клинические исходы у пациенток с РМЖ, у которых была обнаружена цОДНК.

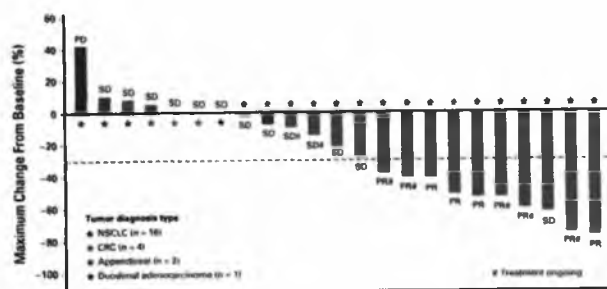
Первоисточник:

Marla Lipsyc-Sharf, MD^{1,2}; Elza C. de Bruin, PhD³; Kathryn Santos, Circulating Tumor DNA and Late Recurrence in High-Risk Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, № 40(22), стр. 2408-2419/DOI: 10.1200/JCO.22.00908

Клиническое испытание I/II фазы адаграсиба - нового таргетного препарата для лечения солидных опухолей с мутацией KRAS G12C

Ключевые слова: Рак; Таргетная терапия; KRAS

Адаграсиб (MRTX849) представляет собой необратимый ковалентный ингибитор KRAS с мутацией G12C, который блокирует ГТФазу в неактивном состоянии (в комплексе с гуанозиндифосфатом). В доклинических исследованиях было установлено, что период полураспада адаграсиба составляет 24 ч, при этом он хорошо распределяется в тканях, проникает в ЦНС и в 1000 раз более селективен в отношении мутантной формы KRAS по сравнению с KRAS дикого типа. Анализ фармакокинетики показал, что максимальная противоопухолевая активность была дозозависимой.



В КИ NCT03785249 (оценка безопасности и переносимости адаграсиба, а также предварительная оценка его эффективности) было включено 25 пациентов с прогрессирующими солидными опухолями и мутацией KRAS-G12C, которые получали адаграсиб в дозе 150 мг 1 раз в сутки (p/сут), 300 мг 1 p/сут, 600 мг 1 p/сут, 1200 мг 1 p/сут или 600 мг 2 p/сут (перорально). В работе была

определена рекомендуемая доза фазы II (RP2D) - 600 мг 2 p/сут, однако максимально переносимая доза не была установлена. У 8 из 15 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с KRAS G12C, получавших препарат по 600 мг 2p/сут, был достигнут частичный ответ опухоли (медиана наблюдения - 19,6 мес). Средняя продолжительность ответа опухоли составила 16,4 мес. (95% ДИ от 3,1 до "недостигнуто"). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,1 мес. (95% ДИ от 2,6 до "недостигнуто"). У одного из двух пациентов с колоректальным раком (КРР) с KRAS G12C, получавших адаграсиб в режиме 600 мг 2p/сут, был достигнут частичный ответ (продолжительность ответа составила 4,2 мес.). В исследовании RP2D наиболее частыми побочными эффектами, связанными с лечением, были тошнота (80,0%), диарея (70,0%), рвота (50,0%) и утомляемость (45,0%). Наиболее частым нежелательным явлением 3-4 степени, связанным с лечением, была утомляемость (15,0%).

В ходе проведенных испытаний была определена оптимальная доза адаграсиба (600 мг 2 раза/сут.), которая хорошо переносилась и при этом обеспечивала противоопухолевую активность у пациентов с солидными опухолями поздних стадий.

Первоисточник:

Sai-Hong Ignatius Ou, Pasi A. Jänne, Tician A. Leal et al, First-in-Human Phase I/II Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSTAL-1), Journal of Clinical Oncology, № 40(23), стр. 2530-2538/DOI: 10.1200/JCO.21.02752

Клиническое исследование III фазы нового ингибитора EGFR третьего поколения для лечения рака легкого

Ключевые слова: Немелкоклеточный рак легкого; Таргетная терапия; Ингибитор EGFR

Аумолертиниб (AUR) является необратимым ингибитором тирозинкиназы EGFR третьего поколения, разработанным компанией Hansoh Pharmaceutical Group (Шанхай, Китай). AUR продемонстрировал более высокую селективность в отношении EGFR с мутацией T790M в сравнении с EGFR дикого типа, и более высокую эффективность, чем аналогичный по механизму действия осимертиниб. В 2020 году AUR был одобрен в КНР (по результатам клинического испытания APOLLO, NCT0298110) для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) как препарат второй линии.

Efficacy	Aumolertinib (n = 214)	Gefitinib (n = 215)
Best overall response, No. (%)		
CR	1 (0.5)	1 (0.5)
PR	157 (73.4)	154 (71.6)
SD	41 (19.2)	53 (24.7)
PD	12 (5.6)	6 (2.8)
NE	3 (1.4)	1 (0.5)
ORR (95% CI)	73.8 (67.4 to 79.6)	72.1 (65.6 to 78.0)
DCR (95% CI)	93.0 (88.7 to 96.0)	96.7 (93.4 to 98.7)
DoR, months		
Median (95% CI)	18.1 (15.2 to NA)	8.3 (6.9 to 11.1)
Range	0-22.2	0-22.1
12-month response rate (95% CI)	66.2 (57.8 to 73.3)	37.9 (29.7 to 46.0)
15-month response rate (95% CI)	59.2 (50.5 to 66.8)	26.1 (18.9 to 34.0)
18-month response rate (95% CI)	52.4 (43.3 to 60.6)	18.8 (12.2 to 26.5)
OS, months		
Median (95% CI)	NA (NA to NA)	NA (21.8 to NA)
12-month OS rate (95% CI)	86.2 (80.8 to 90.2)	85.3 (79.8 to 89.4)
24-month OS rate (95% CI)	NA (NA to NA)	NA (NA to NA)

Китайские ученые в исследовании AENEAS фазы III (NCT03849768) оценили возможность клинической применимости AUR в качестве терапии первой линии. 429 пациентов с диагнозом местнораспространенный или метастатический НМРЛ, ранее не получавших лечения, были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема AUR (110 мг/сут) либо gefитиниба (GEF) (250 мг/сут). Спустя два года после завершения терапии у пациентов из группы AUR показатели выживаемости без прогрессирования были выше, чем у больных из группы GEF (OR = 0,46; 95% ДИ 0,36-0,60). Медиана "продолжительности ответа" (от англ. *duration of response, DoR*) в группе AUR составила 18,1 мес. (95% ДИ от 15,2 до "не достигнуто"), что в два-три раза выше аналогичного показателя в группе GEF - 8,3 мес. (95% ДИ 6,9-11,1; OR 0,38; 95% ДИ 0,28-0,51). На момент сбора данных прогрессирование заболевания или летальный исход были зафиксированы у 45,6% пациентов в группе AUR и у 72,9% пациентов в группе GEF. Нежелательные явления третьей и выше степени тяжести наблюдались у 36,4% и 35,8% пациентов в группах AUR и GEF, соответственно. Побочные явления, такие как сыпь и диарея, наблюдались, соответственно, у 23,4% и 16,4% пациентов, принимавших AUR, и 41,4% и 35,8% пациентов, принимавших GEF.

Исследование показало, что аумолертиниб хорошо переносится и обладает благоприятным профилем токсичности при применении в первой линии терапии. Препарат может стать полезной терапевтической опцией для лечения пациентов с НМРЛ с мутантным EGFR.

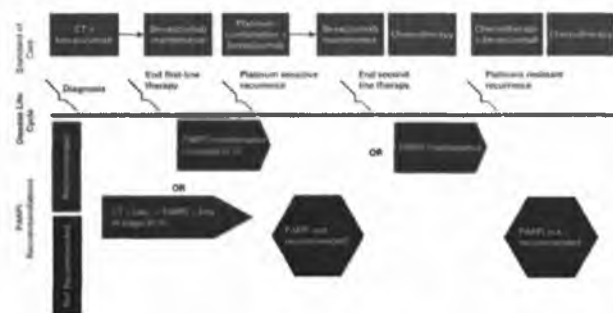
Первоисточник:

Shun Lu, Xiaorong Dong, Hong Jian, et al, AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib Versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations, *Journal of Clinical Oncology*, № 40(27), стр. 3162-3171/DOI: 10.1200/JCO.21.02641

Обновленные рекомендации по назначению PARP-ингибиторов пациенткам с РЯ

Ключевые слова: Рак яичников; PARP-ингибиторы; ASCO рекомендации

В 2020 году были представлены первые рекомендации одного из ведущих онкологических клинических сообществ - ASCO (American Society of Clinical Oncology) по применению ингибиторов PARP - PARPi (inhibitors of Poly(ADP-Ribose)) у пациенток с раком яичников (РЯ). Результаты III фазы международного двойного слепого рандомизированного контролируемого клинического исследования (КИ) ATHENA-MONO, представленные в июне 2022 года, продемонстрировали значительное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных РЯ при проведении в первой линии поддерживающей монотерапии ингибитором PARP рукапарибом, в то время как данные КИ ARIEL4, SOLO3 и ENGOT-OV16/NOVA развеяли надежды на улучшение общей выживаемости (ОВ) при назначении PARPi в межрецидивный период в группе больных со вторым и последующими рецидивами. Руководствуясь представленными результатами, коллаборативная группа ASCO внесла следующие изменения в действующие алгоритмы назначения PARPi.



1. Пациенткам с впервые диагностированными серозной аденокарциномой III-IV стадии или эндометриоидным РЯ высокой степени злокачественности при полном или частичном ответе на платиносодержащую терапию следует рассмотреть назначение в первой линии поддерживающей терапии PARPi. Для больных с герминальными или соматическими патогенными или вероятно патогенными вариантами в генах *BRCA1/2*

опционально введение PARP-ингибиторов: олапариба, нирапариба или рукапариба. В случае положительного HRD-статуса (наличия дефицита системы репарации ДНК), определенного FDA-одобренными тест-системами, а также для пациенток с отсутствием *BRCA1/2*-мутаций допустимо назначение нирапариба или рукапариба.

2. Пациенткам с платиночувствительным рецидивом эпителиального РЯ, не получавшим PARPi ранее, в качестве поддерживающей терапии второй линии независимо от *BRCA*-статуса может быть предложена монотерапия PARPi (олапариб, нирапариб или рукапариб).

3. Рутинное назначение PARPi не оправдано для пациенток с платиночувствительными рецидивами эпителиального РЯ, а решение о продолжении терапии PARPi должно приниматься с учетом клиничко-анамнестических данных.

4. Монотерапия PARPi не рекомендована пациенткам с платинорезистентным рецидивом РЯ.

Необходимо учитывать следующее: PARPi не назначаются в комбинации с химиотерапией; для оценки HRD следует применять соответствующие CDx-тесты - MyriadMyChoice для нирапариба и FoundationOne CDx для рукапариба; эффективность олапариба не изучена в когорте HRD-положительных больных, однако монотерапия данным ингибитором для таких пациентов может быть рассмотрена (по аналогии с другими PARPi).

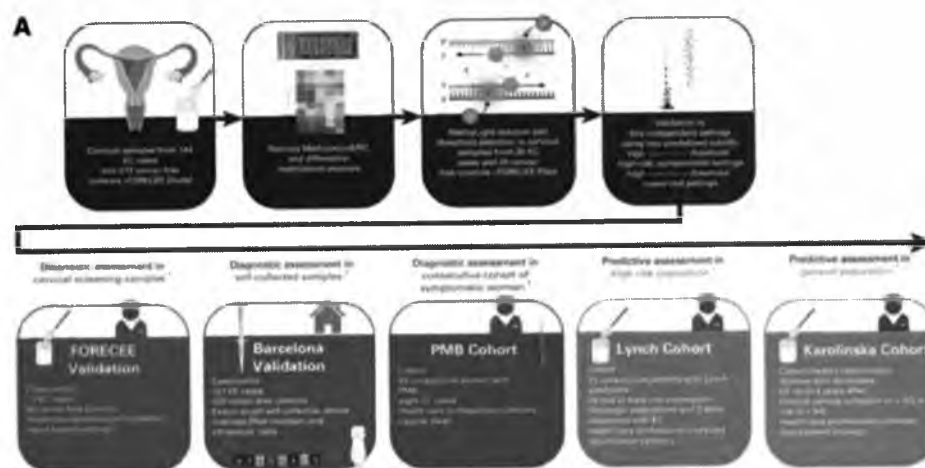
Первоисточник:

Tew W.P., Lacchetti Ch., Kohn E.C. et al., Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update, Journal of Clinical Oncology, № online, стр. -/DOI: 10.1200/JCO.22.01934

Цервико-вагинальный эпигенетический тест для скрининга рака эндометрия

Ключевые слова: Эпигенетический тест; Скрининг; Рак эндометрия

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия (РЭ). Как и для большинства злокачественных новообразований (ЗНО), несвоевременная постановка диагноза РЭ значительно снижает продолжительность жизни пациенток и требует применения более агрессивных схем лечения. Современные диагностические (в т.ч. скрининговые) подходы при РЭ предполагают инвазивные, часто неоднократно проводимые процедуры.



Целью нового исследования стали разработка и валидация неинвазивного, нетрудоемкого, специфичного и чувствительного теста для скрининга РЭ. Предложенная авторами тест-система построена на оценке статуса метилирования трех сайтов в генах *GYPC* и *ZSCAN12*: *GYPC* cg15768103, *GYPC* cg15975865, *ZSCAN12* cg25060829. Отбор и валидация биомаркеров осуществлялись с помощью серии испытаний на 726 образцах цервикальных мазков пациенток с РЭ и здоровых женщин, а также дополнительных валидационных испытаний на 5 независимых выборках, включивших 1124 образца. Применение системы WID-qEC (Women's cancer risk Identification - quantitative polymerase chain reaction test for Endometrial Cancer) продемонстрировало высокие показатели чувствительности (97,2%) и специфичности (75,8%) данного теста. При исследовании архивных образцов пациенток с РЭ, полученных за год до постановки диагноза, применение WID-qEC позволило определить РЭ в 90,9% случаев уже на данном этапе. Результаты исследования не зависели от менопаузального статуса и возраста пациенток, стадии заболевания, степени дифференцировки и гистологического строения опухоли. Очевидным преимуществом данной системы является возможность проведения исследования на биологических образцах (вагинальных выделениях) без посещения специалиста для забора диагностического материала.

Тест-система WID-qEC - многообещающий скрининговый инструмент для своевременной диагностики РЭ, продемонстрировавший высокие показатели точности и воспроизводимости результатов в первых исследованиях.

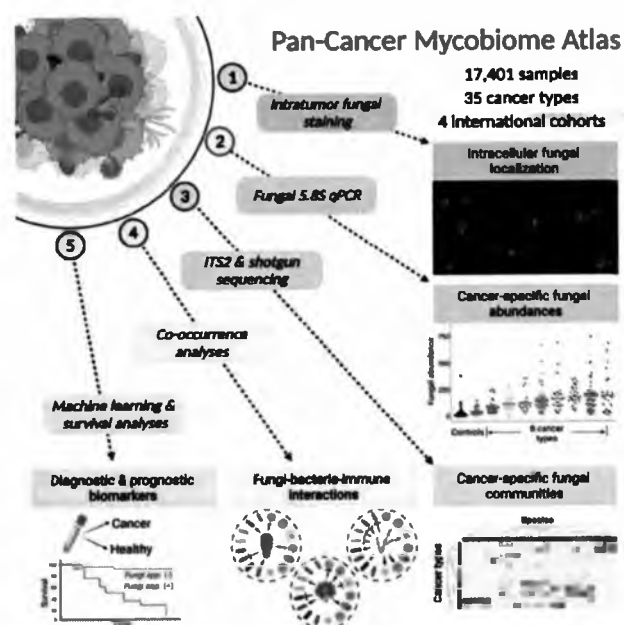
Первоисточник:

Herzog, Ch., Marin F., Jones A. et al., A Simple Cervicovaginal Epigenetic Test for Screening and Rapid Triage of Women With Suspected Endometrial Cancer: Validation in Several Cohort and Case/Control Sets, *Journal of Clinical Oncology*, № online, стр. -/DOI: 10.1200/JCO.22.00266

Составлен атлас микобиомов злокачественных новообразований

Ключевые слова: Микобиом; Микобиом кишечника; Микробиота кишечника

Грибковые инфекции часто обнаруживаются у людей с ослабленным иммунитетом, в том числе у онкологических больных. В опухолевых тканях ранее уже находили метаболически активные сообщества бактерий и вирусов, которые вызывали определенный иммунный ответ и были специфичны для разных типов рака. Все это привело ученых к мысли исследовать роль микобиома в развитии онкологических заболеваний и ответить на вопрос, можно ли говорить о таком понятии, как «онкологический микобиом».



Исследователи из Израиля и США всесторонне охарактеризовали грибковый состав 17401 образца тканей, включая кровь и плазму, от пациентов из 4 независимых датасетов. Исследовались биопсийные образцы 35 различных типов рака, а также здоровые ткани. Ученые выявили и охарактеризовали ДНК и клетки грибов, присутствующие в распространенных типах рака человека: наибольшее среднее содержание было обнаружено в раке костей, груди, поджелудочной железы. При этом, несмотря на регистрацию невысокого уровня сигнала, его было достаточно, чтобы на фоне технического шума детектировать различия между типами рака, а также между образцами опухоли и нормальными образцами.

Гистологическое исследование опухолевых тканей подтвердило внутриопухолевое присутствие клеток грибов и их частую пространственную ассоциацию с опухолевыми клетками и макрофагами. При сравнении внутриопухолевых грибковых сообществ с соответствующими сообществами бактерий и иммунных клеток организма были выявлены сосуществующие би-доменные системы клеток, чаще всего ассоциированные с малоконкурентной микросредой и определенными иммунными реакциями организма человека.

Gregory D. Sepich-Poore из компании **Micronoma Inc.**, соавтор статьи, отмечает, что проведенное исследование открывает широкие возможности "не только в области детекции злокачественных новообразований, но и в других биотехнологических областях, связанных с разработкой лекарств, исследованием эволюционного развития опухолей, разработкой методов диагностики минимальной остаточной болезни, оценки вероятности возникновения рецидивов и сопутствующих заболеваний».

Первоисточник:

Narunsky-Haziza L., Sepich-Poore G.D., Livyatan I. et.al., Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions, *Cell*, № Volume 185, Issue 20, стр. 3789-3806.e17/DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.005

Дисбиоз микробиоты кишечника вызывает образование NETs и аневризму брюшной аорты

Ключевые слова: Бутират; Дисбиоз; NETs; Аневризма аорты

Аневризма брюшной аорты (АБА) — заболевание сосудов, характеризующееся локальным постоянным расширением участка брюшной аорты, превышающим нормальный ее диаметр на 50%. АБА развивается без симптомов. Летальный исход наступает в 80% случаев. При этом эффективного нехирургического лечения данного заболевания в настоящее время не существует. Известно, что в развитии АБА важную роль играет воспаление. Также давно установлено, что дисбиоз микробиоты — ключевой фактор развития разнообразных воспалительных процессов.



Ученые из Шаньдунского университета (Китай) установили четкую связь между АБА и дисбиозом кишечной микробиоты.

Сперва исследователи выявили значительные аномалии в микробном составе кишечника у пациентов с АБА, указывающие на корреляционную связь этих двух патологий. В частности, у пациентов с АБА было значительно снижено количество *R. enteralis*. Затем на мышинной модели АБА подтвердилось, что дисбиоз кишечной микробиоты является причиной АБА.

У мышей с АБА пероральный прием *R. enteralis* и его метаболита — бутирата — способствовал значительному снижению уровня воспаления в больной аорте (снижались нейтрофильная инфильтрация и NOX2-зависимое образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), воспаление и аномальное фенотипическое перерождение гладкомышечных клеток сосудов в стенке аорты), препятствуя дальнейшему развитию заболевания.

Авторы подчеркивают важность роли дисбиоза микробиоты кишечника в развитии АБА. Кроме того, в ходе исследования была подтверждена возможность проведения лекарственной профилактики и терапии АБА с применением пробиотических препаратов.

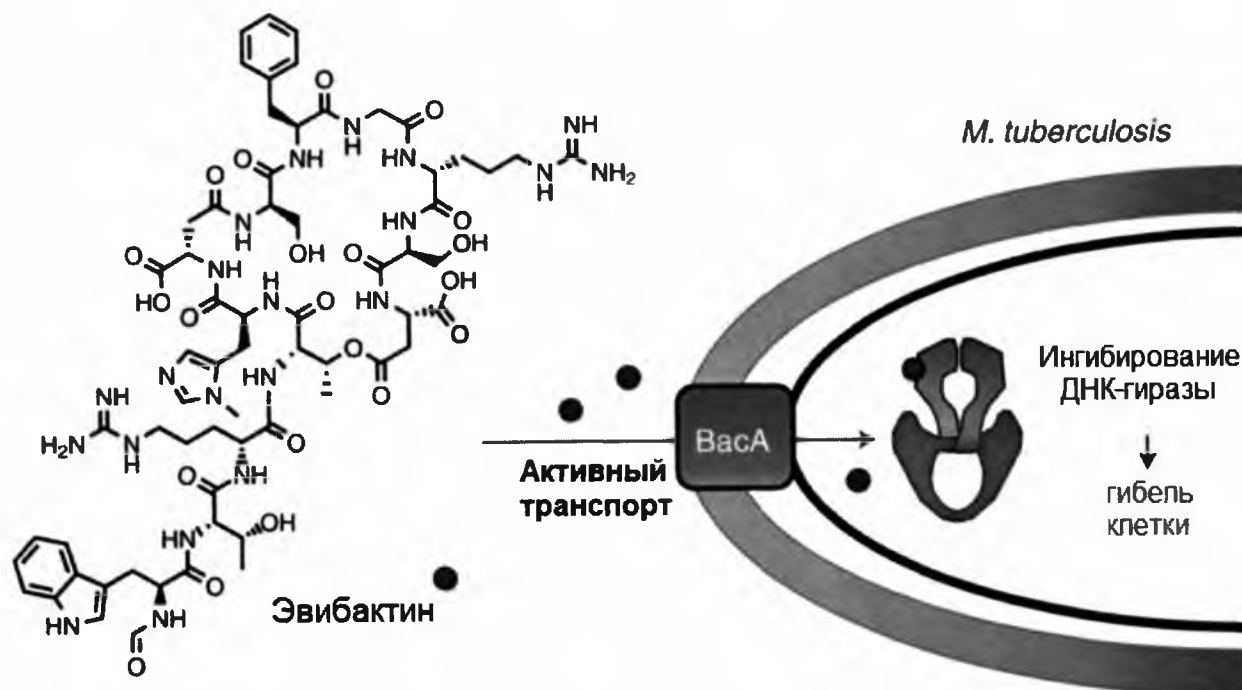
Первоисточник:

Tian Z., Zhang Y., Zhijian Z., et al., Gut microbiome dysbiosis contributes to abdominal aortic aneurysm by promoting neutrophil extracellular trap formation, Cell host & Microbe/DOI: 10.1016/j.chom.2022.09.004

Эвибактин - ингибитор ДНК-гиразы, избирательно воздействующий на *Mycobacterium tuberculosis*

Ключевые слова: Туберкулез; Антибиотик

Рост анитиокикорезистентности требует введения в практику новых препаратов. Использование антибиотиков широкого спектра действия приводит к выработке лекарственной устойчивости у других микроорганизмов, кроме целевого патогена, а также вредит микробиому пациента. Это особенно выражено при лечении туберкулеза, когда курс лечения длится до 6 месяцев и предполагает прием нескольких антибиотиков.



В недавнем исследовании авторы изучили свойства нового антибиотика. При дифференциальном скрининге бактерий *Photobacterium* sp было выделено вещество эвибактин - циклический депсипептидный антибиотик, избирательно действующий на *M. tuberculosis*. Перенос эвибактина в клетку микобактерии осуществляется ABC-транспортером VasA. Транспортеры типа VasA не встречаются у большинства представителей кишечной микрофлоры человека, что делает их малочувствительными к эвибактину. Попадая в клетку, антибиотик связывается с ферментом ДНК-гиразой и ингибирует синтез ДНК. Механизм действия эвибактина отличается от действия ингибиторов ДНК-гираз из группы фторхинолонов.

Новый антибиотик избирательно воздействует на *M. tuberculosis* и малотоксичен для кишечной микрофлоры человека, что делает его перспективным для лечения туберкулеза в комплексе с другими лекарственными средствами.

Первоисточник:

Yu Imai, Glenn Hauk, Jeffrey Quigley, Libang Liang, Sangkeun Son, Meghan Ghiglieri, Michael F. Gates, Madeleine Morrisette, Negar Shahsavari, Samantha Niles, Donna Baldisseri, Chandrashekhara Honrao, Xiaoyu Ma, Jason J. Guo, James M. Berger & Kim Lewis, Evibactin is a DNA gyrase inhibitor that selectively kills *Mycobacterium tuberculosis*, *Nature Chemical Biology*/DOI: 10.1038/s41589-022-01102-7

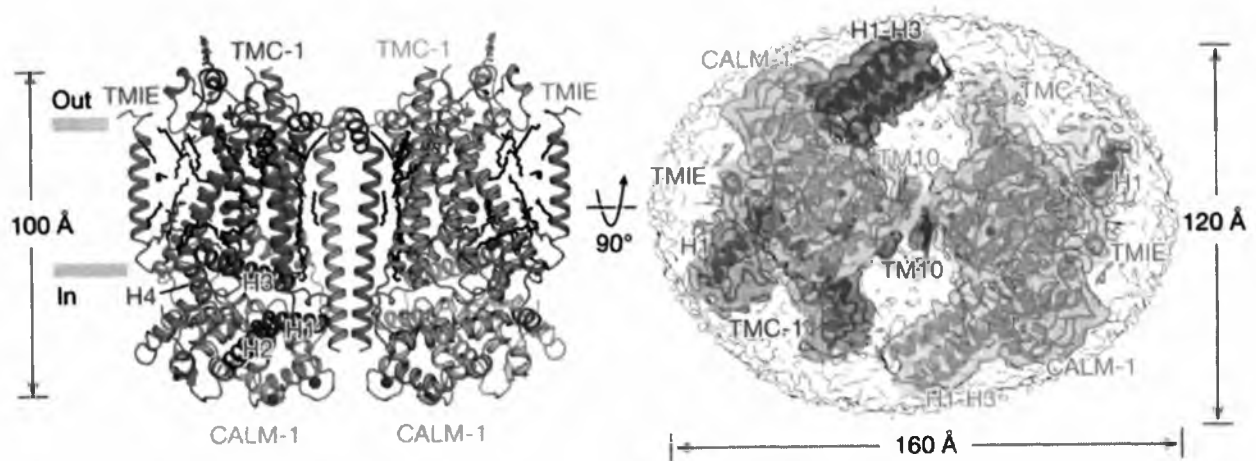
Структуры комплекса TMC-1 пролили свет на механосенсорную передачу звукового сигнала

Ключевые слова: Ионные каналы; Слух; Молекулярная динамика; Структурная биология; Механосенсорные рецепторы; Электронная микроскопия

Несмотря на глубокие социально-экономические последствия нарушений слуха и фундаментальную биологическую значимость понимания механосенсорной передачи, состав, структура и механизм работы комплекса механосенсорной передачи до недавнего времени оставались плохо изученными. Нарушениями слуха страдают более 460 миллионов человек во всем мире. Выяснение механизма, с помощью которого волосковые клетки передают механическую силу, и ответ на вопрос, как мы слышим, открывает двери для потенциальных вариантов лечения и терапии.

Ученые из США получили структуру трансмембранного каналоподобного белка 1 (TMC-1), входящего в комплекс механосенсорной передачи *C. elegans*. Комплекс, обладающий двойной симметрией, включает в себя по две копии трех следующих белков:

- TMC-1 (отвечает за формирование поры в мембране);
- CALM-1 (связывает ионы кальция);
- TMIE (трансмембранный белок внутреннего уха).



Расположение субъединиц белкового комплекса напоминает аккордеон, в котором субъединицы TMIE образуют ручки инструмента. Сила, воздействующая на TMIE – либо через мембрану, либо посредством прямых контактов, – заставляет этот белок соединяться с порообразующими трансмембранными спиралями TMC-1, открывая пору для проникновения ионов.

Реконструкция отдельных частиц и вычисление траектории молекулярной динамики показывают, как комплекс механосенсорной трансдукции деформирует липидный бислой.

Полученные результаты говорят о решающей роли липидно-белковых взаимодействий в процессе изменения конформации ионных каналов под действием механической силы.

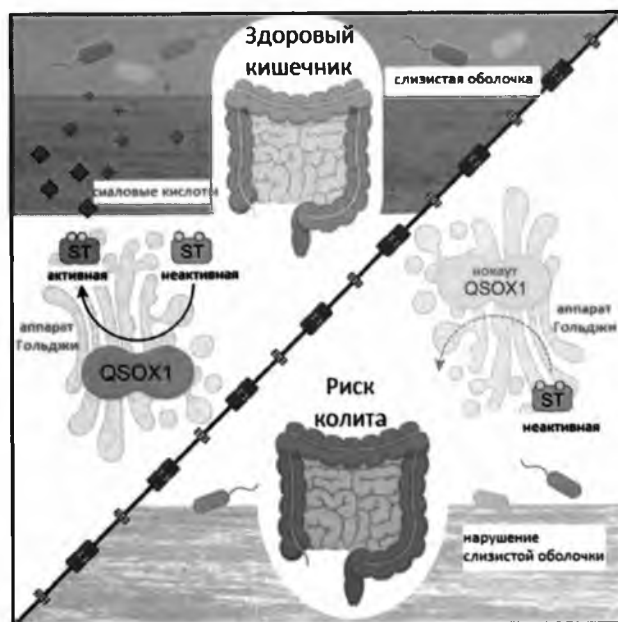
Первоисточник:

Jeong, H., Clark, S., Goehring, A. et al., Structures of the TMC-1 complex illuminate mechanosensory transduction, Nature/DOI: 10.1038/s41586-022-05314-8

Катализатор образования дисульфидных связей QSOX1 поддерживает целостность слизистой оболочки толстой кишки

Ключевые слова: Сульфгидрилоксидаза; Кишечник; Гликозилтрансферазы; Слизистая оболочка

Слизистая оболочка кишечника содержит муцины - высокомолекулярные гликопротеины, соединенные дисульфидными связями. Образование дисульфидных связей происходит в аппарате Гольджи и катализируется ферментом сульфгидрилоксидазой 1 (QSOX1). Муцины и QSOX1 синтезируются в большом количестве в бокаловидных клетках слизистой оболочки.



Известно, что у мышей с нокаутом гена QSOX1 нарушен слизистый барьер вследствие дефекта синтеза муцинов и наблюдается гиперчувствительность к индуцированному колиту.

В ходе нового исследования ученым удалось на молекулярном уровне выявить нормальную полимеризацию муцинов и других гликопротеинов на модельных мышцах с нокаутом QSOX1. При этом наблюдалось значительное снижение количества сиаловой кислоты в составе гликопротеинов слизистой оболочки толстой кишки.

Присоединение сиаловой кислоты к гликану, входящему в состав муцинов, происходит на последней стадии синтеза гликопротеина и катализируется сиалилтрансферазами (ST).

Сиалилтрансферазы - большое семейство ферментов, содержащих консервативную пару цистеиновых остатков, участвующих в формировании дисульфидной связи в структуре белка.

Выяснилось, что QSOX1 регулирует образование дисульфидов в сиалилтрансферазах, преобразуя неактивную форму фермента в активную. Таким образом, QSOX1 влияет на физиологию кишечника за счет регуляции активности сиалилтрансфераз в аппарате Гольджи, а не непосредственного введения дисульфидных связей в муцины.

Обнаруженный редокс-контролируемый QSOX1 механизм сиалирования, вероятно, играет роль и в других физиологических процессах, кроме поддержания нормального состава слизистой оболочки толстого кишечника, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Первоисточник:

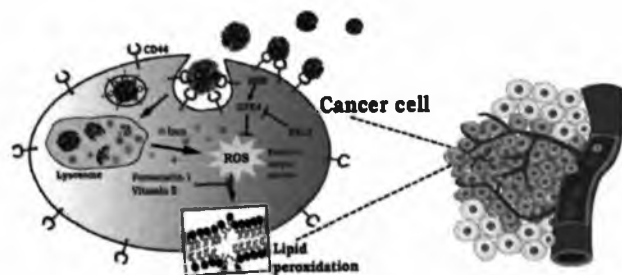
Tal Ilani, Nava Reznik, Noa Yeshaya, Tal Feldman, Patrick Vilela, Zipora Lansky, Gabriel Javitt, Michal Shemesh, Ori Brenner, Yoav Elkis, Neta Varsano, Ana M Jaramillo, Christopher M Evans⁶, Deborah Fass, The disulfide catalyst QSOX1 maintains the colon mucosal barrier by regulating Golgi glycosyltransferases, The EMBO Journal/DOI: 10.15252/embj.2022111869

Модификация поверхности наночастиц оксида железа для индукции ферроптоза

Ключевые слова: Наночастицы железа; Противоопухолевая терапия; Модификация поверхности; Ферроптоз

Терапевтические противоопухолевые агенты, как правило, активируют пути апоптоза, некроза или некроптоза. В последние годы внимание ученых привлекает альтернативный механизм гибели, ферроптоз, регулируемый ионами железа и обретший популярность в силу высокого потенциала использования для уничтожения опухолевых клеток. Ранее предложенные стратегии лечения злокачественных новообразований (ЗНО), основанные на ферроптозе, не характеризовались благоприятным профилем безопасности.

Ученые из Китая синтезировали биосовместимые и биоразлагаемые наночастицы железа на основе гиалуроновой кислоты (FHA NP) для индукции ферроптоза в целях уничтожения опухолей. ГК была взята в качестве поверхностно связывающего лиганда в силу способности нацеливаться на рецепторы CD44 и индуцировать рецептор-опосредованный эндоцитоз, обеспечивающий внутриклеточную доставку. FHA NP расщепляются эндогенной гиалуронидазой в лизосомах после эндоцитоза, где высвобождается Fe, а затем последовательно протекает реакция Фентона и индукция АФК, что, наконец, приводит к гибели клеток за счет перекисного окисления липидов.



Различие в уровнях экспрессии рецептора клеточной поверхности CD44, тесно связанного с эффективностью FHA NP, было подтверждено посредством FACS: опухолевые культуры (карциномы легкого, кишечника и молочной железы) показали сравнительно более высокие уровни CD44, чем здоровые клетки. Чтобы подтвердить биосовместимость FHA NP в этом исследовании, были также проведены

тесты на гемолиз крови человека, он составил менее 2%. При оценке цитотоксичности *in vitro* было показано, что по сравнению с контролем, не содержащим FHA NP, только 32,7±5%, 13,7±5% и 23,6±1% клеток MCF7 (рака молочной железы), HCT116 (аденокарциномы кишечника) и A549 (рака легкого), соответственно, выжили после 12 ч обработки 200 мкг/мл FHA NP. В клетках HFB (фибробластов) ни концентрация, ни время поглощения FHA NP не повлияли на выживаемость клеток.

Сравнение относительных значений уровня экспрессии мРНК выявило существенную разницу между *bax*, *gprk1* и *gprx4* в клетках MCF7, HCT116 и A549. Значения уровня экспрессии мРНК апоптотического гена *bax* и некротического гена *gprk1* существенно не отличались по сравнению с группой, не получавшей FHA NP, тогда как экспрессия мРНК ферроптотического гена *gprx4* была значительно снижена в каждой клеточной линии. Это свидетельствует об успешной индукции механизма ферроптоза в опухолевых клетках.

Синтезированные НЧ, модифицированные ГК, показали высокую эффективность и селективность в отношении опухолевых клеток, а также специфичность нацеливания на пути ферроптоза. При этом высокий профиль безопасности и биосовместимость, показанные *in vivo*, дают повод задуматься о вариантах дальнейшей модификации поверхности для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Первоисточник:

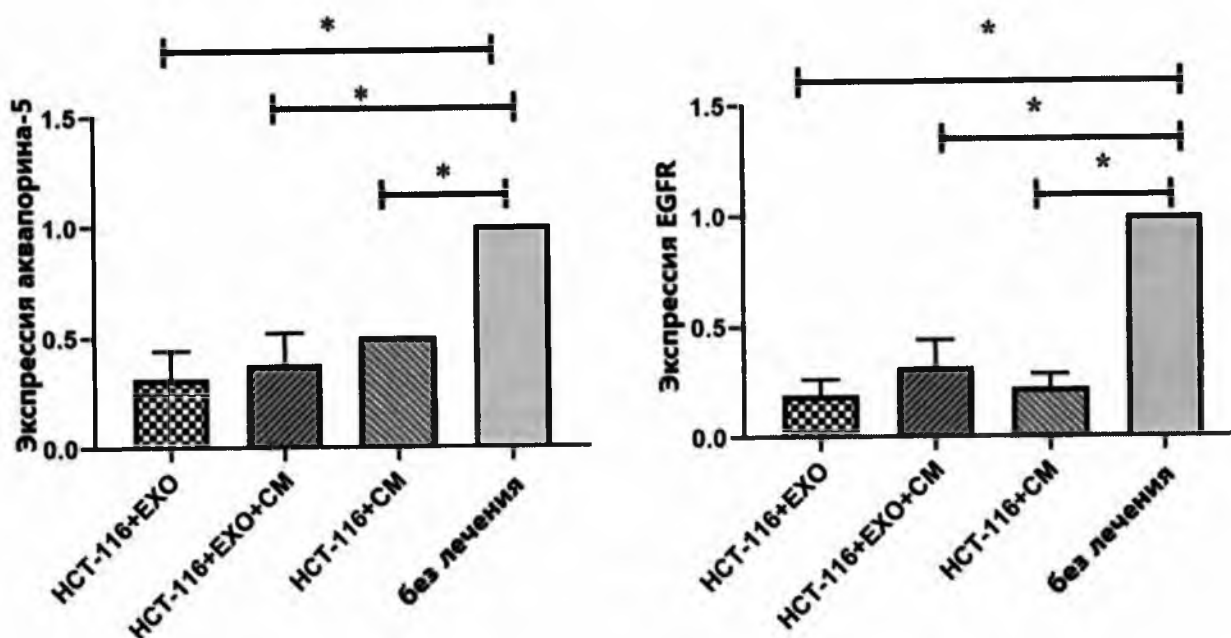
Baea S., Kima H., Kook Y-M. et.al, Induction of ferroptosis using functionalized iron-based nanoparticles for anti-cancer therapy, Mater. Today Bio, стр. 100457/DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100457

Экзосомы мезенхимальных стволовых клеток ингибируют экспрессию белков в клетках колоректальной карциномы

Ключевые слова: HCT-116; Экзосомы; Аквапорин-5; Мезенхимальные стволовые клетки

Колоректальный рак (КРР) находится на втором месте в списке злокачественных новообразований (ЗНО), приводящих к летальному исходу. Методами лечения данного ЗНО являются хирургическое вмешательство и адъювантная химиотерапия. Тем не менее, большинство случаев КРР диагностируются на поздней стадии, когда процесс образования метастазов сильно осложняет лечение. Кроме этого, у многих пациентов возникает рецидив опухоли. Выявление молекулярных механизмов метастазирования КРР крайне важно для разработки таргетной терапии.

В новом исследовании экзосомы были выделены из культуры человеческих мезенхимальных стволовых клеток (МСК) жировой ткани. Клеточные линии рака толстой кишки HCT-116 культивировали совместно с кондиционированной средой (СМ) и/или со 100 мкг/мл экзосом (EXO) из МСК в течение 48 ч. С помощью ПЦР определяли экспрессию аквапорина-5 и EGFR в HCT-116. При добавлении СМ и/или экзосом экспрессия аквапорина-5 и EGFR, которые связывают с развитием КРР, значительно снижалась в HCT-116 по сравнению с контрольной группой.



Исследование показало, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, могут ингибировать экспрессию двух важных молекул, участвующих в прогрессировании колоректального рака.

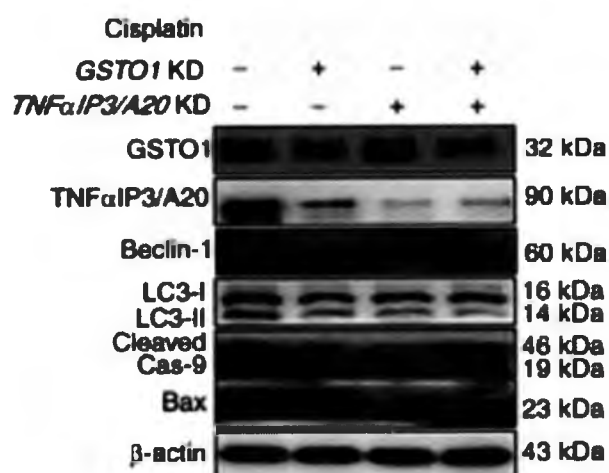
Первоисточник:

Mansourabadi A.H., Aghamajidi A., Faraji F., et al., Mesenchymal stem cells-derived exosomes inhibit the expression of Aquaporin-5 and EGFR in HCT-116 human colorectal carcinoma cell line, *Molecular and Cell Biology*, № 1, стр. 1-9/DOI: 10.1186/s12860-022-00439-0

Белковый комплекс GSTO1-TNF α IP3/A20 обеспечивает лекарственную устойчивость опухолевых клеток

Ключевые слова: GSTO1; TNF α IP3/A20; Множественная лекарственная устойчивость; Цисплатин; Колоректальный рак

Цисплатин широко используется в лечении рака толстой кишки. Эффективность препарата сильно зависит от наличия или отсутствия приобретенной множественной лекарственной устойчивости (MDR) опухолевыми клетками. Фермент детоксикации фазы II - глутатион-S-трансфераза Ω -1 (ген *GSTO1*) - играет важные роли в процессах аутофагии и апоптоза, которые непосредственно связаны с MDR. Цель настоящего исследования состояла в раскрытии механизма MDR, опосредованной геном *GSTO1*.



Ученые из США и Кореи использовали культуру клеток колоректальной карциномы HCT-116 с множественной лекарственной устойчивостью (HCT-116-MDR), в которой для моделирования данного состояния были экзогенно экспрессированы ген *GSTO1* и ген *ABCB1*, кодирующий ионный транспортер. В качестве контроля использовали культуру клеток HCT-116 дикого типа. В HCT-116-MDR индукция аутофагии протекала через кальций-зависимый путь, тогда как в HCT-116, напротив, активация апоптоза была опосредована через митохондриальный путь (результат выхода апоптогенных белков из межмембранного

пространства митохондрий в цитоплазму клеток).

В клетках HCT-116-MDR с конструкцией CRISPR/Cas9, повреждающей ген *GSTO1*, наблюдалось снижение интенсивности аутофагии, но вместе с тем и усиление апоптоза, что еще раз подчеркивает важную роль гена *GSTO1* в формировании MDR. Процедура препаративной аффинной очистки позволила обнаружить, что белок TNF α IP3/A20 связывается с GSTO1 в клеточном лизате HCT-116-MDR. Кроме того, была установлена ко-экспрессия генов *TNF α IP3/A20* и *GSTO1* в HCT-116-MDR. Далее авторы показали, что нокаут гена *GSTO1* или гена *TNF α IP3/A20* повышает чувствительность клеток HCT-116-MDR к цисплатину, а в случае нокаута обоих генов чувствительность к этому лекарству возрастает еще больше. Таким образом, был открыт новый белковый комплекс GSTO1-TNF α IP3/A20, участвующий в MDR опухолевых клеток.

Воздействие ингибиторами на оба белка комплекса GSTO1-TNF α IP3/A20, ассоциированного с резистентностью к цисплатину, или на уникальную область их контакта может быть одним из способов предотвращения MDR в случае гиперэкспрессии генов *GSTO1* и *TNF α IP3/A20*. Для продолжения исследований планируется создать модели опухолей с нокаутом генов *GSTO1* и *TNF α IP3/A20* для детального изучения MDR *in vivo*.

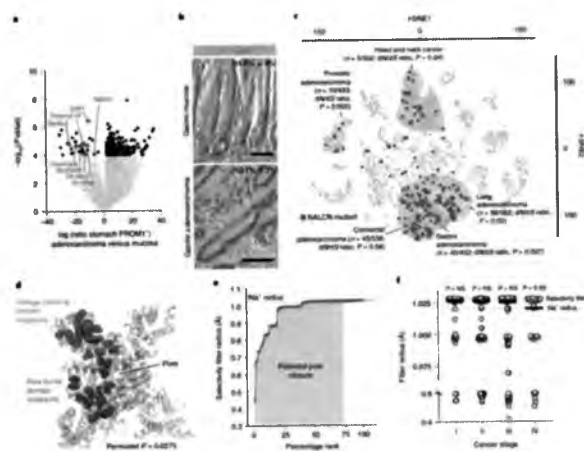
Первоисточник:

Souren Paul, Monika Bhardwaj, Sun Chul Kang, GSTO1 confers drug resistance in HCT-116 colon cancer cells through an interaction with TNF α IP3/A20, *Int J Oncol*, № 61(5), стр. 136/DOI: 10.3892/IJO.2022.5426

NALCN - новая универсальная мишень для терапии пациентов с диссеминированными солидными опухолями

Ключевые слова: Таргетная терапия; NALCN; Метастатический рак

Диссеминированные злокачественные новообразования (ЗНО) характеризуются быстрым прогрессированием, которое в большинстве случаев приводит к смерти. Радикальным образом изменить данную негативную тенденцию позволила бы разработка терапии, направленной на инактивацию процессов, инициирующих метастазирование опухолей. Механизмы, лежащие в основе данного феномена, остаются в настоящее время предметом активного научного поиска.



Международной исследовательской группой впервые представлены весьма многообещающие результаты терапии пациентов с диссеминированными ЗНО. «Молекулой будущего» авторы называют субъединицу ионного натриевого канала NALCN, чувствительную к мембранному потенциалу и, как оказалось, выполняющую также функцию регулятора миграции клеток - как малигнизированных клеток за пределы первичной опухоли, так и нормальных эпителиоцитов.

Инактивирующие мутации в гене, кодирующем NALCN, приводят к нарушению функционирования данного канала, что влечет за собой изменение клеточного мембранного потенциала и инициацию миграции клеток. В исследование было включено 10 022 образца солидных опухолей человека, инактивирующие мутации в гене NALCN были определены в образцах рака желудка (РЖ) и колоректального рака (КРР). В последующей серии экспериментов на мышиных моделях было показано, что патогенные варианты в гене NALCN не влияют на заболеваемость РЖ и КРР, но значительным образом ассоциированы с большим числом циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и развитием отдаленных метастазов. Введение гадолиния - блокатора NALCN-канала, - в свою очередь, приводило к снижению числа ЦОК и частоты развития вторичных опухолевых очагов. Изучение циркулирующих нормальных эпителиоцитов у интактных мышей показало, что существует некий «здоровый» клеточный пул, необходимый для формирования эпителия легких, почечных канальцев и клубочков.

Инактивирующие мутации в гене, кодирующем NALCN, приводят к нарушению функционирования данного

Как показали результаты исследования, NALCN регулирует процесс диссеминации клеток и в норме, т.е. независимо от наличия злокачественной опухоли. Молекула представляет собой универсальную потенциальную мишень для терапии пациентов с метастатическим поражением, а также для профилактики распространения опухоли у больных локализованными ЗНО.

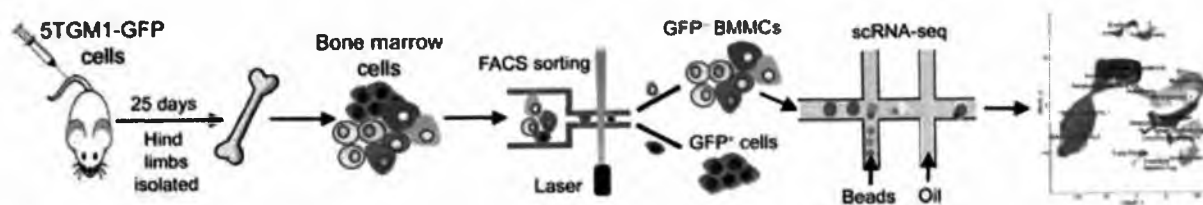
Первоисточник:

Rahrmann E.P., Shorthouse D., Jassim A. et al., The NALCN channel regulates metastasis and nonmalignant cell dissemination, Nature Genetics, № online, стр. -/DOI: doi.org/10.1038/s41588-022-01182-0

Подавление образования остеолитических поражений при множественной миеломе с помощью CST6

Ключевые слова: Транскриптом; Множественная миелома; scRNA-Seq

Множественная миелома - злокачественное плазмноклеточное новообразование с высоким уровнем летальности (десятилетний уровень выживаемости 3%). Одним из характерных симптомов является образование остеолитических поражений - участков разрушения костной ткани, ведущих к повышенной ломкости костей и боли в костях. На текущий момент точные причины образования остеолитических поражений при множественной миеломе неизвестны.



Международная команда ученых из США и Китая исследовала пациентов с диагностированной множественной миеломой, распределенных в группы по признаку наличия остеолитических поражений. Анализ дифференциальной экспрессии опухолевых клеток CD138⁺ показал, что у пациентов без остеолитических поражений повышен уровень экспрессии цистатина M/E (*CST6*). Повышенный уровень *CST6* в клетках множественной миеломы был подтвержден с помощью иммуносорбентного ферментного анализа. Рекомбинантный *CST6* и сыворотка пациентов с высоким уровнем *CST6* оказались способны блокировать дифференцировку остеокластов у мышей с моделью множественной миеломы. Результаты одноклеточного секвенирования РНК (scRNA-Seq) мононуклеаров из костного мозга мышей с миеломой позволили установить, что воздействие *Cst6* предотвращает дифференцировку остеокластов.

Как показали результаты исследования, *CST6* представляет собой регулятор состояния костной ткани и может рассматриваться как потенциальный ингибитор резорбции костной ткани для лечения заболеваний, связанных с остеокласт-опосредованной потерей костной массы.

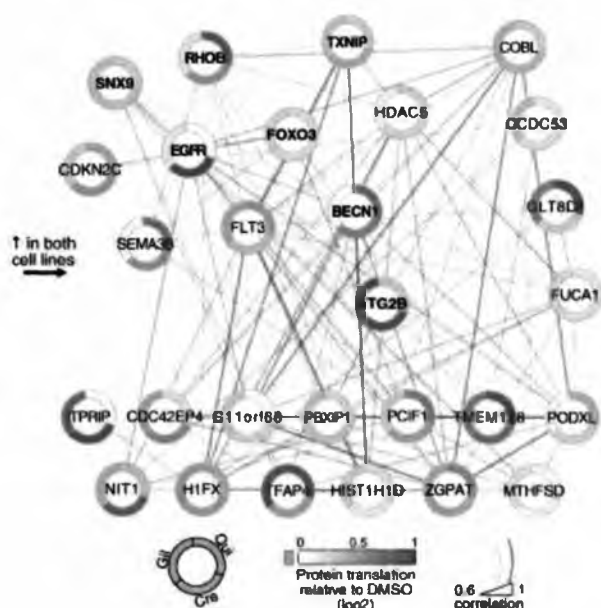
Первоисточник:

Gai D., Chen J.-R., Stewart J. P., et al., *CST6* suppresses osteolytic bone disease in multiple myeloma by blocking osteoclast differentiation, *Journal of Clinical Investigation*, № 132(18)/ DOI: 10.1172/JCI159527

Аутофагия как механизм резистентности к ингибиторам FLT3 при остром миелоидном лейкозе

Ключевые слова: Аутофагия; Протеомика; Тирозинкиназные ингибиторы; Острый миелоидный лейкоз

Fms-подобная тирозинкиназа 3 (fms-like tyrosin kinase 3, FLT3) - рецепторная тирозинкиназа, экспрессируемая на гемопоэтических клетках-предшественниках. В 25% случаев острого миелоидного лейкоза внутри гена *FLT3* встречаются внутренние tandemные дупликации, а их наличие ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. FLT3 является одной из распространенных молекулярных мишеней для ингибиторов тирозинкиназ, однако к препаратам этого класса быстро вырабатывается устойчивость. Молекулярные механизмы такой резистентности представляют значительный исследовательский интерес.



Международная команда исследователей провела масштабный анализ протеома клеточных культур острого миелоидного лейкоза, обработанных ингибиторами FLT3 и содержащими внутренние tandemные дупликации в гене *FLT3*. В работе использовали метод исследования мультиплексной расширенной динамики белков (multiplexed enhanced protein dynamics, mePROD), при котором клетки после обработки препаратом помещаются в среду с аминокислотами, меченными стабильными изотопами. Затем концентрация и состав белков определяются с помощью комбинированной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Было обнаружено, что обработка ингибиторами FLT3 подавляет трансляцию практически всех белков, кроме тех, что относятся к регулирующим аутофагию каскадам. Аналогичная картина наблюдалась при анализе транскриптома. Анализ фосфорилированных белков также показал активацию путей, ассоциированных с аутофагией, включая сигнальный путь mTORC1. Было показано, что аутофагия активируется специфично внутри клеток с мутантным *FLT3*. В то же время ингибирование аутофагии с помощью интерферирующих РНК (*in vitro*) и специфических соединений (*in vivo*) способствовало преодолению резистентности к ингибиторам тирозинкиназ и сдерживало пролиферацию опухолевых клеток.

Обнаруженный специфический механизм резистентности острого миелоидного лейкоза к терапии ингибиторами FLT3 может стать основой для разработки новых вариантов комбинированной терапии.

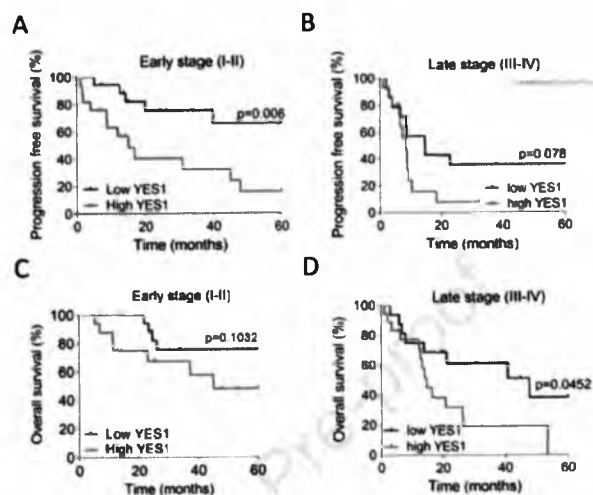
Первоисточник:

Koschade S.E., Klamm K., Shaid S., et al., Translatome proteomics identifies autophagy as a resistance mechanism to on-target FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia., *Leukemia*, № 36(10)/DOI: 10.1038/s41375-022-01678-y

YES1 - новая мишень для таргетной терапии мелкоклеточного рака легкого

Ключевые слова: Таргетная терапия; Мелкоклеточный рак легкого; Предиктивный биомаркер

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) остается одним из самых прогностически неблагоприятных злокачественных новообразований. Низкие показатели выживаемости при МРЛ обусловлены не только крайне агрессивным клиническим течением заболевания, но и отсутствием эффективных схем лечения, в том числе одобренных таргетных препаратов. В связи с этим важность изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе МРЛ, не вызывает сомнений, а поиск новых мишеней для направленного лекарственного воздействия является крайне актуальным.



Целью нового исследования стало изучение прогностической и предиктивной роли потенциального биомаркера МРЛ – протеина YES1. В экспериментальную группу были включены 120 пациентов с МРЛ, контрольную группу составили образцы немелкоклеточного рака легких. При оценке вклада уровня экспрессии YES1 в риск прогрессирования заболевания данный биомаркер выступил независимым фактором неблагоприятного прогноза. Гиперэкспрессия или амплификация YES1 достоверно снижали как общую выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования. Деpletion YES1 в эксперименте приводила к значительному снижению клеточной

пролиферации, роста опухоли, риска отдаленного метастазирования, активируя апоптоз и регрессию опухолевого процесса, восстанавливая чувствительность МРЛ к лучевой терапии. Фармакологическая блокада YES1 специфическим ингибитором SH6953755 или дазатинибом, в свою очередь, также индуцировала выраженный противоопухолевый ответ в опытных моделях и в ксенографтах. Качественно-количественный уровень детекции YES1 в экзосомах плазмы пациентов с МРЛ и в мышечных моделях был равнозначным аналогичному показателю при измерении в опухоли, что свидетельствует о возможности применения YES1 в качестве биомаркера с целью мониторинга течения заболевания и отбора пациентов для таргетной терапии.

Представленные результаты говорят о возможности внедрения маркера YES1 в клиническую практику, что могло бы благоприятно сказаться на отдаленных результатах лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого.

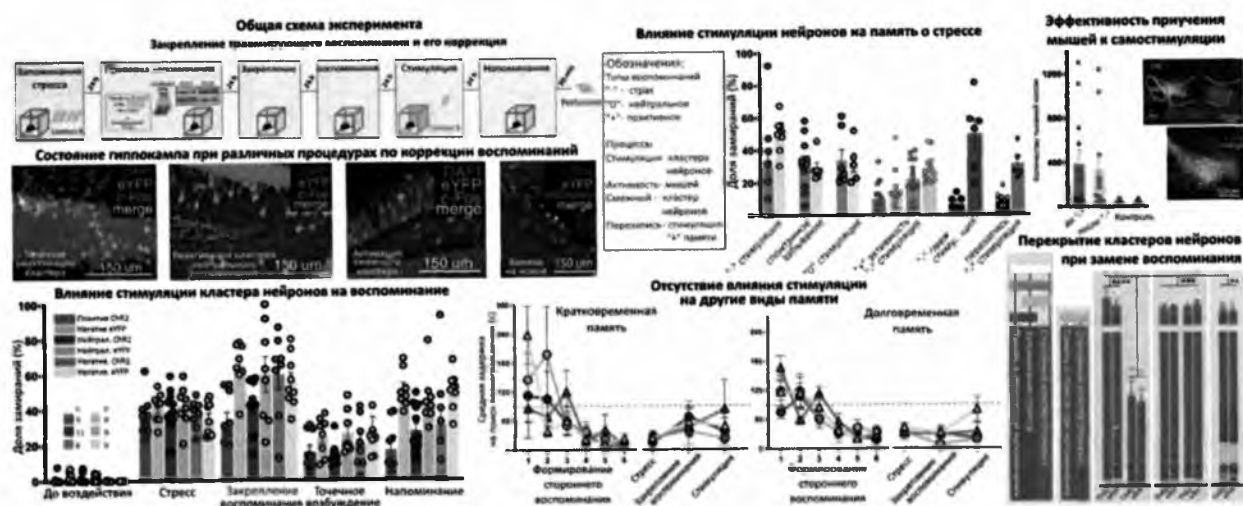
Первоисточник:

Redin E., Garrido-Martin E.M., Valencia K. et al., YES1 is a druggable oncogenic target in Small Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology*, № online, стр. -/DOI: 10.1016/j.jtho.2022.08.002

Механизмы подавления страха с точки зрения структуры и активности нейронов

Ключевые слова: Кластер нейронов; Память; Светостимуляция; Гиппокамп

Современные методы терапии нарушений эмоциональной памяти в основном ориентированы на интенсивность реакции. При этом они не устраняют само травмирующее воспоминание. Воспоминания хранятся в мозге в виде нейронных ансамблей, формирующихся во время обучения и повторно активирующихся в момент вспоминания. Ученые предложили метод терапии, основанный на генерации несоответствия запомненного события ожиданиям и, как следствие, замене ассоциации. Процесс реорганизации памяти оценивали на трансфицированных вирусом мышях, нейроны гиппокампов которых экспрессировали маркеры и светочувствительные рецепторы, способные управлять активацией нейронных ансамблей. С целью светостимуляции нейронов животным имплантировали оптоволоконна. В ходе экспериментов у модельных мышей сначала инициировали закрепление воспоминания, связанного со стрессом, затем изучали процесс запоминания, а далее корректировали этот процесс световой стимуляцией отдельных нейронов.



Мыши, которым стимулировали связанные с воспоминанием нейроны в отсутствие контекста, быстрее теряли ассоциацию стресса с маркерным фактором и далее лучше проявляли себя в поведенческих тестах, где такой маркерный фактор появлялся снова. Эффект достигался путем стимуляции не только отдельных нейронов, участвовавших в фиксации конкретного воспоминания, но и групп нейронов. На другие типы памяти стимуляция влияния не оказала. Эффект терапии сохранялся спустя 2 недели. Предположительно, путь от черной субстанции к базолатеральной области миндалевидного тела обеспечивает не только формирование страха, но и быстрое восстановление поведения, связанного с вызванной стрессом депрессией.

Манипуляции с дорсальной зубчатой извилиной гиппокампа - потенциальная терапевтическая мишень для модуляции воспоминаний. Предложенный авторами подход может применяться для терапии посттравматического стрессового расстройства при условии применения менее инвазивных точечных методов.

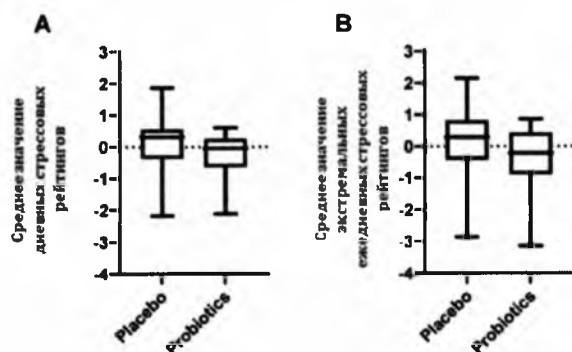
Первоисточник:

Grella, S.L., Fortin, A.H., Ruesch, E. et al., Reactivating hippocampal-mediated memories during reconsolidation to disrupt fear, Nature Communications, № 13, стр. 4733/DOI: 10.1038/s41467-022-32246-8

Пробиотическая смесь влияет на морфологию и функцию мозга у здоровых людей

Ключевые слова: Микробиота кишечника; Пробиотик; Психическое здоровье; Вегетативная нервная система

Показано, что модуляция кишечной микробиоты, например, пробиотиками влияет на функцию и морфологию мозга человека. Некоторые пробиотики могут быть полезны для психического здоровья человека, что подтверждают результаты доклинических и клинических исследований. Однако механизмы, с помощью которых пробиотики оказывают свое действие на людей, еще не совсем понятны.



В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 22 здоровых человека в течение 4 недель принимали пробиотическую смесь из *Lactobacillus helveticus* (2×10^9 КОЕ), *Lactiplantibacillus plantarum* (8×10^8 КОЕ) и *Bifidobacterium longum* (7×10^7 КОЕ) или плацебо. Эффекты были исследованы учеными из Швеции с помощью МРТ.

Прием пробиотика вызвал значительное увеличение функциональной связности между языковой сетью и несколькими областями мозга по сравнению с плацебо. С помощью программного обеспечения ВюРас ученые показали отсутствие значимого влияния пробиотика на активность вегетативной нервной системы.

Результаты анализов (крови и слюны) показали незначительное влияние пробиотика на желудочно-кишечное и системное воспаление. Биомаркеры нейроэндокринной передачи сигналов оси кишечник-мозг не изменились под влиянием пробиотика. С помощью анкет и актиграфов испытуемые были охарактеризованы в отношении их психического здоровья. Симптомы депрессии, тревоги и стресса снизились в группе пробиотика, качество сна изменилось незначительно.

Показанные изменения в сером веществе подтверждают гипотезу о потенциальном пробиотическом влиянии на морфологию мозга у здоровых людей, что способствует лучшему пониманию механизма воздействия пробиотиков на ось кишечник-мозг. Это означает, что конкретные пробиотические штаммы потенциально могут влиять на психическое здоровье.

Первоисточник:

Rode J., Edebol Carlman H.M., König J., et al., Multi-Strain Probiotic Mixture Affects Brain Morphology and Resting State Brain Function in Healthy Subjects: An RCT, *Cells*, № 18, стр. 2922/DOI: 10.3390/cells11182922

Ультрафиолет модифицирует пищевое поведение у мужчин

Ключевые слова: Метаболизм; Аппетит; Половой диморфизм; Ультрафиолет

Половой диморфизм выражается не только в анатомо-физиологических особенностях женского и мужского организма, но также обусловлен значительной разницей в метаболических процессах, участвующих в поддержании как психосоматического здоровья, так и регуляции поведения у обоих полов.



Целью недавнего исследования американских ученых было изучение изменений метаболизма и поведенческих особенностей у мужчин и женщин при экспозиции ультрафиолетового (солнечного) излучения.

Результаты ретроспективного анализа данных более 3 000 человек из национального регистра по оценке качества питания США показали, что по сравнению с женщинами метаболический фон мужчин достоверно чаще подвержен сезонным колебаниям, в том числе при изменении интенсивности солнечного излучения ($p < 0,001$). Так, при оценке потребления энергии зимой и летом было обнаружено значительное повышение энергопотребления мужчинами в летнее время (2,188 ккал vs 1,875 ккал, $p < 0,001$), в то время как у женщин данный показатель оставался неизменным. Повышение инсоляции у мужчин сопровождалось изменением пищевого поведения, усилением аппетита и увеличением объема потребления питательных веществ.

На экспериментальных мышинных моделях было показано, что усиление аппетита при УФ-воздействии коррелирует с возрастанием уровня грелина в циркулирующей крови за счет его транскрипционной активации в адипоцитах кожи у самцов. У особей же женского пола данного эффекта не наблюдалось: причина, как полагают ученые, кроется в специфичности эстрогенового блока процесса транскрипции.

Представленные результаты позволяют определить кожный покров человека как один из ведущих медиаторов в поддержании энергетического баланса в организме человека, а также рассматривать его в качестве терапевтической мишени при лечении эндокринных расстройств с учетом половых различий.

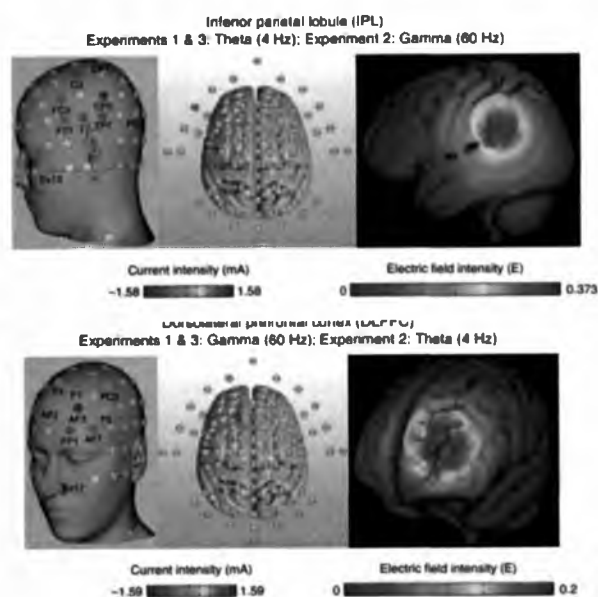
Первоисточник:

Parikh Sh., Parikh R., Michael K. et al., Food-seeking behavior is triggered by skin ultraviolet exposure in males, *Nature Metabolism*, № 4, стр. 883-900/DOI: 10.1038/s42255-022-00587-9

Транскраниальная нейростимуляция улучшает кратковременную и долгосрочную память

Ключевые слова: Нейростимуляция; Старение; Память

Разработка и внедрение в клиническую практику нейропротективных и нейромодулирующих технологий является одним из крайне актуальных направлений в трансляционной медицине. Замедление физиологического старения головного мозга (ГМ), а также улучшение когнитивных функций, в той или иной степени достигаемое в настоящее время медикаментозным путем, потенциально может быть осуществлено за счет недорогого и доступного способа. В представленном исследовании авторы демонстрируют результаты крайне успешного применения транскраниальной нейростимуляции для компенсации мнемонических расстройств у лиц пожилого возраста.



Используя неинвазивный метод транскраниальной стимуляции ГМ переменным током с помощью наложенных электродов, исследователи провели четырехдневную серию экспериментов на когорте из 150 людей в возрасте от 65 до 88 лет. Низкочастотная модуляция коры нижней парietальной доли ГМ улучшала преимущественно краткосрочную память на 2-4 дни исследования с сохранением эффекта в течение месяца после завершения эксперимента. Высокочастотная стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры способствовала улучшению долговременной памяти. Степень изменений мнемонических функций после четырехдневной экспозиции коррелировала с отсроченными результатами.

Результаты исследования позволили авторам сформулировать гипотезу о том, что пластичность процесса старения ГМ может быть эффективно и селективно использована для модуляции нейрокогнитивных функций с применением методов нейростимуляции и с учетом пространственно-спектральных параметров «память-специфичных» кортикальных полей.

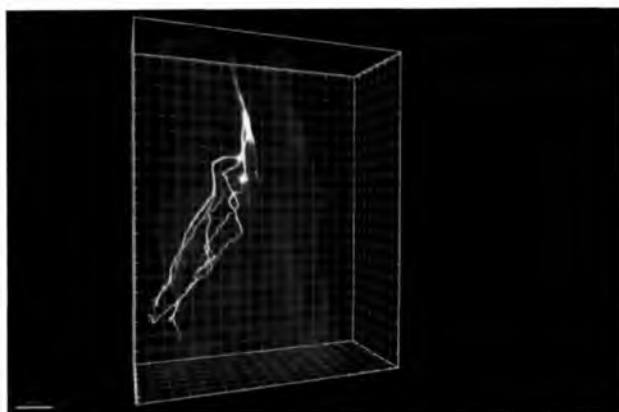
Первоисточник:

Grover Sh., Wen W., Viswanathan V. et al., Long-lasting, dissociable improvements in working memory and long-term memory in older adults with repetitive neuromodulation, *Nature Neuroscience*, № 25, стр. 1237-1246/DOI: 10.1038/s41593-022-01132-3

Роль соматосенсорной иннервации жировой ткани

Ключевые слова: Белая жировая ткань; Афферентные нейроны; Бурая жировая ткань

Коммуникация между жировой тканью и центральной нервной системой необходима для поддержания энергетического гомеостаза организма. Известно, что помимо гормональной регуляции эта коммуникация осуществляется с помощью соматосенсорных нейронов, иннервирующих жировую ткань, и что эти нейроны восходят не к узлам симпатической нервной системы, а к дорсальным корешковым ганглиям, содержащим тела афферентных (сенсорных) нейронов.



Группа ученых из США разработала способ визуализации всего аксона, проходящего от дорсального корешкового ганглия к подкожным адипоцитам: модельным мышам вводили аденоассоциированный вирус, экспрессирующий флюоресцентный белок, непосредственно в дорсальные корешковые ганглии спинного мозга на уровне позвонков T13 и L1. Это позволило подтвердить сенсорную иннервацию белого жира паховой области экспериментальных животных.

С помощью оригинальной методики исследователям удалось добиться селективной деструкции маленьких популяций сенсорных нейронов в жировой ткани, не нарушив при этом симпатическую передачу. Было показано, что в случае деструкции афферентных нейронов и, как следствие, отсутствия сенсорной передачи в мозг происходит активизация процесса конверсии белого жира в бурый, управляемая симпатической нервной системой. Это приводит к усилению продукции тепла и повышению температуры тела животного в термонеutralных условиях.

Полученные результаты позволяют предположить, что иннервирующие белую жировую ткань сенсорные нейроны модулируют функцию адипоцитов, действуя противоположно симпатической системе. Авторы планируют аналогичным путем исследовать роль иннервации дорсальными корешковыми ганглиями других interoцептивных систем.

Первоисточник:

Wang Y., Leung V., Zhang Y et al., The role of somatosensory innervation of adipose tissues, Nature/DOI: 10.1038/s41586-022-05137-7

Обнаружен нейрональный фактор *Ascl1*, обладающий потенциалом перепрограммирования фибробластов в кардиомиоциты

Ключевые слова: Регулятом; Эпигенетика; Регуляторы репрограммирования; Прямое перепрограммирование

Прямое перепрограммирование произвело революцию в понимании биологии развития стволовых клеток и разработке новых стратегий регенеративной медицины. Однако общие механизмы того, каким образом в клетках происходит перепрограммирование транскриптома и эпигенома (т.е. *ремоделирование регулятома*), ранее не изучались. Перепрограммирование фибробластов в кардиомиоциты рассматривается как потенциальная стратегия лечения сердечной недостаточности после сердечного приступа или при других болезнях сердца.



Ученые из Университета Северной Каролины в Чапел-Хилл (США) обнаружили более рациональный и эффективный метод перепрограммирования клеток соединительной ткани (фибробластов) в здоровые клетки сердечной мышцы (кардиомиоциты). Исследователи охарактеризовали ранние изменения в регулятоме трех различных типов прямого перепрограммирования и выявили специфические для каждой клеточной линии особенности, а также общие регуляторные транскрипционные факторы.

Потенциал нейронального фактора *Ascl1* различается в зависимости от клеточной линии. *Ascl1* вместе с *Mef2c* стимулируют эффективное перепрограммирование фибробластов в зрелый фенотип кардиомиоцитов. С помощью ChIP-seq и RNA-seq авторы обнаружили, что MEF2C

управляет сдвигом связывания ASCL1 от нейрональных генов к кардиальным генам, направляя их совместную эпигенетическую и транскрипционную активность.

В результате проведенного исследования было подтверждено существование общих регуляторов различных видов прямого перепрограммирования и опровергнуто предположение о том, что транскрипционные факторы обладают только специфическими для конкретной линии способностями к изменению направления клеточной дифференцировки, - основная предпосылка, используемая ранее для разработки подходов к прямому перепрограммированию.

Первоисточник:

Haofei Wang et al., Cross-lineage potential of *Ascl1* uncovered by comparing diverse reprogramming regulatomes, *Cell Stem Cell*, № (2022)/DOI: 10.1016/j.stem.2022.09.006

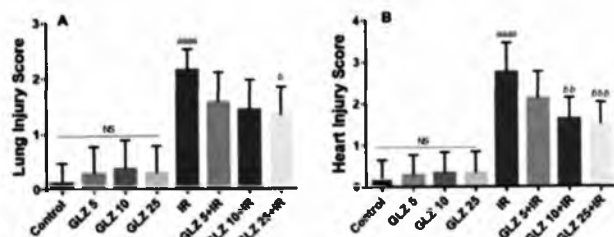
Гликлазид против радиационно индуцированной кардиотоксичности

Ключевые слова: Гликлазид; Ионизирующее облучение; Лучевая терапия

Два главных побочных эффекта после лучевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в области грудной клетки - кардиотоксичность и повреждение легких - сопровождаются нарушениями структуры ДНК, эндотелиальных клеток сосудов и индукцией окислительного стресса.

Гликлазид (ГЛЗ) - сульфонилмочевина второго поколения - является пероральным сахароснижающим средством, которое используется в терапии сахарного диабета. Фармакологический эффект ГЛЗ характеризуется антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами.

Ученые из Ирана провели экспериментальное исследование на 64 мышах в восьми группах: контроль; ГЛЗ - 5, 10 и 25 мг/кг; ионизирующее облучение (ИО) - 6 Гр; ИО в сочетании ГЛЗ - 5, 10 и 25 мг/кг. Введение ГЛЗ во всех трех дозах мышам, подвергшимся воздействию ИО, значительно снижало выход малонового альдегида (MDA), одного из конечных продуктов перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот в клетках, по сравнению с группой, получавшей только ИО. При этом доза 25 мг/кг была более эффективной, чем другие дозы ($P < 0,0001$). Также введение ГЛЗ значительно снижало содержание GSH (глутатиона) у мышей, подвергшихся воздействию ИО ($P < 0,0001$ и $P < 0,01$, соответственно, для сердца и легких), по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей только ГЛЗ.



У мышей, подвергшихся воздействию ИО, наблюдались инфильтрация лейкоцитами (в основном макрофагами, лимфоцитами и нейтрофилами), наличие эритроцитов, отек, выраженный застой, альвеолярные повреждения с утолщением альвеолярного промежутка и коллапс альвеолярного мешка в легочной ткани. Введение ГЛЗ в

некоторой степени способствовало снижению тяжести воспаления и степени застоя, а также уменьшению толщины стенок воздушного мешка.

В контрольной группе не наблюдалось значительных изменений в гистопатологии миокарда мышей по сравнению с группами, получавшими ГЛЗ.

Кардиотоксичность индуцировалась ИО в дозе 6 Гр, наблюдались следующие гистологические признаки: инфильтрация лейкоцитов (преимущественно лимфоцитов и макрофагов) между миоцитами; гиперемия; отек; вакуолизация цитоплазмы; дистрофия и некроз миоцитов. Введение ГЛЗ мышам, подвергшимся воздействию ИО, показало улучшение функций сердечной мышцы по сравнению с группой, получавшей только ИО. Наблюдались умеренный отек, умеренная инфильтрация мононуклеарными клетками и небольшая дегенерация. ГЛЗ напрямую ингибировал гистологическое повреждение, вызванное ИО.

Как показали результаты проведенного исследования, воздействие ИО способствует проявлению атипичных особенностей гистоструктуры сердца и легких, вызывая окислительный стресс в тканях, а введение ГЛЗ - напротив, уменьшению повреждений сердца и легких и улучшению показателей окислительного стресса у мышей.

Первоисточник:

Amiri F.T., Arzani S., Farzipour S. et al, Radioprotective effects of gliclazide against irradiation-induced cardiotoxicity and lung injury through inhibiting oxidative stress, Med.Oncol., № 39, стр. 199/DOI: 10.1007/s12032-022-01803-y