



НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

04/2026

SARS-COV-2

АУТОИММУННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВИРУСОЛОГИЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И
ОЖИРЕНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ОНКОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

НОВОСТИ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ,
АКУШЕРСТВО И
ПЕДИАТРИЯ

ЭПИГЕНЕТИКА

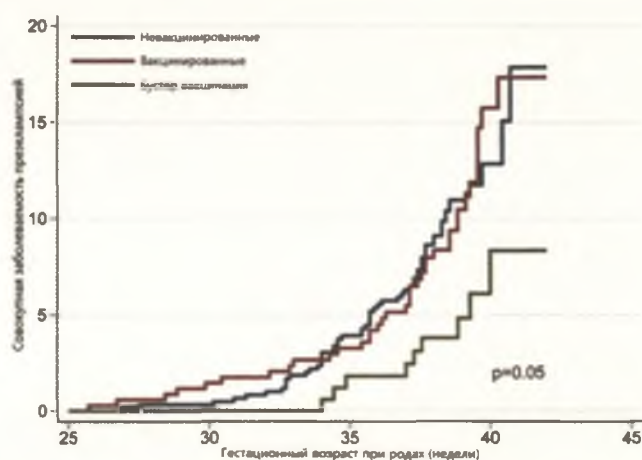


SARS-COV-2	• Вакцинация от COVID-19 во время беременности снижает риск преэклампсии	2
АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Изменения в экспрессии генов при аллергии на пылевых клещей	3
БИОИНФОРМАТИКА	• Критическая оценка «черных списков»: существуют более эффективные подходы?	4
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• Показана ассоциация регуляторов клеточного цикла со старением и дисфункцией микроглии	5
ВИРУСОЛОГИЯ	• Как генетика и внешние условия влияют на вирус человека	6
	• Факторы персистенции ДНК ВЭБ	7
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Белок ECM1 защищает печень при стеатозе	8
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Геномные, фенотипические и географические ассоциации длины теломер лейкоцитов в США	9
ГИСТОЛОГИЯ	• Моделирование старения кожи <i>in vitro</i> : от упрощенных двумерных моделей к трехмерным микрофизиологическим системам	10
	• Новая мышечная модель точно имитирует миофибриллярную миопатию человека	11
ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ	• Миссенс-мутация в гене рецептора ГПП-1 определила эффект от его агонистов	12
ИММУНОЛОГИЯ	• HLA-типирование 226 индивидов из трех городских агломераций Южно-Африканской Республики	13
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	• Белковые биндеры прицельно доставили митохондрии в клетки и замедлили их дегенерацию	14
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• I фаза испытаний персонализированной мРНК-вакцины против РМЖ	15
	• Состояние тимуса как биомаркер эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований	16
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Акральная меланома: связь генетического происхождения и соматического профиля мутаций	17
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Новое масштабное исследование вариаций длины STR и их связи с риском развития нейродегенеративных заболеваний	18
	• Уровень белка p-tau217 может предсказать риск развития деменции у женщин за 25 лет до появления симптомов	19
НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ	• Как клетки «чувствуют силу»: новый взгляд на цитоскелет	20
	• Первые результаты расширенного неонатального скрининга в РФ	21
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ	• Когортное исследование не выявило повышения частоты ЗНО после применения вспомогательных репродуктивных технологий	22
	• В сперматозоидах с возрастом меняется профиль некодирующих РНК	23
ЭПИГЕНЕТИКА	• Сохранение эмбриональных паттернов организации генома в клетках мозга взрослого человека	24

Вакцинация от COVID-19 во время беременности снижает риск преэклампсии

Ключевые слова: COVID-19; Вакцинация; Преэклампсия; Беременность

Преэклампсия (ПЭ) — одно из самых опасных осложнений беременности, этиология которого до сих пор до конца не известна. Вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, повышают риск ПЭ, предположительно, за счет эндотелиальной дисфункции, воспалительного шторма и нарушения работы ренин-ангиотензиновой системы. Вакцинация от COVID-19 доказала свою эффективность в снижении тяжести заболевания и неблагоприятных исходов беременности, однако ее потенциальное влияние на частоту преэклампсии оставалось неизученным. Международная группа исследователей объединила данные двух проспективных когорт INTERCOVID (в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г.) из 40 больниц 18 стран, включив 6527 беременных, чтобы оценить связь между вакцинацией и риском ПЭ.



В когорте 33,2% женщин перенесли COVID-19 во время беременности, 57,5% не были вакцинированы, 42,5% получили хотя бы одну дозу, из них 30,6% — бустерную. Исходный анализ подтвердил независимую ассоциацию COVID-19 с преэклампсией: скорректированное отношение шансов (aOR) составило 1,45, а среди невакцинированных — 1,78. При этом вакцинация (любая) давала протективный эффект (aOR 0,85; 0,65–1,10), а бустерная доза — статистически значимое снижение риска ПЭ на 33% (aOR 0,67; 0,45–0,99). Наиболее впечатляющие результаты получены у женщин с предшествующими

хроническими заболеваниями (диабет, гипертония, болезни сердца, почек и др.): бустер снижал риск преэклампсии на 58% (aOR 0,42; 0,20–0,87). Защитный эффект бустера был особенно выражен у тех, кто заболел COVID-19 (aOR 0,62), но сохранялся и у неинфицированных (aOR 0,74). Анализ времени вакцинации показал, что наибольшая польза достигалась при введении бустера во втором или третьем триместре.

Важно, что вакцинация с бустером также снижала частоту преждевременных родов (aOR 0,67), материнской заболеваемости и смертности (0,68) и тяжелой перинатальной заболеваемости и смертности (0,71).

Таким образом, бустерная доза COVID-19 вакцины не только защищает от тяжелого течения инфекции, но и значительно снижает риск преэклампсии, особенно у беременных с хроническими заболеваниями. Результаты согласуются с гипотезой о том, что вакцинация может оказывать неспецифическое иммуномодулирующее действие, снижая системное воспаление и сосудистую дисфункцию, лежащие в основе преэклампсии. Увеличение охвата вакцинацией среди уязвимых групп может стать дополнительной стратегией профилактики одного из ведущих осложнений беременности.

Первоисточник:

Cavoretto PI, Villar J, Farina A, et al., COVID-19 vaccination status during pregnancy and preeclampsia risk: the pandemic-era cohort of the INTERCOVID consortium, eClinicalMedicine, № 103785/DOI: doi: 10.1016/j.eclinm.2026.103785

Изменения в экспрессии генов при аллергии на пылевых клещей

Ключевые слова: Аллергия; Транскриптом; RNA-seq; Астма

Астма — гетерогенное воспалительное заболевание дыхательных путей, развитие которого определяется внешними (окружающая среда) и внутренними (генетика) факторами. Одним из возможных триггеров является аллергия на пылевых клещей, в частности на клеща домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*. В работе южнокорейских ученых изучено влияние длительного воздействия аллергена на экспрессию генов в легких и крови.

Мышей линии BALB/c многократно подвергали воздействию аллергена домашней пыли, содержащей клещей *D. pteronyssinus*. У грызунов брали образцы ткани легких для проведения транскриптомного анализа через 4, 8 и 11 недель, каждый раз отбирая по 4—5 мышей (всего 20 мышей, включая 6 контрольных). В результате анализа выявлены кластеры генов, экспрессия которых повышается или понижается с течением времени. Устойчивое повышение экспрессии выявлено у кластеров генов, ассоциированных с иммунным и воспалительным ответом, тогда как устойчивое снижение экспрессии выявлено у генов, связанных с клеточным циклом и структурной целостностью тканей. Дополнительный анализ выявил гены *Dipk2a* и *Spec11*, которые могут играть ключевую роль при хроническом воспалении в легких мышей.



Результаты, полученные на мышинной модели, сопоставили с данными двух независимых когорт пациентов с астмой, чувствительных к аллергенам *D. pteronyssinus*: COREA (контроль $n=33$, группа астмы $n=66$) и PRISM (контроль $n=4$, группа астмы $n=9$). Для пациентов с астмой использовали данные транскриптомного секвенирования мононуклеарных клеток периферической крови. В обеих когортах выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ) у пациентов с астмой по сравнению с контрольными группами. При сравнении ДЭГ мышинной модели и двух человеческих когорт выявлены два общих гена — *SIGLEC1* (повышенная экспрессия), участвующий в регуляции иммунного ответа и ограничении воспаления, и *TRIM54* (сниженная экспрессия), связанный с процессами передачи воспалительных сигналов в клетке.

При длительном воздействии аллергена *D. pteronyssinus* в легких формируются устойчивые транскрипционные изменения: усиливается иммунный ответ и подавляются механизмы поддержания тканевой структуры. Идентификация новых иммунных регуляторных факторов *SIGLEC1* и *TRIM54* углубляет понимание молекулярных механизмов развития астмы и открывает перспективы для разработки терапии.

Первоисточник:

On-Yu Hong et al., Gene expression changes in house dust mite-induced allergy: From mouse model to human asthma, Experimental and Molecular Pathology/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2026.105044>

Критическая оценка «черных списков»: существуют более эффективные подходы?

Ключевые слова: Секвенирование; Blacklist; Черный список; T2T-CHM13

Результаты выравнивания коротких прочтений на референсный геном могут быть искажены артефактами из-за наличия в референсе плохо или неправильно собранных участков, а также регионов с низкой сложностью, центромер, теломер и сателлитных повторов. Распространенным способом снижения влияния таких артефактов является исключение из результатов выравнивания информации, пришедшей в регионы генома, включенные в специально сформированный «черный список» (blacklist). Ученые из США оценили воспроизводимость и ограничения такого подхода, а также сравнили его с альтернативными вариантами.

В первой части исследования ученые попытались воспроизвести официальные «черные списки» (Boyle Lab, Kundaje Unified) для генома человека версий hg19 и hg38. Выяснилось, что состав списков радикально меняется в зависимости от длины k-меров, используемых для обработки данных, количества входных данных и даже выбора программы для выравнивания (STAR, bwa-mem2 или bowtie2). В списки часто попадали рибосомальные гены и важные онкогены. Из «черных списков», представленных самими разработчиками (Boyle Lab, Kundaje Unified — ENCODE Project, CUT&RUN exclusion set — Nordin), наиболее качественным ученые признали готовый список Kundaje Unified, который — благодаря ручной проверке экспертами — оказался наиболее аккуратным. Во второй части исследования авторы сравнили качество выравнивания данных на геном hg38 (только основные хромосомы) после применения «черных списков» с двумя альтернативными вариантами улучшения результатов выравнивания: 1) добавление в референсную сборку hg38 специальных последовательностей-«приманок» (decoy) для исключения артефактов на этапе выравнивания; 2) использование вместо hg38 более точной сборки генома T2T-CHM13. Исследование проводили на данных RNA-seq, ATAC-seq, WGS. Критерием оценки качества выравнивания являлось сохранение биологического сигнала: количества генов с дифференциальной экспрессией (RNA-seq), пиков в результатах ATAC-seq и выявленных SNP (WGS). Наилучшие результаты получили при использовании в качестве референса сборки T2T-CHM13. Последовательности-«губки» тоже хорошо справились с устранением артефактов, сохранив при этом биологический сигнал от генов, которые обычно удаляются «черными списками».



Авторы статьи рекомендуют использовать сборку генома человека T2T-CHM13 для исключения артефактов в результатах выравнивания не только коротких прочтений, но и при анализе данных RNA-seq и ATAC-seq. В случае, если переход на новый референс невозможен, лучшим решением будет использование последовательностей-«приманок». При выборе «черных списков» необходимо понимать, что универсальных списков не существует: для каждого конкретного набора данных требуется создавать свой список исключений.

Первоисточник:

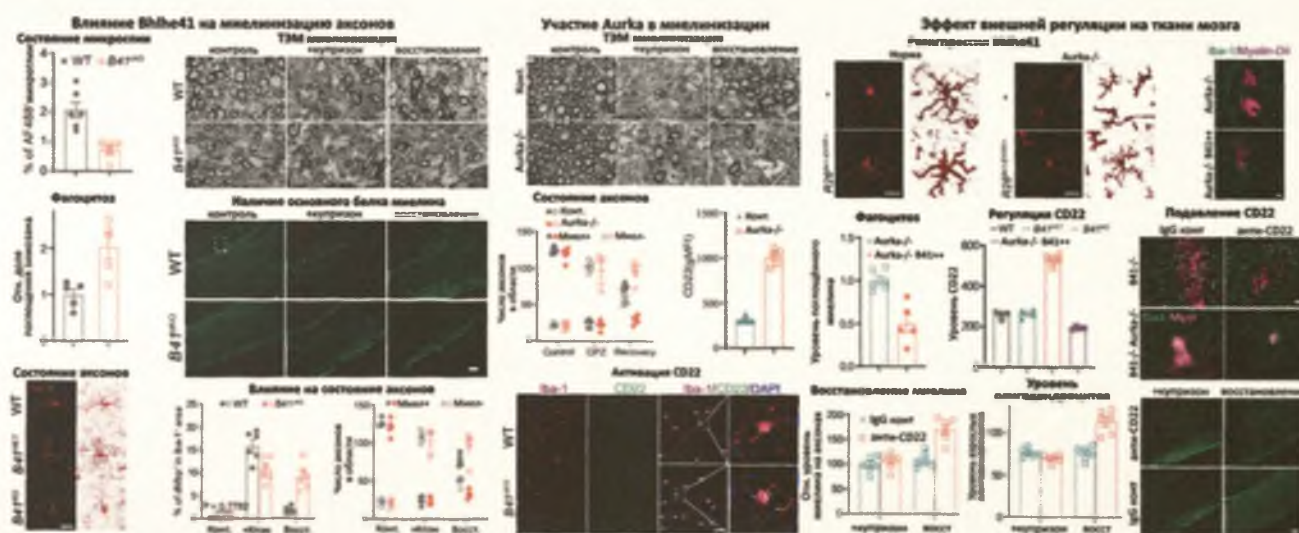
Brydon P G Wall, Jonathan D Ogata, My Nguyen, Amy L Olex, Konstantinos V Floros, et al., Beyond blacklists: a critical assessment of exclusion set generation strategies and alternative approaches, Bioinformatics, № 24/DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btag110>

Показана ассоциация регуляторов клеточного цикла со старением и дисфункцией микроглии

Ключевые слова: Миелинизация; Циркадные ритмы; Старение ЦНС; Микроглия

Старение является комплексным процессом, ассоциированным с повышением риска нейродегенерации. Одним из составляющих этого процесса является накопление нейротоксических отходов, которые микроглия уже не может утилизировать.

Китайские ученые предположили, что одной из причин старения ЦНС может выступать белок Bhlhe41 (он же DEC2) – транскрипционный регулятор, вовлеченный в циркадные ритмы и клеточную дифференцировку. Исследования проводили на модельных трансгенных мышах. Демиелинизацию у мышей провоцировали купризоном. Результаты экспериментов анализировали на гистологическом (по оценке интенсивности фагоцитоза красителя и трансмиссионной электронной микроскопией), биохимическом (иммунофлуоресцентными методами) и генетическом (анализ транскриптома) уровне.



Оказалось, что Bhlhe41 важен для микроглия-опосредованной ремиелинизации аксонов. Вероятно, Bhlhe41 функционирует по механизму отрицательной обратной связи, поддерживая фагоцитарную функцию микроглии, но ограничивая чрезмерный фагоцитоз. Неожиданно было обнаружено, что Bhlhe41-связанный фагоцитоз у микроглии ингибируется потерей Aurka (Aurora Kinase A, STK6) – регулятора митоза через сборку веретена деления. У молодых мышей с дефицитом Bhlhe41 или Aurka проявлялись признаки старения микроглии, дефицита фагоцитоза, прогрессирующего повышения экспрессии CD22 и нарушения ремиелинизации. Блокада CD22 или гиперэкспрессия STK6 у мышей с дефицитом Bhlhe41 отменяли эффект. Поскольку митотический цикл в данной регуляторной оси никак не задействован, по-видимому, у белка Aurka есть другие, ранее не описанные функции.

Исследования показали новую сигнальную цепь, точный механизм которой еще требует изучения. Возможно, в дальнейших экспериментах удастся обнаружить и использовать связь между поддержанием активности микроглии и регуляцией циклов сна-бодрствования.

Первоисточник:

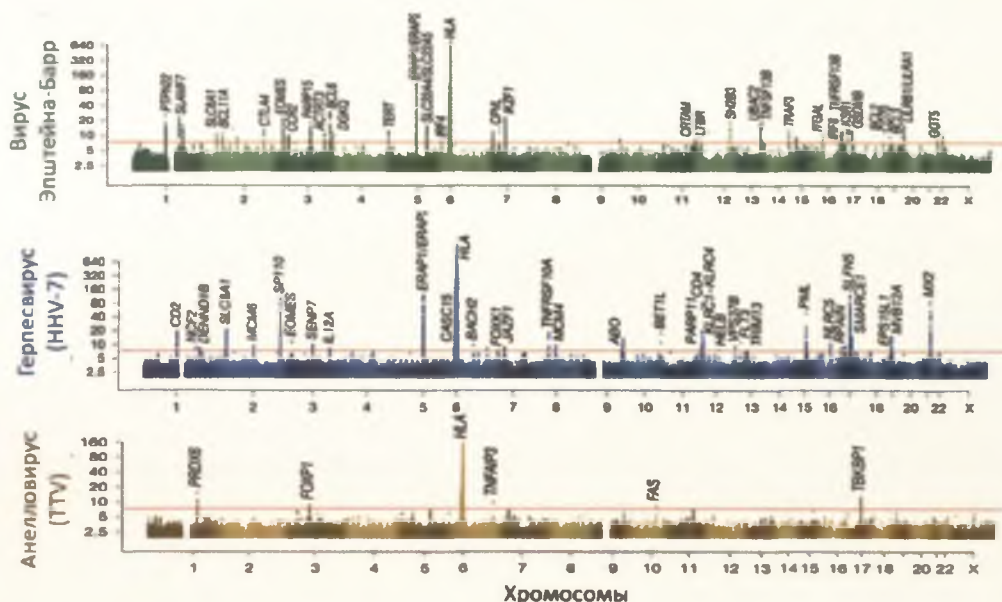
Yan, W., Zhao, Y., Li, H. et al., Aurka-Bhlhe41 axis prevents premature aging-like microglial dysfunction and promotes remyelination, Nature Communications/DOI: 10.1038/s41467-026-71014-w

Как генетика и внешние условия влияют на виром человека

Ключевые слова: Вирус Эпштейна-Барр; ДНК-вирус; WGS; Вирусы; Виром

После попадания вируса в организм дальнейший исход зависит от того, как сложится баланс между репликацией вируса и работой иммунной системы. Возможны три варианта развития событий: полное уничтожение вируса, его долгое (или пожизненное) сосуществование в организме в латентной форме или прогрессирование инфекции и развитие болезни. Ранее ученые не раз исследовали виром человека, получая разные и порой противоречивые результаты. Ученые из США провели крупнейшее на данный момент исследование представленности ДНК-вирусов в крови и слюне человека.

В работе использовали большой объем данных полногеномного секвенирования из трех консорциумов: UK Biobank (490401 образец крови), All of Us (365918 образцов крови и 48899 образцов слюны), SPARK (12519 образцов слюны). Ученые сосредоточились на анализе представленности 31 вируса (27 ДНК-вирусов и 4 ретровируса), которые ранее уже находили в подобных исследованиях. Анализ показал, что вирусная нагрузка в организме человека зависит от возраста, пола (у мужчин выше), привычки курить, времени суток и сезона. Примечательно, что курение увеличивает вирусную нагрузку вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и снижает нагрузку герпесвируса HHV-7.



Генетические варианты, особенно в области главного комплекса гистосовместимости (МНС), сильно влияют на уровень вирусной ДНК для ряда распространенных вирусов. Среди них: ВЭБ, два герпесвируса (HHV-6В и HHV-7), полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV) и три анелловируса. Что примечательно, для каждого вируса определен свой уникальный набор связанных локусов. Дополнительно для ВЭБ показано, что хроническая высокая вирусная нагрузка может быть причиной лимфомы Ходжкина, а не просто маркером заболевания.

Исследование раскрывает индивидуальные различия в контроле латентных вирусов у человека, показывает вклад генетики и образа жизни в эти процессы и указывает на новые потенциальные мишени для профилактики связанных с вирусами заболеваний.

Первоисточник:

Nolan Kamitaki, David Tang, Steven A. McCarroll & Po-Ru Loh, The DNA virome varies with human genes and environments, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10288-y>

Факторы персистенции ДНК ВЭБ

Ключевые слова: GWAS; Вирус Эпштейна-Барр; WGS

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) является широко распространенным герпес-вирусом, которым инфицировано более 90% населения Земли. ВЭБ присутствует в организме в латентной форме и не приносит вреда организму-хозяину, однако в некоторых случаях может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, рака и неврологических расстройств. В данных двух самых крупных проектов по полногеномному секвенированию человека (UK Biobank, $n=490000$; All of Us, $n=245000$) ученым из США удалось выявить устойчивые взаимосвязи между количеством ДНК ВЭБ в крови человека и различными заболеваниями дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, аутоиммунными и неврологическими нарушениями.



В широко используемой референсной сборке человеческого генома (GRCh38) помимо основного набора хромосом (22 аутосомы, 2 половых хромосомы) и митохондриальной ДНК содержится множество дополнительных последовательностей: альтернативные контиги для учета сложных участков генома, синтетические последовательности центромера, контиги с неопределенной локализацией в геноме, а также ряд вирусных последовательностей (например, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, SV40). Как правило, дополнительные последовательности игнорируются учеными, в фокусе только геном человека. Авторы разработали методику количественного анализа ДНК ВЭБ по данным WGS крови человека. Они продемонстрировали, что данных секвенирования достаточно, чтобы точно измерить количество ДНК вируса в организме хозяина. Среди всех изучаемых образцов удалось выделить 10%, для которых показан значительно более высокий титр ВЭБ в крови по сравнению со средними значениями. Также удалось выявить новые генетические факторы риска: варианты в генах *HLA*, повышающие вероятность наличия высокой концентрации ДНК ВЭБ в крови.

Авторы отмечают универсальность разработанного биоинформатического подхода для анализа ДНК-вирусов, вызывающих пожизненные инфекции у человека, например, представителей семейств *Anelloviridae* и *Polyomaviridae*.

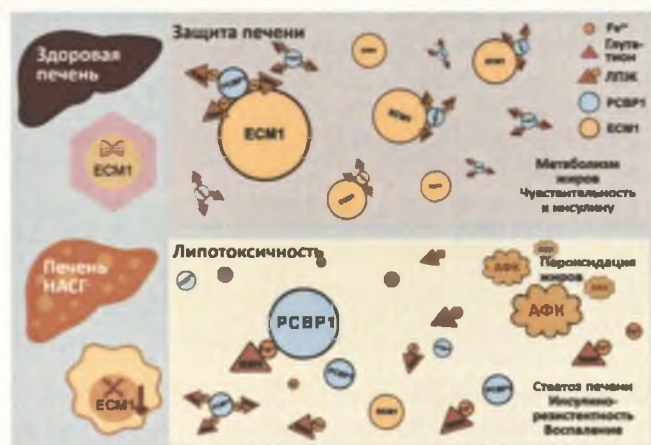
Первоисточник:

Sherry S. Nyeo, et al., Population-scale sequencing..., Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10020-2>

Белок ЕСМ1 защищает печень при стеатозе

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени; Метаболизм железа; ЕСМ1; Инсулинорезистентность; РСВР1

За последние десятилетия резко возросла частота метаболических заболеваний: на данный момент более четверти взрослого населения Земли страдает от метаболического синдрома. Применяемая сейчас терапия основана на изменении диеты и образа жизни. Она оказывается эффективной в долгосрочной перспективе, но может быть недостаточной для пожилых пациентов или пациентов в тяжелом состоянии. Одним из наиболее опасных проявлений метаболического синдрома является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Он характеризуется накоплением жира в печени (стеатоз), воспалением и инсулинорезистентностью. НАСГ ассоциирован с циррозом и раком печени, хронической болезнью почек и высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.



Белок внеклеточного матрикса 1 (ЕСМ1) защищает печень от фиброза, подавляя сигнализацию TGFβ. Исследования на мышах показывают, что ЕСМ1 также влияет на экспрессию генов, участвующих в липидном метаболизме и воспалительных сигнальных цепях. Таким образом, этот белок может контролировать развитие самого НАСГ. Группа ученых из Китая исследовала уровень экспрессии ЕСМ1 в печени пациентов, страдающих от НАСГ, и действительно обнаружила его значительное снижение относительно здоровых людей. Повышение уровня

экспрессии ЕСМ1 в мышечных моделях подавило накопление жира и воспаление в печени, а также снизило инсулинорезистентность. Подавление экспрессии ЕСМ1, напротив, усилило симптомы НАСГ, вызванного нарушением диеты.

Дальнейшие исследования показали, что ЕСМ1 взаимодействует с РСВР1. Этот белок способен связываться с нуклеиновыми кислотами, и экспериментальные данные указывают на его роль в регуляции конформации ДНК, а также стабилизации и сплайсинге РНК. Однако также РСВР1 участвует в метаболизме железа. Попадая в цитозоль, ионы железа связываются с глутатионом, образуя так называемый лабильный пул железа (ЛПЖ). РСВР1 взаимодействует с лабильным железом и регулирует его транспорт. Нехватка РСВР1 вызывает снижение ферритина и содержания железа в эритроцитах, но также приводит к патологически высокому уровню ЛПЖ в цитозоле клеток. Главной опасностью высокого уровня железа является индуцируемый им окислительный стресс. Ионы железа вступают в реакцию Фентона, приводя к образованию активных форм кислорода (АФК), которые повреждают липиды в печени. Окислительный стресс нарушает метаболизм и вызывает воспаление, стимулируя НАСГ. По всей видимости, ЕСМ1 подавляет окислительный стресс, модулируя взаимодействие РСВР1 с железом.

Белок ЕСМ1, способный подавлять фибротические изменения и восстанавливать метаболизм железа, показал себя как перспективную терапевтическую мишень при жировой болезни печени. ЕСМ1 защищает печень от тяжелых последствий НАСГ и позволяет пациентам, изменившим диету и образ жизни, постепенно устранить первопричину метаболического расстройства.

Первоисточник:

Zhang, Danyan et al., ECM1 protects against liver steatosis through PCBP1-mediated iron homeostasis, Hepatology, № 83(3), стр. 603-622/DOI: 10.1097/HEP.0000000000001402

Геномные, фенотипические и географические ассоциации длины теломер лейкоцитов в США

Ключевые слова: Теломеры; Популяционные исследования; Геномика

Изменение длины теломер лейкоцитов (LTL) связано со множеством заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии и злокачественные новообразования. В своей работе ученые из США изучили связь LTL с заболеваниями, образом жизни и генетическими особенностями. Для этого они использовали данные полногеномного секвенирования образцов крови многонациональной когорты программы All of Us (США; $n=242494$).

LTL оценивали с помощью биоинформатической программы TelSeq, результаты корректировали с учетом глубины секвенирования. Ассоциации между LTL и фенотипами оценивали с использованием линейной модели с поправкой на демографические, генетические и технические ковариаты. После статистической корректировки LTL демонстрировала выраженную связь с возрастом, полом и этническим происхождением.



Выявлена географическая неоднородность длины теломер в США. У жителей крупных мегаполисов с населением более 1 млн человек LTL значимо больше, а наиболее высокие значения отмечались на Западном побережье и Среднем Западе. Наиболее низкие показатели наблюдались на Юго-Востоке страны. Эта неоднородность сохранялась даже после учета социально-демографических факторов и особенностей

образа жизни. Среди фенотипов образа жизни употребление алкоголя хотя бы раз в жизни у лиц старше 18 лет ассоциировалось с большей длиной теломер. Однако более высокий уровень потребления алкоголя, напротив, был связан с более короткими теломерами: в группе, употреблявшей в среднем три и более напитка в день, наблюдалась отрицательная ассоциация. Анализ связи LTL с заболеваниями показал, что большинство негематологических новообразований (42 из 49; 86%) ассоциированы с более длинными теломерами, что может отражать их роль в поддержании избыточной клеточной пролиферации. В то же время для всех рассматриваемых гематологических патологий (11 из 11) и почти всех непролиферативных заболеваний (554 из 566; 98%) характерны более короткие теломеры.

Исследование показало, что LTL определяется не только возрастом и происхождением, но также связана с образом жизни, заболеваниями и географией. Роль в патогенезе неоднозначна: более длинные теломеры чаще ассоциировались с негематологическими опухолями, тогда как более короткие — с гематологическими и непролиферативными заболеваниями. Также авторы выявили географическую неоднородность LTL в США: более длинные теломеры наблюдались у жителей крупных городов, особенно на Западном побережье и Среднем Западе, тогда как более короткие — на Юго-Востоке. В целом работа расширяет представления о факторах, влияющих на длину теломер, но не позволяет сделать окончательных выводов о причинно-следственных связях.

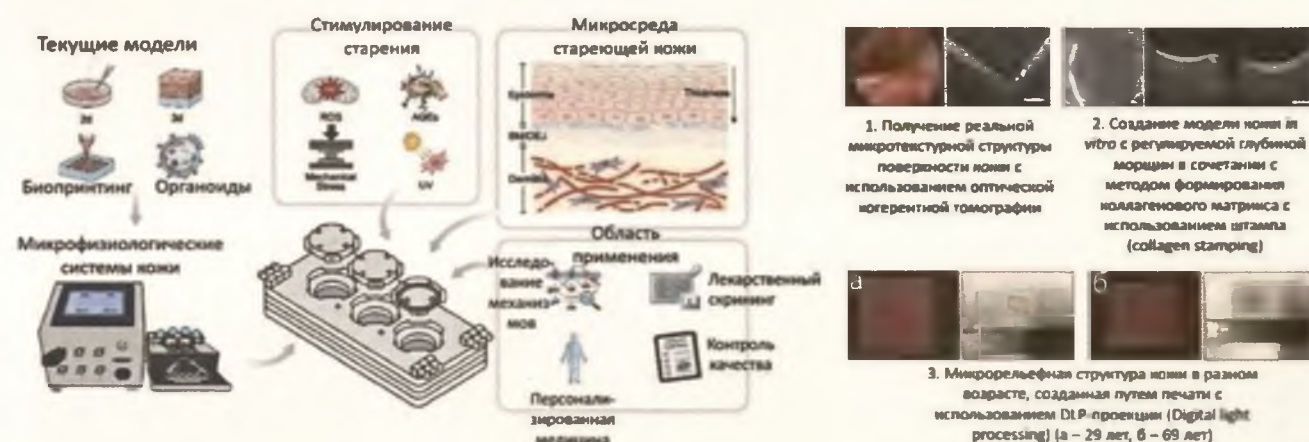
Первоисточник:

Nakao, T., Koyama, S., Truong, B. et al., Genomic, phenomic and geographic associations of leukocyte telomere length in the United States, Nat Genet, № 58, стр. 831-840/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-026-02567-1>

Моделирование старения кожи *in vitro*: от упрощенных двухмерных моделей к трехмерным микрофизиологическим системам

Ключевые слова: Кожа; Дерматология; Моделирование *in vitro*; Внеклеточный матрикс; Старение

Старение кожи сопровождается постепенными изменениями внеклеточного матрикса — сложно устроенной сети биополимеров. Важным звеном в ней является коллаген, определяющий механические свойства ткани. Снижение содержания коллагена и нарушение его структуры лежат в основе потери упругости кожи. Несмотря на активное изучение этих процессов, существует проблема адекватного моделирования старения в лабораторных условиях. Стандартные клеточные системы не воспроизводят архитектуру ткани, а исследования на животных не всегда применимы к человеку. В связи с этим особое внимание уделяется разработке моделей *in vitro*, способных достоверно отражать изменения матрикса при старении.



В работе китайских исследователей рассмотрены основные *in vitro* модели для изучения и воспроизведения структуры и функции кожи. Двухмерные клеточные культуры, в которых фибробласты кожи выращиваются на плоской поверхности, широко применяются благодаря простоте и воспроизводимости. Более сложный уровень представляют трехмерные модели кожи, где клетки формируют объемную структуру и взаимодействуют с матриксом, имитируя процесс старения. В ряде таких моделей дополнительно воспроизводятся морфологические особенности поверхности ткани, например, морщины различной глубины, что также позволяет оценивать возрастные изменения. Наиболее перспективным направлением являются микрофизиологические системы, представляющие собой динамические платформы с непрерывной подачей и обновлением питательной среды, а также с контролируемым механическим воздействием. Использование таких систем позволяет приблизить модель к условиям, существующим в живой ткани, и более точно воспроизводить возрастные изменения.

Переход к трехмерным динамическим моделям позволяет значительно повысить точность воспроизведения возрастных изменений внеклеточного матрикса и создает основу для разработки более надежных экспериментальных систем в дерматологии.

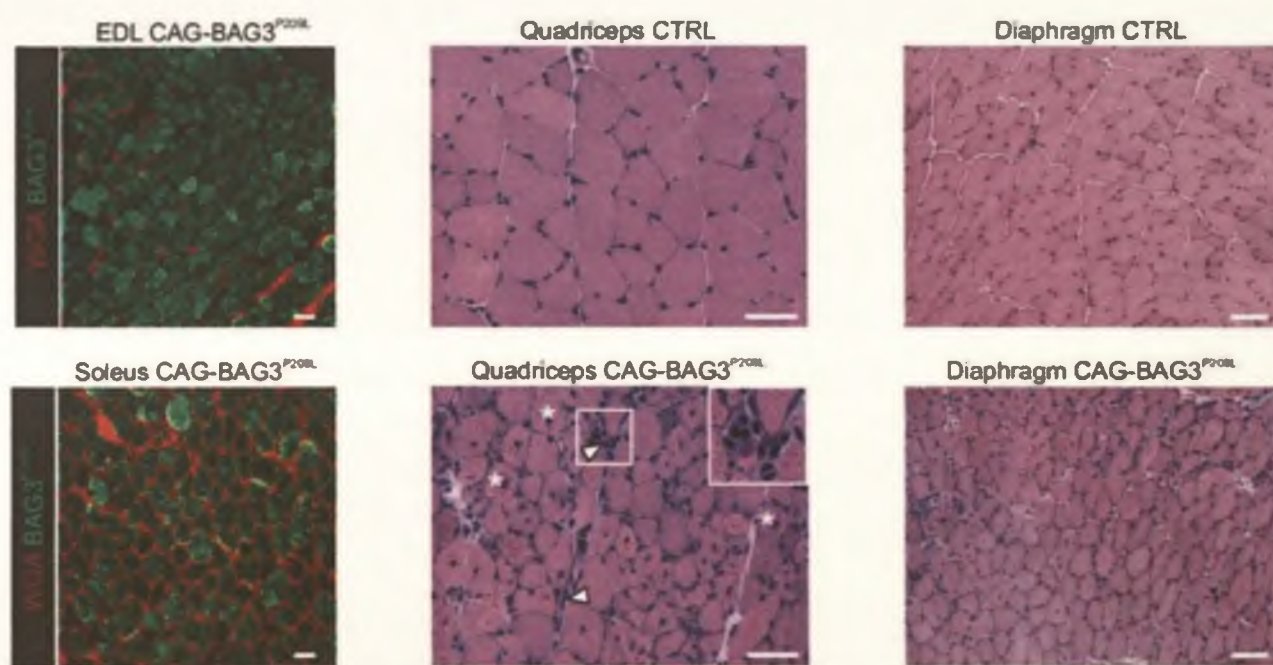
Первоисточник:

Yao, Y., Zhang, Z., Zhang, J. et al., *In vitro* modelling of extracellular matrix changes during skin aging: from static 2D to 3D dynamic microphysiological systems, *Microsyst Nanoeng*, № 12/DOI: 10.1038/s41378-026-01170-y

Новая мышечная модель точно имитирует миофибриллярную миопатию человека

Ключевые слова: Миопатия; Мышечная модель; Генная терапия

Миофибриллярная миопатия 6 типа (МФМ6) – тяжелая миопатия, которая вызывает быстро прогрессирующее поражение скелетных мышц, поражение нервов и кардиомиопатию, начинающуюся в детском возрасте. Основная причина смерти таких пациентов – дыхательная недостаточность из-за слабости мышц, а их ожидаемая продолжительность жизни составляет около 20 лет. Причина заболевания – мутация в гене *BAG3*, вследствие которой нарушена способность BAG3 связываться с неправильно свернутыми саркомерными белками и запускать их разрушение посредством аутофагии. Патологические белки накапливаются, происходит разрушение, начинается фиброз мышц.



Ученые из Германии симитировали МФМ6 в мышечной модели. У грызунов усиленно синтезировался мутантный человеческий белок BAG3. Всестороннее исследование выявило характерные проявления МФМ6, в том числе: значительное увеличение числа централизованных ядер миоцитов (признаки регенерации) по сравнению с контрольной группой, накопление дегенерирующих мышечных клеток и общую атрофию мышечных волокон. В ходе исследования также проверили потенциал данной модели для испытания методов терапии МФМ6. В яремную вену мышам вводили генную конструкцию, доставляемую аденоассоциированным вирусом. В результате удалось добиться значительного уменьшения фиброза, увеличения силы, длины и массы мышц и уменьшения количества агрегатов патологического белка.

Данное исследование показало высокое сходство разработанной мышечной модели с МФМ6 у людей и ее пригодность для исследования патогенеза и разработки методов лечения данного опасного заболевания.

Первоисточник:

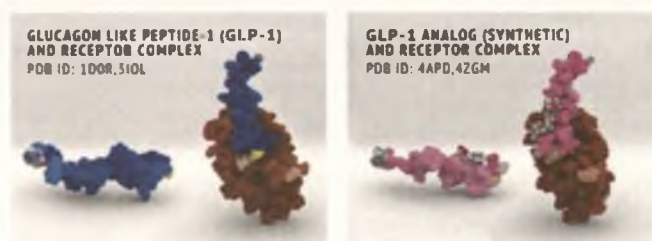
Filippi, K., Graf-Riesen, K., Kuppasamy, M. et al., Blockage of autophagy causes severe skeletal muscle disruption in a mouse model for myofibrillar myopathy 6, Nat Commun, № 17, стр. 3436/DOI: 10.1038/s41467-026-71749-6

Миссенс-мутация в гене рецептора ГПП-1 определила эффект от его агонистов

Ключевые слова: Миметики; Инкретины; Диабет; Метаболизм; Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; Ожирение

Ожирение — хроническое заболевание обмена веществ, возникающее в любом возрасте. Оно проявляется в избыточном увеличении массы тела преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани. Ожирение провоцирует диабет и болезни сердца.

Фармакологическая терапия входит в комплексные программы лечения хронического ожирения. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП1) и желудочный ингибирующий полипептид (ГИП) — два основных гормона (инкретина), секретируемых желудочно-кишечным трактом после приема пищи. В последнее время мощные миметики инкретин, включая семаглутид (агонист рецептора ГПП1) и тирзепатид (двойной агонист рецепторов ГПП1 и ГИП), стали широко доступны для пациентов с ожирением или избыточным весом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.



Но эффективность препаратов у разных людей может существенно отличаться. Например, в исследованиях семаглутид приводил к среднему снижению массы тела на 10,2 процента, но у части пациентов оно составляло более 25 процентов, а у некоторых — менее 5 процентов. Такая вариативность может объясняться в том

числе генетическими факторами. Чтобы точнее разобраться в генетических влияниях на активность агонистов рецепторов ГПП1 и ГИП, группа ученых под руководством Адама Автона из частной биотехнологической компании 23andMe (США) провела масштабный полногеномный поиск ассоциаций среди 27885 респондентов, которые использовали препараты семаглутида или тирзепатида.

Полногеномный поиск ассоциаций выявил в шестой хромосоме миссенс-мутацию rs10305420 сигнального пептида гена *GLP1R*, при котором седьмая аминокислота заменяется с пролина на лейцин ($p=2,9 \times 10^{-10}$, референсный аллель С, эффекторный аллель Т). На каждый эффекторный аллель Т приходилась дополнительная потеря 0,76 килограмма при лечении агонистами ГПП1. Несколько анализов показали причинно-следственную связь между этим вариантом и фенотипом лечения. После этого исследователи провели сравнительный анализ 11 фенотипов побочных эффектов. Поиск ассоциаций обнаружил два варианта: rs11760106 был связан со рвотой при лечении агонистами ГПП1, а rs9357296 — с тошнотой. Кроме того, у пациентов, которые лечились тирзепатидом, обнаружилась дополнительная причинная ассоциация с вариантом rs71338792 в пределах гена *GIPR*, которая была связана со рвотой.

Ученые использовали данные о генетических факторах, которые влияют на эффективность лечения агонистами ГПП1, и разработали модели, способные предсказывать исходы лечения. В целом эти результаты дополняют понимание фармакогенетики агонистов рецептора ГПП1, что в будущем позволит добиваться наилучших исходов у пациентов с ожирением и диабетом второго типа.

Первоисточник:

Q. J. Su, J. R. Ashenurst, W. Xu, V. Tran, R. R. Wu, C. H. Weldon, J. Shi, B. Hicks, 23andMe Research Team, N. S. Abul-Husn, S. Aslibekyan, M. V. Holmes, B. L. Koelsch and A. Auton, Genetic predictors of GLP1 receptor agonist weight loss and side effects, Nature, № ISSN 1476-4687 (онлайн)/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10330-z>

HLA-типирование 226 индивидов из трех городских агломераций Южно-Африканской Республики

Ключевые слова: HLA-типирование; Популяционные исследования; HLA

Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) — это белки, присутствующие на поверхности большинства клеток человеческого организма и играющие ключевую роль в иммунном ответе, кодируемые высоко полиморфными генами главного комплекса гистосовместимости (МНС). В Африке, как колыбели человечества, наблюдается наибольшее генетическое разнообразие аллелей HLA. Южно-Африканская Республика (ЮАР) — самая южная страна Африки с населением ~62 млн человек, отличающаяся высоким генетическим разнообразием из-за смешения банту, койсанских, европейских, южноазиатских и австронезийских (малайских) народов. Однако данные по HLA-типированию этносов ЮАР остаются ограниченными.

В исследовании южноафриканских ученых участвовали 226 индивидов из Кейптауна (n=78), Йоханнесбурга (n=102) и Дурбана (n=46), в основном африканского происхождения (97,4%), в возрасте 22—75 лет. Для получения данных HLA геномную ДНК экстрагировали из крови. Обогащение локусов HLA класса I (A, B, C) и II (DRB1, DQB1, DPB1) проводили мультиплексной PCR с праймерами NGSgo-MX6-1 (GenDX). Библиотеки готовили набором NGSgo-LibrX с двойной индексацией (NGSgo-IndX I-III). Секвенирование выполняли на приборах Illumina MiSeq V2 (2×151 п.о.). HLA-типирование осуществляли с помощью ПО NGS-engine v3.1.0 (GenDX) с базой IPD-IMGT/HLA v3.55.0.

Типирование охватило HLA-A (n=225, 34 аллеля), -B (n=222, 31), -C (n=226, 26), -DPB1 (n=220, 29), -DQB1 (n=224, 13), -DRB1 (n=223, 21). Новых генотипов не выявлено. Частоты аллелей HLA I и II классов оказались сопоставимы с данными других южноафриканских исследований. Для HLA I класса и DRB1 отмечена более равномерная распространенность, тогда как для DPB1 и DQB1 выявлен аллельный перекоп: три самых частых аллеля составили от 12,3% до 29,8% всех наблюдений. Отклонения от равновесия Харди-Вайнберга ($p < 0,05$) обнаружены для HLA-C, -DPB1, -DQB1. Выявлено также, что ряд аллелей сильно варьируется по городам, отражая этнические различия (в Дурбане крупнейшей этнической группой являются зулусы, в то время как Йоханнесбург является "плавильным котлом" для представителей множества этносов). Доминирующим гаплотипом выборки является A*24:02-B*07:02-C*07:02-DPB1*02:01-DQB1*06:02-DRB1*15:03 (2,52%).



Оценка распределения аллелей HLA восполняет дефицит иммуногенетических данных по африканским популяциям. Полученные частоты аллелей, включая выявленный перекоп по HLA-DPB1 и -DQB1, имеют значение для интерпретации Т-клеточного ответа и оптимизации дизайна вакцинных антигенов с учетом региональных особенностей профилей HLA. Результаты данного исследования добавлены в общедоступную базу данных AFND (<https://www.allelefrequencies.net/>).

Первоисточник:

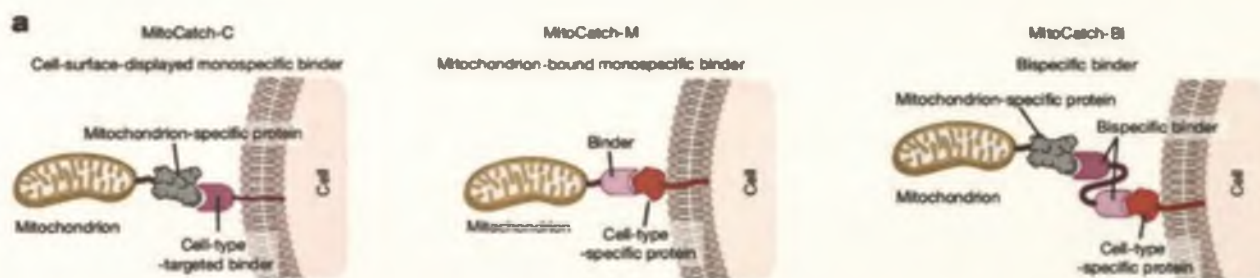
A. Suzuki et al., HLA typing of HLA-A, -B, -C, -DPB1, -DQB1 and -DRB1 loci of 226 individuals from three metropolitan areas in South Africa, Human Immunology, № 3/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2026.111677>

Белковые биндеры прицельно доставили митохондрии в клетки и замедлили их дегенерацию

Ключевые слова: MitoCath; Белковые биндеры; Митохондриальная дисфункция

Ряд неизлечимых в настоящее время заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, атрофию зрительного нерва и сердечную недостаточность, связаны с митохондриальной дисфункцией. Трансплантация здоровых митохондрий была предложена в качестве потенциальной терапевтической стратегии.

Швейцарские исследователи разработали систему для доставки здоровых донорских митохондрий в заданные типы клеток с использованием специфичных белковых связывающихся элементов (белковых биндеров). Система, названная MitoCatch, существует в трех вариантах. MitoCatch-C подразумевает включение биндеров, специфичных к митохондриальным поверхностным белкам, в мембраны клеток-мишеней. MitoCatch-M, наоборот, — включение биндеров, специфичных к поверхностным белкам клеток-мишеней, в мембраны митохондрий. MitoCatch-Bi комбинирует оба эти подхода — биспецифичные друг к другу биндеры включаются в мембраны митохондрий и клеток-мишеней. В качестве биндеров использовали нанотела — небольшие минимально функциональные однодоменные фрагменты антител.



Авторы работы создали нейроны из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (IPSC) пациента с наследственной оптической нейропатией Лебера с мутацией mt11778G>A митохондриального гена *ND4*. В них замедлили гликолиз, заменив в питательной среде глюкозу на галактозу, что вызвало нейродегенерацию. С помощью MitoCatch в такие клетки *in vitro* трансплантировали донорские митохондрии и убедились, что их выживаемость повысилась на 23,6%. Секвенирование РНК отдельных клеток (scRNAseq) показало повышенную экспрессию здорового варианта *ND4*, а также генов окислительного фосфорилирования, синтеза АТФ и комплекса I дыхательной цепи. В завершение исследователи ввели в ганглионарные клетки сетчатки мыши наноантитело против GFP и через три недели вызвали дегенерацию этих клеток путем разрушения зрительного нерва. Через сутки в сетчатку ввели 2,5 микрограмма митохондрий с GFP на поверхности. В результате выживаемость ганглионарных клеток повысилась на 46,8% по сравнению с введением плацебо. Иммунный ответ при введении в организм мыши донорские митохондрии не вызывали.

Полученные результаты показывают, что разработанная система MitoCatch обеспечивает эффективную и прицельную доставку донорских митохондрий в заданные клетки. Эти митохондрии по меньшей мере временно могут повысить выживаемость таких подверженных дегенерации клеток с митохондриальной дисфункцией *in vitro* и *in vivo*. Авторы продолжают совершенствование системы и ее доклинические испытания.

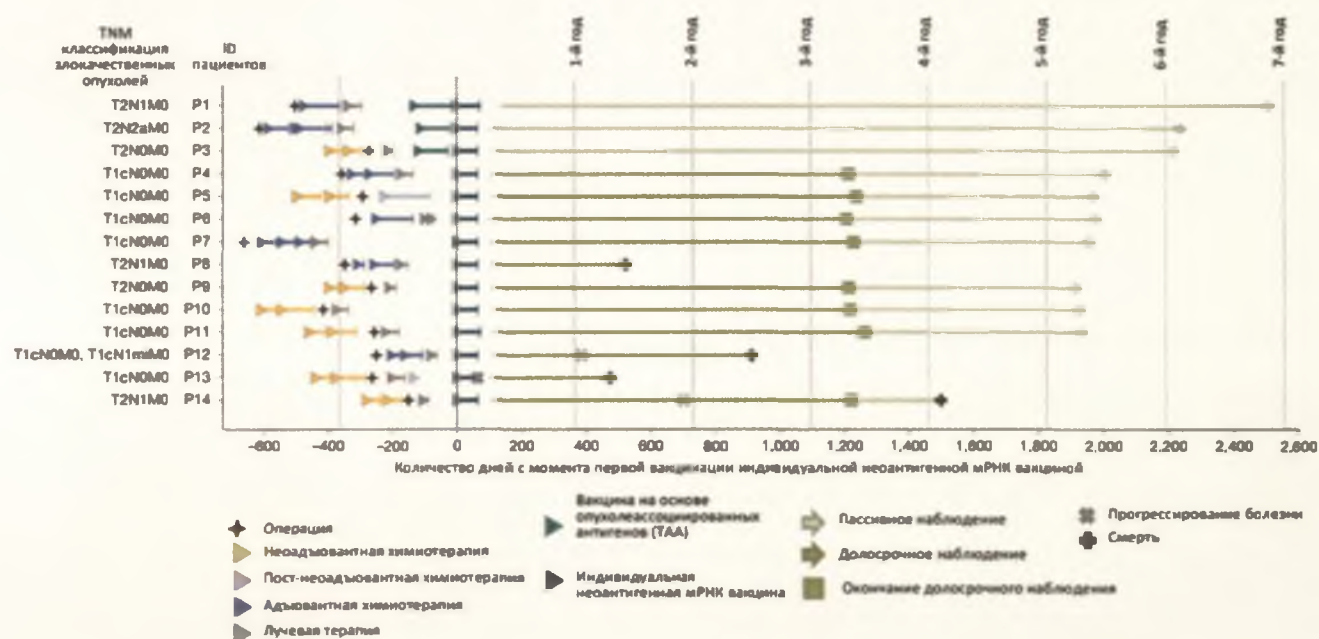
Первоисточник:

Ayupov, T., Moreno-Juan, V., Curtoni, S. et al., Cell-type-targeted mitochondrial transplantation rescues cell degeneration, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10391-0>

I фаза испытаний персонализированной мРНК-вакцины против РМЖ

Ключевые слова: мРНК-вакцина; Неоантигены; ТНРМЖ; Т-клетки

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), характеризующийся агрессивным течением и высокой частотой метастатических рецидивов даже на ранних стадиях, составляет около 15% всех случаев РМЖ. Стандартная таргетная терапия, направленная на рецепторы эстрогена, прогестерона и HER2, неэффективна, что делает поиск новых стратегий лечения особенно актуальным. Компания BioNTech (ФРГ) разработала индивидуальные мРНК-вакцины на основе неоантигенов для 14 пациенток с ранней стадией ТНРМЖ, прошедших через хирургическое вмешательство или неoadъювантную/адъювантную терапию: по данным секвенирования ДНК и РНК опухолей пациенток определили соматические мутации в неоантигенах в качестве 20 мишеней для мРНК-вакцины. Вакцины вводились внутривенно, в составе липосомальных наночастиц, по схеме из 8 доз: по 1 дозе в течение 6 нед. и 2 дозы с интервалом в 2 нед.



У всех 14 пациенток выявлен Т-клеточный ответ на вакцинацию, причем у большинства возник ответ на несколько (до 10) мишеней. Наблюдение показало, что индуцированные Т-клетки оставались функциональными до 6 лет. Из 14 участниц у 11 не возникло рецидива в течение всего периода наблюдения, но 1 пациентка из этой группы скончалась через 15 мес. после вакцинации по неустановленной причине. У 3 пациенток произошел рецидив. В первом случае иммунный ответ пациентки на вакцину оказался слабо выраженным, однако удалось достичь полной ремиссии на фоне последующей иммунотерапии, блокирующей рецептор PD-1 на Т-клетках. Во втором случае рецидивирующая опухоль пациентки утратила экспрессию молекул MHC I, что нарушило презентацию неоантигенов. В третьем случае у пациентки с мутацией в гене *BRCA* рецидив возник из другого первичного очага, который не учли при создании вакцины.

Персонализированные мРНК-вакцины продемонстрировали высокую иммуногенность и способность формировать длительный, функционально активный Т-клеточный иммунитет при ТНРМЖ.

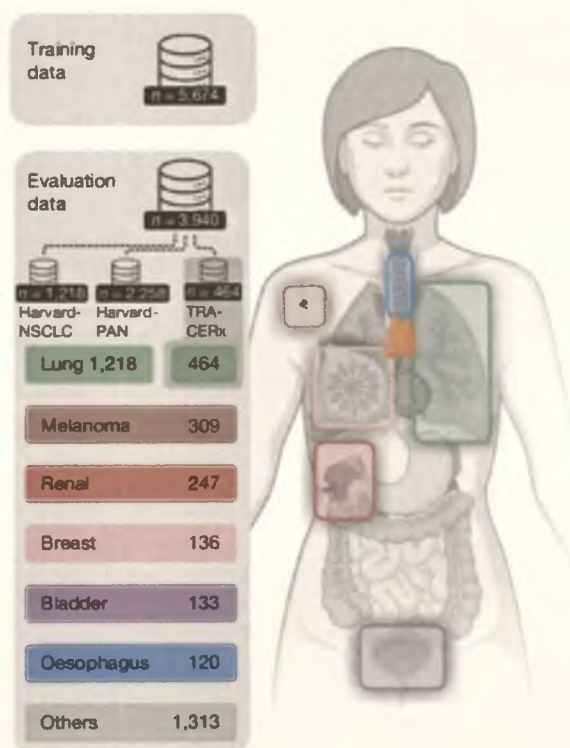
Первоисточник:

U. Sahin et al., Individualized mRNA vaccines.../DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-10004-2>

Состояние тимуса как биомаркер эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований

Ключевые слова: ЗНО; РМЖ; НМРЛ; Иммунотерапия рака; Тимус; Меланома; Модель глубокого обучения; Рак почки; ИКТ

Иммунотерапия злокачественных новообразований (ЗНО) эффективна не для всех пациентов. Чтобы определить, будет ли для данного пациента полезна терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ), используются биомаркеры, характеризующие иммунный статус опухоли. Исследователи из США предложили новый биомаркер, характеризующий иммунный статус пациента: состояние его тимуса.



На первом этапе исследования использовали клинические данные 1218 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших терапию ингибиторами ИКТ. Для оценки состояния тимуса использовали модель глубокого обучения, принимающую на вход КТ-снимки. Модель оценивала функциональное здоровье тимуса количественно, после чего все пациенты были по процентиллям поделены на три группы: плохое, среднее и хорошее состояние тимуса. С помощью анализа пропорциональных рисков Кокса было показано, что пациенты со средним или высоким статусом состояния тимуса имеют меньший риск прогрессирования заболевания и смерти после иммунотерапии. Размер эффекта этого предиктора оказался сопоставим с такими маркерами, как уровень экспрессии *PD-L1* и величина мутационной нагрузки опухоли (ТМВ). При включении этих предикторов в одну модель статус состояния тимуса

повышает прогностическую значимость модели.

Аналогичное исследование провели на когорте Harvard-PAN, состоящей из 2258 пациентов с такими диагнозами, как меланома, рак почки, рак молочной железы (РМЖ), рак мочевого пузыря (РМП) и рак пищевода. Все пациенты получали иммунотерапию ингибиторами ИКТ. Для данной когорты наблюдается снижение выживаемости по мере снижения статуса состояния тимуса, однако статистически значимая корреляция выявлена только для пациентов с меланомой, раком почки и РМЖ.

Таким образом, состояние тимуса является не зависящим от типа опухоли фактором, определяющим эффективность иммунотерапии, что может иметь значение для стратификации пациентов, прогнозирования сроков лечения и разработки стратегий терапии в иммуноонкологии.

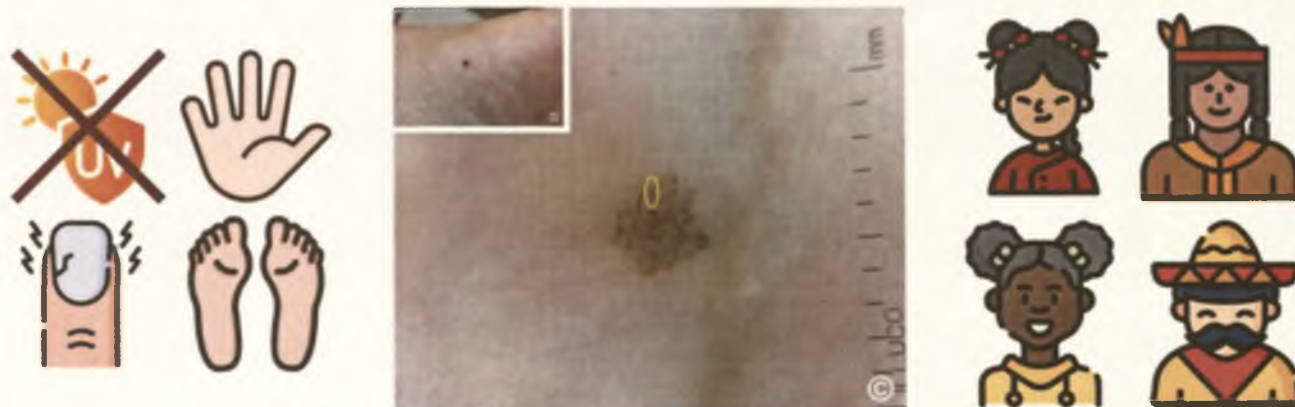
Первоисточник:

Bernatz, S., Prudente, V., Pai, S. et al., Thymic health and immunotherapy outcomes in patients with cancer, Nature/DOI: 10.1038/s41586-026-10243-x

Акральная меланома: связь генетического происхождения и соматического профиля мутаций

Ключевые слова: Генетическое происхождение; Акральная меланома; Транскриптом

Акральная меланома — редкий подтип меланомы, возникающий на ладонях, ступнях и под ногтевыми пластинами. В отличие от большинства форм рака кожи, она не связана с УФ-излучением и чаще встречается у людей неевропейского происхождения, которые при этом слабо представлены в геномных исследованиях.



Ученые из Мексики проанализировали 123 образца опухолей от 92 пациентов методами полноэкзомного и транскриптомного секвенирования. На полученных данных провели анализ копийности генов и транскриптомное профилирование. Также ученые оценили генетическое происхождение пациентов и связали молекулярные данные с клиническими исходами. Оказалось, что акральная меланома заметно отличается от классической: в ней реже встречаются мутации в известных драйверных онкогенах (например, *BRAF* и *NRAS*), а значительная часть опухолей вообще их не имеет. Однако в исследуемых образцах встречалось большое количество структурных перестроек генома. Интересно, что наличие известных драйверных мутаций оказалось ассоциировано с большей вероятностью возникновения рецидива после лечения. Дополнительно в работе показано, что мутационный профиль связан с происхождением пациентов: «европейское происхождение» ассоциировано с повышенным количеством мутаций в гене *BRAF*. При этом такие опухоли по молекулярным характеристикам близки к обычной кожной меланоме. Кроме того, опухоли удалось разделить на три транскриптомных подтипа с разным клиническим исходом: от более благоприятного до более агрессивного. Это подчеркивает гетерогенность заболевания даже внутри одного подтипа.

Исследование показало, что акральная меланома — это сложное и неоднородное заболевание, которое отличается от классической меланомы. Важную роль играет как набор мутаций, так и происхождение пациента, что обуславливает прогноз и течение заболевания. Это подчеркивает необходимость включения разнообразных популяций в онкологические исследования.

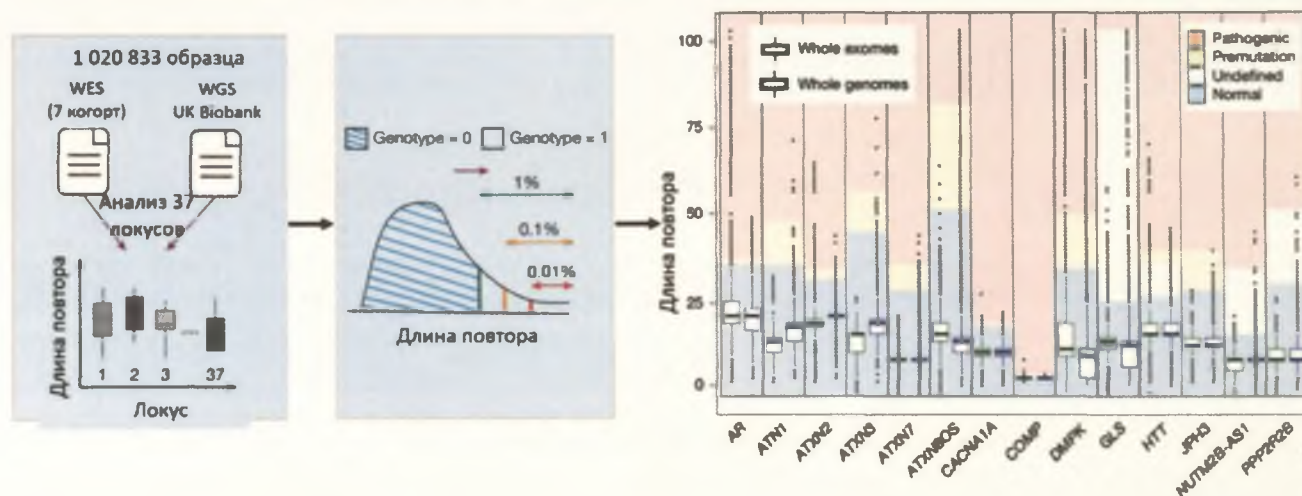
Первоисточник:

Basurto-Lozada, P., et al., Ancestry and somatic profile indicate acral melanoma origin and prognosis, *Nature*, № 651, стр. 221–230/DOI: 10.1038/s41586-025-09967-z

Новое масштабное исследование вариаций длины STR и их связи с риском развития нейродегенеративных заболеваний

Ключевые слова: Тандемные повторы; STR; Когортный анализ

Некоторые короткие тандемные повторы (STR) становятся патогенными при изменении их длины, приводя к множеству тяжелых заболеваний нервной системы и мышц. С 1991 года, когда впервые обнаружили связь между повторами в гене *FMR1* и синдромом Мартина-Белл (синдромом ломкой X-хромосомы), ученые нашли уже более 70 неврологических заболеваний, связанных с длиной STR. Ученые из США проверили, как часто патогенные STR встречаются у людей.



Авторы статьи проанализировали данные более миллиона человек, чтобы определить частоту повторов в 37 локусах, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями. Работу проводили на данных секвенирования (в основном WES, в меньшей степени — WGS) из 7 крупных консорциумов: UK Biobank (n=469662), GHS (n=173585), MCPS (n=140996), Mayo-Clinic Biobank (n=116345), CNCD (n=44970), Penn Medicine Biobank (n=44027), Mount Sinai (n=31248). Исследование показало, что частота носительства патологических вариантов нередко превышает распространенность самих заболеваний, что может говорить о неполной пенетрантности или позднем дебюте рассматриваемых заболеваний.

Объединив результаты анализа STR с данными биохимического анализа крови и МРТ мозга из проекта UK Biobank (в анализ взято более 50000 человек), удалось установить, что у носителей определенных вариантов еще до постановки диагноза наблюдаются снижение объема мозга и повышение уровня белка NfL в крови. Следовательно, информация о некоторых повторах может использоваться для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования болезни.

Исследование демонстрирует, что масштабный анализ STR по данным секвенирования крупных биобанков позволяет выявлять носителей патогенных вариантов до появления первых симптомов и разрабатывать новые биомаркеры для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний.

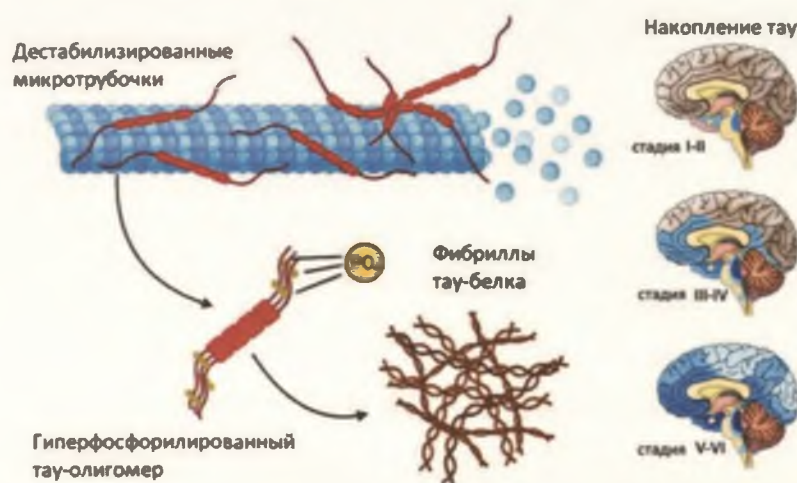
Первоисточник:

Vijay Kumar Pounraja, et. al, Population-scale repeat expansions elucidate disease risk and brain atrophy, Nature/DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10345-6>

Уровень белка p-tau217 может предсказать риск развития деменции у женщин за 25 лет до появления симптомов

Ключевые слова: Биомаркеры; Болезнь Альцгеймера; Тау-белок

Плазменные биомаркеры болезни Альцгеймера открывают возможности для неинвазивного скрининга и ранней диагностики. Фосфорилированный белок тау-217 (p-tau217) демонстрирует высокую точность в выявлении амилоидной и тау-патологии, но долгосрочные проспективные данные оставались ограниченными. Исследователи из США проанализировали данные Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), чтобы оценить ассоциацию исходного уровня p-tau217 с инцидентными мягкими когнитивными нарушениями (MCI) и деменцией за 25 лет наблюдения.



В анализ вошли 2766 женщин без когнитивных нарушений на момент включения. Уровень белка p-tau217 измеряли в образцах плазмы, собранных в 1996-1999 годах. За период наблюдения у 1311 участниц развились умеренные когнитивные нарушения (849) или деменция (752).

Каждое удвоение исходного уровня фосфорилированного tau217 оказалось связано с 2,4-кратным повышением риска MCI или деменции. Ассоциации оказались сильнее выражены у женщин старше 70 лет и носителей варианта белка APOE $\epsilon 4$. Были обнаружены расовые различия: у женщин европейского происхождения p-tau217 был значимым предиктором MCI, тогда как у афроамериканок ассоциация отсутствовала. Для деменции ассоциация сохранялась в обеих группах, однако величина риска была выше у европейцев. Но дискриминационная способность p-tau217 в сочетании с возрастом для прогнозирования деменции оказалась схожей у европейек (AUC=72,0%) и афроамериканок (AUC=70,4%).

Полученные данные подтверждают возможность использования p-tau217 в клинической практике в качестве биомаркера. Однако они также подчеркивают необходимость учета демографических и клинических факторов при интерпретации результатов, а также особенностей популяций.

Первоисточник:

Shadyab AH, Zhang B, LaCroix AZ, et al., Plasma Phosphorylated Tau 217 and Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women, JAMA Netw Open, № 9(3), стр. e261295./DOI: doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.1295

Как клетки «чувствуют силу»: новый взгляд на цитоскелет

Ключевые слова: Биоинформатика; Цитоскелет; РНК-секвенирование; Магнитогенетика; Наночастицы; Мезенхимальные стволовые клетки

В последние годы ученые все чаще обращают внимание на то, как физические силы — давление, растяжение, перемещение в пространстве — влияют на клетки организма. Это особенно важно для понимания заживления тканей, роста опухолей и работы стволовых клеток. Однако до сих пор оставался открытым вопрос: воспринимает ли клетка механическое воздействие как единый сигнал или различает, к какой части ее внутреннего «каркаса» приложена сила? В большинстве существующих экспериментов воздействие оказывают на клетку в целом, деформируя ее поверхность или окружающую среду. В таких условиях трудно понять, какую роль играют отдельные компоненты цитоскелета — актиновые нити, микротрубочки и промежуточные филаменты. Между тем именно они образуют опорную систему клетки и могут по-разному участвовать в передаче сигналов.

Российскими учеными предложен способ точечного воздействия на разные элементы цитоскелета. Исследователи использовали магнитные наночастицы оксида железа, связанные с белками цитоскелета при помощи антител. С помощью магнитного поля к этим частицам прикладывали очень малые силы, сопоставимые с естественными внутриклеточными нагрузками. Так удалось избирательно воздействовать на актин, тубулин и виментин в мезенхимальных стволовых клетках человека. Затем с помощью РНК-секвенирования ученые проанализировали, как меняется работа генов в клетке.



Полученные данные показали, что разные элементы цитоскелета запускают разные клеточные программы. Воздействие на тубулин в составе микротрубочек усиливало процессы, связанные с прикреплением клетки и ее перемещением, а также взаимодействием с межклеточным веществом. Виментин, напротив, был связан с активацией деления клеток и синтеза ДНК. При воздействии на актин преобладали реакции, характерные для клеточного стресса, включая защитные и адаптационные механизмы. Примечательно, что общих генов, реагирующих на все типы воздействия, оказалось крайне мало. Это свидетельствует о том, что клетка не просто «чувствует силу», а различает ее источник внутри собственной структуры.

Полученные данные показывают, что клетка способна различать, какая именно структура в системе цитоскелета испытывает механическую нагрузку. Это открывает путь к созданию новых методов управления клетками и может лечь в основу разработки технологий регенеративной медицины и противоопухолевой терапии.

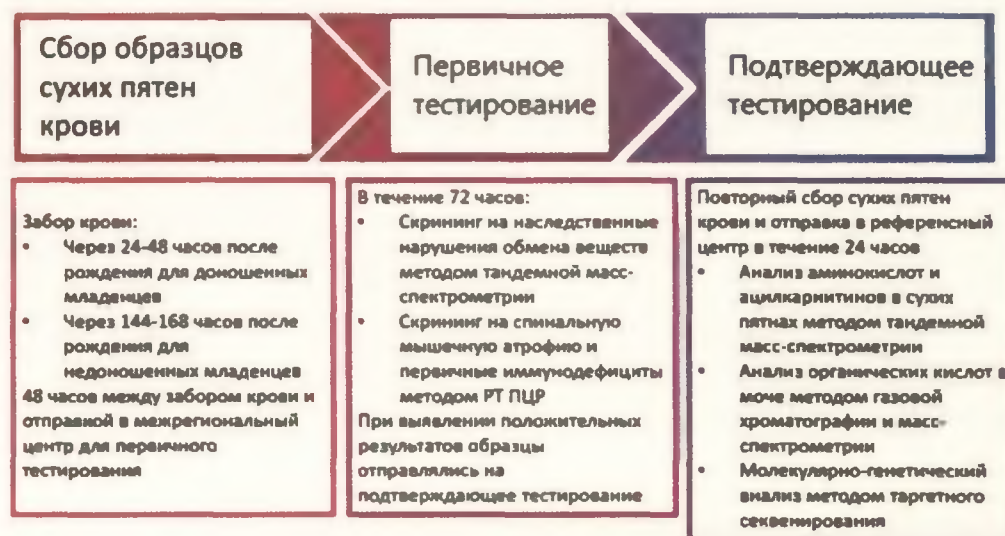
Первоисточник:

Pozdina V.A., Karavashkova O.Y., Pechnikova N.A. et al., A magnetogenetic atlas of cytoskeleton-resolved gene regulation in mesenchymal stem cells, Acta Biomater, № 213, стр. 521-536/DOI: 10.1016/j.actbio.2026.02.013

Первые результаты расширенного неонатального скрининга в РФ

Ключевые слова: Масс-спектрометрия; WGS; Новорожденные; Неонатальный скрининг

Неонатальный скрининг — важный инструмент превентивной медицины, позволяющий выявлять тяжелые заболевания сразу после рождения, до появления клинических симптомов. В 2023 г. в Российской Федерации расширили программу неонатального скрининга с 5 до 36 патологических состояний, 29 из которых являются наследственными заболеваниями обмена веществ, которые обычно проявляются в младенческом возрасте. Получены первые результаты двух лет скрининга.



В период с января 2023 г. по декабрь 2024 г. в программу включили 2425368 новорожденных (98,3% от общего числа родившихся в РФ). Первичный анализ проводили на сухих пятнах крови с помощью метода tandemной масс-спектрометрии. Образцы с положительным результатом направлялись в Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова для расширенного тестирования, включающего масс-спектрометрический анализ аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах, анализ органических кислот в моче с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии, а также молекулярно-генетический анализ на основе таргетного секвенирования. У 41728 новорожденных (1,69%) результат первичного скрининга был положительным, из них 37733 прошли расширенное тестирование. Удалось подтвердить 834 случая врожденных аномалий развития. Наиболее распространенным нарушением обмена веществ оказалась фенилкетонурия (538 случаев), за ней следовала микросфероцитарная анемия (99 случаев). Наблюдались выраженные региональные и этнические различия. Включение 28 новых заболеваний в программу скрининга без предварительных пилотных исследований привело к высокой доле ложноположительных результатов из-за отсутствия опыта интерпретации пограничных значений: диагноз подтверждался в среднем у 39 из 1000 новорожденных с положительным тестом.

Результаты неонатального скрининга подтверждают клиническую эффективность программы. Однако существуют такие проблемы, как высокий уровень ложноположительных результатов в первичном анализе и логистические задержки при направлении на расширенное тестирование.

Первоисточник:

Ekaterina Y. Zakharova, et al., Two Years of Expanded Newborn Screening in Russia..., International Journal of Neonatal Screening, № 12, стр. 1/DOI: <https://doi.org/10.3390/ijns12010013>

Когортное исследование не выявило повышения частоты ЗНО после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Ключевые слова: Вспомогательные репродуктивные технологии; ЗНО; ЭКО; ВМИ

Число семей, прибегающих к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), неуклонно растет. Сохраняются опасения, что гормональная стимуляция овуляции и манипуляции с яйциками могут повышать риск гормонально-зависимых злокачественных новообразований (ЗНО). Однако до сих пор отсутствовали данные, охватывающие все типы ВРТ и учитывающие особенности образа жизни и репродуктивного анамнеза женщины. Международная группа ученых провела когортное исследование, включившее более 400 тысяч женщин, которые использовали ВРТ в период с 1991 по 2018 год, с отслеживанием показателей их здоровья в течение ~10 лет после процедуры.

Авторы выделили три не исключаящие друг друга когорты: (1) женщины, получавшие экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида ($n=274676$); (2) женщины, получавшие внутриматочную инсеминацию с контролируемой овариальной стимуляцией (ВМИ) ($n=120739$); (3) женщины, принимавшие кломифена цитрат для индукции овуляции ($n=175510$). С помощью связанных национальных регистров рака, смертности и родов исследователи сравнили заболеваемость раком в каждой из этих когорт с общей популяцией, стандартизованной по возрасту и месту проживания.



Общая частота инвазивных ЗНО в когортах ЭКО и ВМИ не отличалась от популяционной (стандартизованные коэффициенты заболеваемости 1,00 и 0,99 соответственно). В когорте кломифена цитрата наблюдалось незначительное повышение (1,04). Однако при анализе по отдельным локализациям выявились разнонаправленные сдвиги. Повышенная заболеваемость отмечена для рака тела матки (1,23-1,83), меланомы и рака кожи (1,07-1,19). В когортах ЭКО и ВМИ был повышен риск рака

яичников (1,23 и 1,18). В когорте ЭКО также наблюдалось повышение заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) *in situ* (1,24). Инвазивный РМЖ не был повышен ни в одной из групп. Сниженная заболеваемость отмечена для рака шейки матки (0,52-0,61). Абсолютные величины избыточных случаев были небольшими: для рака тела матки в когорте кломифена цитрата — 6,5 случая на 100000 человеко-лет, для рака яичников — около 2 случаев на 100000 человеко-лет. Повышенная заболеваемость некоторыми видами рака (особенно раком тела матки и яичников) в основном наблюдалась у нерожавших женщин и в первые годы после лечения, что может отражать не столько влияние самих препаратов, сколько медицинское наблюдение (раннее выявление) и влияние причин бесплодия (эндометриоз, синдром поликистозных яичников).

Исследование предоставляет убедительные доказательства того, что у женщин, использующих ВРТ, риск рака не выше, чем в общей популяции. Обнаруженные различия по отдельным локализациям должны учитываться в клиническом ведении. Полученные данные помогут врачам и пациенткам принимать взвешенные решения и корректировать модифицируемые факторы риска.

Первоисточник:

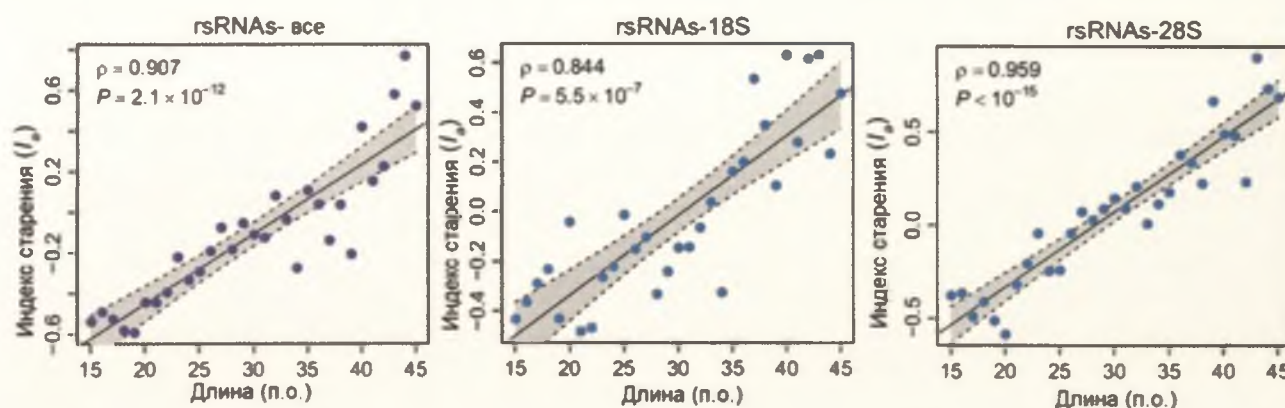
Vajdic CM, Walker AR, Anazodo AC, et al., Cancer Incidence in Women After Medically Assisted Reproduction, JAMA Netw Open, № 9(3), стр. e261332/DOI: doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.1332

В сперматозоидах с возрастом меняется профиль некодирующих РНК

Ключевые слова: sncRNA; Малые некодирующие РНК; Старение; Эпигенетическая регуляция; Сперматогенез

Средний возраст отцовства растет во всем мире, результат – снижение фертильности и повышенный риск нарушений развития, метаболических и нейropsychиатрических заболеваний у детей. Все больше данных указывает на роль малых некодирующих РНК (sncRNA) в эпигенетическом наследовании различных патологий. Однако стандартные методы секвенирования плохо детектируют фрагменты транспортных (tsRNA) и рибосомных (rsRNA) РНК, которые доминируют в сперматозоидах. Метод PANDORA-seq позволил обойти эти ограничения и впервые описать возрастную динамику РНК на протяжении всей жизни у мышей и в двух независимых когортах людей.

Ученые из США проанализировали сперматозоиды мышей линии C57BL/6J возраста 10, 30, 50, 70 и 90 недель, разделяя образцы на целые клетки и изолированные головки сперматозоидов. В полученных данных был выявлен сдвиг профилей tsRNA и rsRNA между 50 и 70 неделями, практически неразличимый при традиционном секвенировании. С возрастом в головках сперматозоидов увеличивалась относительная доля длинных фрагментов rsRNA (43–44 п.о.) и уменьшалась доля коротких (16–17 п.о.). Эта закономерность была специфична для головок и наблюдалась для рибосомных РНК 28S и 18S, а также митохондриальных 12S и 16S. Такой же сдвиг был обнаружен в двух человеческих когортах: продольной (8 доноров, возраст 6–23 года) и поперечной (47 доноров, возраст 25–51 год).



Чтобы оценить функциональную значимость этих изменений, исследователи собрали «коктейли» tsRNA и rsRNA, имитирующие профили молодых и старых сперматозоидов, и трансфицировали их в эмбриональные стволовые клетки мышей. РНК-секвенирование показало, что «старый» коктейль индуцировал активацию генов, связанных с метаболическими путями, митохондриальной дисфункцией и нейродегенеративными заболеваниями — теми самыми, которые ассоциированы с потомством стареющих отцов в эпидемиологических и модельных исследованиях.

Работа раскрывает новые молекулярные механизмы старения сперматозоидов и показывает, что эти изменения способны перепрограммировать экспрессию генов в клетках, имитирующих ранний эмбрион. Обнаружение консервативного сдвига длины rsRNA открывает возможность создания клинических биомаркеров для оценки качества спермы.

Первоисточник:

Shi J., Zhang X., Cai C. et al., Conserved shifts in sperm small non-coding RNA profiles during mouse and human aging, EMBO J, № 45, стр. 1362–1380/DOI: <https://doi.org/10.1038/s44318-025-00687-8>

Сохранение эмбриональных паттернов организации генома в клетках мозга взрослого человека

Ключевые слова: Эпигенетика; Олигодендроциты; ЦНС; Регуляция генов

Центральная нервная система (ЦНС) человека состоит из множества типов клеток, каждый из которых отличается своим транскрипционным профилем. Шведские ученые решили разобраться, как именно эпигенетические механизмы в клетках обеспечивают это транскрипционное разнообразие. Основное внимание в работе уделено эпигенетической регуляции — упаковке ДНК, доступности хроматина, модификациям гистонов (H3K27ac и H3K27me3), а также пространственной организации генома.



Проведен анализ 60 образцов тканей от 20 доноров 34–74 лет, включая ткани из областей моторной коры, мозжечка и шейного отдела спинного мозга. На основе полученных данных построен эпигеномный атлас ЦНС взрослого человека с выделением основных типов клеток. Одним из ключевых результатов является описание эпигенетической «памяти развития» в клетках спинного мозга. В олигодендроцитах и астроцитах гены *HOX* (известные регуляторы развития у многих организмов) находятся в открытом и частично активированном состоянии (H3K27ac), но с низкой экспрессией. Это указывает на «праймированное» состояние — гены готовы к включению, но остаются неактивными. Такое состояние характерно для клеток в эмбриональном развитии. Показано также, что такая конфигурация сопровождается сохранением эмбрионоподобной трехмерной организации генома, что указывает на долговременное сохранение регуляторных программ. Однако похожие эпигенетические паттерны *HOX* наблюдаются в агрессивных опухолях мозга, что позволяет предположить повышенную уязвимость таких клеток к опухолевой трансформации при нарушении контроля.

Впервые созданы комплексные эпигенетические карты взрослого человеческого головного и спинного мозга. Анализ показал, что взрослые олигодендроциты сохраняют черты эмбрионального развития, включая «праймированные» состояния хроматина. Это обеспечивает пластичность и позволяет быстро запускать работу нужных генов, но одновременно делает их более уязвимыми к превращению в опухолевые клетки.

Первоисточник:

Kabbe, M., et al., Single-nucleus epigenomic profiling of the adult human central nervous system unveils epigenetic memory of developmental programs., *Nat Neurosci*, № 29, стр. 992–1006/DOI: 10.1038/s41593-026-02208-0