

Виявлено ключову роль протеїну SOCS4 в ліквідації пандемії грипу

Встановлено, що так званий протеїн SOCS4 діє як пусковий механізм неконтрольованої реакції імунної системи, що призводить до елімінації грипозної інфекції, і може бути використаний для мінімізації поширення пандемії.

Д-ри Лукаш Керджерські (Lukasz Kerdzierski) і Сандра Ніколсон (Sandra Nicholson) із колегами з Інституту медичних досліджень Уолтера і Елізи Холл виявили, що без SOCS4 імунна відповідь на інфекцію грипу є уповільненою і супроводжується значним збільшенням у легенях кількості ушкоджувальних молекул запалення (цитокінів). Вважають, що таке зростання кількості цих молекул, відоме як «цитокіновий вибух», робить свій внесок у підвищення показника летальності.

Що являє собою протеїн SOCS?

Молекули супресорів цитокінових сигналів (SOCS), що контролюють потік хімічних сигналів усередину клітини, було виявлено вченими зазначеного інституту в 1990-х рр. Клітини імунної системи вивільняють сигнальні молекули — цитокіни, які є пусковим механізмом імунної відповіді, що захищає організм від інфекції. Якщо вивільняється багато цитокінів, протеїни SOCS пригнічують їхню активність і запобігають виникненню небажаного запалення та ушкодження тканин. Д-р Керджерські зазначив: «Ми показали, що внаслідок грипозної інфекції імунна відповідь є не такою швидкою, як очікувалось, і мобілізовані до місця інфекції цитокіни запалення спочатку не потрапляють у відповідне місце в організмі». Окрім того, ці цитокіни починали накопичуватись у легенях, спричинюючи «цитокіновий вибух», що зумовлювало істотне ураження тканини.

Наслідок «цитокінового вибуху»

Д-р Керджерські вважає, що «цитокіновий вибух» може призвести до збільшення ступеня тяжкості симптомів і в багатьох випадках — до множинного ушкодження органів та летального наслідку. На його думку, «цитокіновий вибух» є неконтрольованою ланцюговою реакцією, і цитокіни, які в нормі стимулюють імунну відповідь, продовжують активувати інші клітини імунної системи, індуюючи тим самим вироблення більшої кількості

цитокінів. Проведені дослідження показали, що молекули SOCS4 контролюють цю реакцію, запобігаючи виникненню «цитокінового вибуху», що може призвести до накопичення рідини в легенях, обмеження дихання і, в остаточному підсумку, до летального наслідку.

«Цитокіновий вибух» вважають основною причиною смертності серед молодих і, за іншими показниками, здорових людей, інфікованих грипом, особливо його пандемічними штамми. Д-р Керджерські наголосив, що багато з проаналізованих 50 млн. випадків летальності, зумовлених епідемією грипу 1918 р., були саме його наслідком. Окрім того, наявність «цитокінового вибуху» у пацієнтів з патологією легень може бути причиною понад 500 тис. летальних випадків, спричинених грипозною інфекцією, які щороку реєструють в усьому світі.

Обґрунтування значення протеїнів SOCS4 як засобів терапії

Д-р Ніколсон, завідувачка відділу запалення зазначеного інституту, обґрунтувала досі невідоме значення протеїнів SOCS4 в організмі: «У разі видалення на експериментальних моделях протеїнів SOCS їхня функція і ефект втрати відразу стають очевидними. Проте модель з дефіцитом SOCS4 видається абсолютно нормальною. Це стало очевидним тільки тоді, коли ми встановили зниження імунної відповіді на інфекцію в умовах дефіциту SOCS4».

Д-р Ніколсон також зазначила, що лікарські препарати, які здатні посилювати або імітувати дію SOCS4, можуть бути корисними для лікування пандемічних або більш агресивних штамів вірусу грипу, а також інших інфекцій. На її думку, знання мішені дії та функції протеїнів SOCS4 дасть змогу контролювати процес запалення за тяжких випадків захворювання на грип грипу і сприятиме розробленню нових профілактичних заходів. Попередні дослідження можна вважати дуже перспективними, і є всі підстави сподіватися, що вдасться точно з'ясувати, як саме працює ця молекула.

Дослідження було підтримано грантом *National Health and Medical Research Council, the Victorian Government and the National Institutes of Health (США)*.

Джерело:

http://www.wehi.edu.au/news/publications/illuminate/illuminate_issue_number_20_june

Інститут приєднується до міжнародного проекту ліквідації малярії

Інститут медичних досліджень Уолтера і Елізи Холл приєднався до Азійсько-Тихоокеанського проекту вивчення можливості елімінації малярії (АРМЕН) — Міжнародної координаційної мережі, завданням якої є ліквідація малярії в Азійсько-Тихоокеанському регіоні.

АРМЕН об'єднує 15 країн цього регіону, які виконують спільні дослідження, що стосуються можливості подолання малярії, а також співпрацює з регіональними партнерами з академічних, неурядових і приватних установ та з міжнародними організаціями, включаючи Всесвітню організацію охорони здоров'я. Ця мережа сприяє проведенню і надає підтримку маловідомим роботам, що не привернули достатньої уваги і стосуються вирішення завдання елімінації малярії в Азійсько-Тихоокеанському регіоні, надаючи при цьому особливого значення переноснику малярії — *Plasmodium vivax*.

Розроблення підходів до ліквідації малярії

Професор Іво Мюллер (Ivo Mueller), який займається проблемами малярії і є завідувачем лабораторії Інституту Уолтера і Елізи Холл, відзначив позитивну роль, яку відіграє інститут у розробленні та впровадженні методичних підходів під час виконання програм елімінації малярії в усьому Азійсько-Тихоокеанському регіоні. За словами професора Мюллера, в Інституті вже здійснюється відповідна робота за допомогою інноваційних методів оцінювання і моніторингу передачі та інфікування малярією. У процесі розроблення цих методів основним визначальним фактором є тісна співпраця з країнами, ендемічними за малярією, з метою гарантування корисності та можливості застосування подібних підходів у цих країнах. Створення і функціонування відповідної мережі є формальним кроком, що сприятиме співпраці для задоволення потреб цих країн, а також інформування про результати запланованих досліджень та їх практичного використання з метою сприяння вирішенню проблеми ліквідації малярії в регіоні.

Латентна малярія — загроза для потенційно небезпечних регіонів

Основним об'єктом науково-практичної діяльності АРМЕН є збудник малярії — *Plasmodium vivax*, що спричинює один із чотирьох видів малярії людини, особливо

в Азійсько-Тихоокеанському регіоні. Попри те, що малярію, зумовлену *Plasmodium vivax*, раніше вважали «доброякісною» формою цього захворювання, відповідні дослідження показали, що вона є серйозною причиною смертності в даному регіоні. Професор Мюллер повідомив, що Інститут вже проводить спільні роботи з АРМЕН щодо оцінювання протоколів лікування малярії на Соломонових Островах і Вануату з метою більш ефективного інформування про виконання майбутніх програм елімінації малярії. За словами професора Мюллера, *Plasmodium vivax* є найпоширенішим збудником малярії людини і однією з основних причин клінічних випадків її спалахів за межами Африки. Цей вид захворювання є особливо підступним, зважаючи на те, що збудник може перебувати в латентному стані в печінці, викликаючи рецидиви через місяці або навіть роки після лікування, при цьому цикл розповсюдження і передачі інфекції триває й далі.

Грунтовні дослідження небезпечного захворювання

Малярію спричинюють паразити *Plasmodium*, які передаються людині через укуси зараженого комара. Щорічно в усьому світі спостерігається понад 200 млн. випадків захворювання на малярію і з них близько 627 000 — з летальним наслідком, переважно серед африканських дітей. Понад 30 років тому інститут розпочав виконання своєї дослідницької програми з ліквідації малярії з метою розроблення нових вакцин і методів лікування для профілактики та запобігання виникненню спалахів цього захворювання. На цей час у рамках здійснюваної програми працює більш ніж 70 дослідників, об'єктом вивчення яких є збудник малярії, зокрема способи інфікування організму людини, стійкість до імунної відповіді, а також шляхи його поширення в країнах, ендемічних за малярією. Особливу увагу приділено таким аспектам, як способи інфікування організму, стійкість до імунної відповіді, поширення епідемії малярії в різних країнах. Учені інституту співпрацюють з дослідниками з багатьох країн, ендемічних за малярією, включаючи Папуа-Нову Гвінею, Соломонові Острови і Таїланд.

Джерело:

http://www.wehi.edu.au/site/latest_news/by_year/2014/P16/

Виявлено зв'язок між загибеллю клітин та запальними процесами

Група австралійських дослідників із Мельбурна встановила, що відкритий нещодавно тип загибелі клітин, названий некроптозом, може бути основною причиною запальних захворювань. Було встановлено, що раніше ідентифікована молекула RIPK1, залучена у процес некроптозу, має важливе значення для виживання клітин шляхом запобігання неконтрольованому процесу запалення. Це відкриття може дати в майбутньому змогу розробити методи лікування низки запальних захворювань, зокрема хвороби Крона, ревматоїдного артриту та псоріазу.

Дослідники з Інституту Уолтера і Елізи Холл також з'ясували, що молекула «виживання» RIPK1 виступає як посередник між процесами життя і загибелі клітин. У статті, опублікованій в журналі *Cell*, вони повідомили, що RIPK1 відіграє ключову роль у виборі можливості між цими двома процесами. Роботу в рамках проекту було проведено співробітниками цього інституту: доцентом Джоном Сілком (John Silke), д-ром Мотті Жерлік (Motti Gerlic) та д-ром Беном Крокером (Ben Croker), який є керівником проекту, спільно з аспірантами. Д-р Сілк, зокрема, зазначив, що їхній групі вдалося вперше з'ясувати, що RIPK1 (рецептор, який взаємодіє з протеїнкіназою 1) є головним клітинним «диспетчером», контролюючи можливість вибору між життям клітин та їх загибеллю. В організмі RIPK1 має суттєво важливе значення не тільки для ініціювання некроптозу, але й для його інгібування поряд з низкою неконтрольованих запальних процесів, які можуть призвести до серйозних ушкоджень тканин. Виявлено, що ця молекула відіграє певну роль в іншому типі запрограмованої загибелі клітин — апоптозі. Некроптоз є одним з видів «контрольованої» загибелі клітин, що спрямовує їх на шлях загибелі, стимулюючи при цьому запальну реакцію, унаслідок якої відбуваються порушення в імунній системі. Однак, якщо шлях запрограмованої загибелі клітин починає виходити з-під контролю, це може призвести до запального процесу. Наслідком некроптозу також можуть бути нейродегенеративні захворювання, ушкодження головного мозку, зумовлені втратою крові, та деякі вірусні інфекції. Жерлік зазначив, що їхні дослідження є першим доказом інгібуючої дії молекули RIPK1 на некроптоз. Це дослідження є новою концепцією, що стосується RIPK1 та його ролі у контролюван-

ні або інгібуванні некроптозу. Також уперше показано, що некроптоз і залучені в цей процес молекули реально спричинюють запальні захворювання, а отже цілеспрямований вплив на шлях клітинної загибелі може мати позитивне значення для розроблення методів лікування таких захворювань, як псоріаз, ревматоїдний артрит і хвороба Крона.

За словами д-ра Сілка, некроптоз як тип клітинної загибелі почали серйозно вивчати тільки протягом останніх п'яти років. «Коли прийде час нам помирати, у нас не буде вибору, — наголосив він. — Проте, у клітин постійно існує можливість вибору — не тільки чи варто їм вмирати, але і як вмирати. Вони можуть вибрати спокійну або активну загибель. Некроптоз є їхнім способом сповістити про те, що вони вмирають, що в разі виникнення ушкоджень їм конче потрібна допомога, наприклад за умов вірусної інфекції». Учений повідомив, що їхня дослідницька група також з'ясувала, що RIPK1 виконує низку інших важливих функцій в організмі. У рамках даного проекту було виявлено, що RIPK1 відіграє важливу роль у підтриманні життєздатності стовбурових клітин крові після трансплантації кісткового мозку. Ці дані є вкрай важливими для впровадження методів терапії, мішенню якої є молекули RIPK1, у разі виникнення побічних ефектів для інших клітин організму. З огляду на це слід ретельно досліджувати потенційні лікарські препарати на предмет наявності таких побічних ефектів. Д-р Сілк також зазначив, що інститут вже отримує прибуток від проведеного дослідження некроптозної загибелі клітин у рамках Програми розроблення лікарських засобів для ідентифікації малих молекул, які можуть стати молекулами-мішенями для RIPK1, наприклад MLKL (змішана лінія доменоподібної кінази).

Джерело:
<http://www.noodls.com/view/B231859BCCF5A3EB9788F17A71478E87BF3B767E?4795xxx1399856093#sthash.GrVU3qNu.dpuf>

Нова сполука блокує «розподільний» ензим, виліковуючи від малярії

Д-ри Джастін Бодде (Justin Boddey), Бред Слібс (Brad Sleebs) та їхні колеги відкрили сполуку, що блокує дію ключового ензиму, який виконує функції «диспетчера», необхідного для виживання малярійного паразита. Дослідники з Мельбурна визначили

нову мішень для лікування малярії, якою є цей ензим. Сполука, названа WENI-916, є першим кроком на шляху розроблення нового класу протималярійних препаратів, які можна буде використовувати для профілактики і лікування малярії, спричиненої всіма видами паразита, у тому числі стійкими до існуючих засобів. Учені з Інституту медичних досліджень Уолтера і Елізи Холл розробили сполуку WENI-916 для блокування ключового ензиму збудника малярії Plasmeprin V. Раніше дослідницькою групою було встановлено, що Plasmeprin V виконує функцію розподільного ензиму — «диспетчера», відповідального за регуляцію транспортування ключових протеїнів ззовні всередину клітини паразита.

Результати своїх досліджень д-ри Бред Слібс і Джастін Бодде, Саш Лопатіскі (Sash Lopaticki) і Метью О'Ніл (Matthew O'Neill), проф. Алан Каум (Alan Cowman) із колегами з інституту опублікували в одному з останніх номерів журналу *PLOS Biology*.

Д-р Бодде зазначив, що дослідницька група використовувала WENI-916 з метою довести важливість ензиму Plasmeprin V для виживання малярійного паразита. Вчені розробили нову сполуку і вперше показали, що цей ензим має важливе значення для виживання малярійних паразитів. WENI-916 є дуже ефективним, адже в разі блокування ензиму Plasmeprin V збудник малярії гине. За словами д-ра Бодде, Plasmeprin V виявився ідеальною мішенню для лікарських препаратів цілеспрямованої дії, оскільки його інгібування ефективно запобігає транспортуванню сотень малярійних протеїнів.

Для виживання в організмі й можливості уникнути імунної відповіді хазяїна паразит *Plasmodium* потребує синтезу і доставлення в еритроцити понад 300 різних протеїнів. Таким чином, замість того, щоб використовувати у вигляді мішені індивідуальні протеїни, тепер можна скористатися можливістю заблокувати ензим Plasmeprin V і запобігти виходу з клітин паразита всіх цих протеїнів. Д-р Слібс наголосив, що використання WENI-916 може сприяти розробленню ліків, ефективних для лікування малярії, зумовленої всіма п'ятьма видами паразита *Plasmodium*, що спричинює малярію. «Із п'яти видів малярії *Plasmodium falciparum* викликає найвищу летальність, він широко розповсюджений в Африці, тимчасом як *Plasmodium vivax* є основною проблемою для охорони здоров'я в Азійсько-Тихоокеанському регіоні. Наші досліджен-

ня показали, що Plasmeprin V є ключовим ензимом для цих двох найважливіших видів паразитів і що WENI-916 може інгібувати ізольований з них ензим». Більш того, ця сполука дала змогу довести, що ензим Plasmeprin V є ефективною мішенню для розроблення відповідних лікарських засобів, своєрідною відправною точкою для дослідницької програми з розроблення нового класу протималярійних препаратів.

Д-р Бодде вважає, що WENI-916 є одним з основних інструментів для доведення важливості ензиму Plasmeprin V. Раніше дослідники безуспішно намагалися досліджувати функції Plasmeprin V, використовуючи стандартні генетичні методи. Наразі ідея полягала в створенні сполуки, подібної до лікарського препарату і здатної блокувати Plasmeprin V, що уможливить дослідження функцій цього ензиму. Вчені виявили, що блокування Plasmeprin V вбиває малярійних паразитів і водночас здійснює доставлення нового та ефективного потенційного лікарського препарату.

Приблизно половина населення земної кулі щорічно перебуває під загрозою зараження малярією, при цьому понад 200 млн. людей інфіковані відповідними паразитами. Щороку від малярії гине близько 700 тис. осіб, переважно дітей віком до п'яти років. Наявні на цей час протималярійні препарати стають дедалі менш ефективними, оскільки у паразита розвивається стійкість до них, що спонукає до пошуку нових лікарських засобів, здатних ліквідувати основні види малярії. На цей час співробітники інституту розробляють лікарський препарат на основі WENI-916 і близьких за структурою речовин для подальшого застосування в клініці.

«На базі інсектарію інституту ми з'ясуємо, чи може ензим Plasmeprin V бути мішенню лікарського впливу на інших етапах життєвого циклу збудника малярії. Цей ензим присутній у паразитів, які спочатку заражають печінку людини, а також у форм, які присутні у людей та інфікують москітів. Якби WENI-916 також вбивав паразитів на цих стадіях, то це означало б, що будь-які лікарські препарати, мішенню дії яких є ензим Plasmeprin V, можна було б використовувати як засоби профілактики та лікування малярії», — зазначив д-р Бодде.

Джерело:

http://www.wehi.edu.au/site/latest_news/new_compound_blocks_gatekeeper

Перемикання генів на загальноприйнятій моделі дитячої лейкемії призводить до реверсії онкогенезу

Дослідники з Мельбурна показали, що онкопроцес можна ревертувати, індукуючи пухлинні клітини до переходу на шлях розвитку інтактних клітин. Це відкриття було зроблено на моделі гострого В-прогеніторного (В-ALL) лімфобластромного лейкозу, що є найпоширенішою формою раку, який вражає дітей. Учені з Інституту медичних досліджень Уолтера і Елізи Холл встановили, що «виключення» гена Рах5 може викликати рак на дослідницькій моделі В-ALL, тимчасом як відновлення його функції сприяє одужанню. Дослідження було проведено співробітниками інституту д-рами Росс Діккінс (Ross Dickins) і Грейс Лю (Grace Liu) спільно зі співавторами та колегами з Відня, а результати опубліковано в журналі *Genes & Development*. Д-р Лю повідомила, що їхня дослідницька група використовувала нещодавно розроблену технологію «перемикання генів» для інгібування з подальшою реактивацією гена Рах5 на моделі лейкемії. За її словами: «Як було встановлено раніше, поряд з іншими генетичними змінами дезактивація гена Рах5 індукує розвиток нормальних клітин крові в лейкозні. Проте ми вперше показали, що реактивація гена Рах5 дає змогу повернути їх на шлях нормальному розвитку і позбутися властивостей онкогенних клітин, уможливаючи тим самим розроблення методів ефективного лікування лейкемії. Дивним для нас виявився той факт, що, незважаючи на наявність інших генетичних змін, простої реактивації гена Рах5 було достатньо для перетворення цих онкогенних клітин на нормальні».

За лейкемії незрілі лейкоцити діляться аномально і накопичуються в кістковому мозку, перешкоджаючи утворенню нормальних клітин крові. Пані Лю наголосила, що Рах5 є геном, який часто «губиться» за дитячого В-ALL. «Рах5 необхідний для нормального розвитку лейкоцитів, так званих В-клітин. Якщо функція Рах5 порушена, розвиток В-клітин може бути зупинено на стадії незрілих форм, унаслідок чого вони стають злоякісними. Ми показали, що відновлення функції Рах5, навіть у клітинах, які вже стали злоякісними, видаляє цей «блок» і спрямовує клітини на шлях розвитку в нормальні лейкоцити».

Д-р Діккінс зазначив, що проведене дослідження допомогло з'ясувати функцію гена Рах5, одного з приблизно 100 відомих

генів, що «пригнічують» ріст пухлини людини. А коли ці гени-супресори пухлин інактивовані змінами в ДНК, починає розвиватись онкозахворювання.

У результаті цієї роботи було показано, яким чином інактивація гена-супресора пухлини Рах5 призводить до розвитку захворювання В-ALL і як лейкозні клітини «звикають» до низьких рівнів Рах5, продовжуючи при цьому проліферувати. Навіть незважаючи на те, що за умов В-ALL-патології у клітинах виявлено множинні мутації, проста реактивація Рах5 сприяє поверненню пухлинних клітин до нормального розвитку і втраті ними онкогенних властивостей.

На думку д-ра Діккінса, індукування В-ALL-клітин до відновлення нормального розвитку може дати нову стратегію лікування лейкемії. Тимчасом як В-ALL-патологія має відносно сприятливий прогноз порівняно з іншими видами раку, сучасні методи її лікування можуть тривати роками і мати серйозні побічні ефекти. Розуміння конкретних генетичних змін регуляції В-ALL-патології уможливить розроблення більш специфічних методів лікування, які будуть ефективнішими і з меншою кількістю побічних ефектів. Разом з тим д-р Діккінс вважає, що гени, які в пухлинних клітинах є втраченими, не можна розглядати як традиційні мішені дії лікарських препаратів. Дуже важко розробити препарати, які зберігають функцію генів, втрачених у результаті канцерогенезу. Проте, розуміючи механізми, за допомогою яких втрата Рах5 спричинює лейкемію, можна розпочати дослідження з метою розроблення препаратів з тим самим ефектом, що й за відновлення функції гена Рах5. Технологія перемикання генів, яку використано для вивчення Рах5, може бути корисною для розуміння функції генів-пухлинних супресорів у разі виникнення інших онкологічних захворювань.

Джерело:

http://www.wehi.edu.au/site/latest_news/gene_switch_reverses_cancer_in_common_childhood_leukaemia_model

Вирішення «загадки» тромбоцитів допоможе встановити зв'язок із захворюваннями крові

Дослідники з Мельбурна з'ясували питання про те, як основний кровоутворювальний гормон стимулює вироблення клітин зсідання крові — тромбоцитів. Вони необхідні для зупинки кровотечі й продукуються невели-

кими фрагментами, розриваючи при цьому «батьківські» клітини — мегакаріоцити. Відкриття, зроблене вченими в Інституті Уолтера і Елізи Холл (Walter and Eliza Hall Institute), допомогло з'ясувати, як клітини кісткового мозку можуть ставати суперстимульованими до продукування надлишку тромбоцитів. При захворюваннях крові, таких як есенціальна тромбоцитемія, цей надлишок тромбоцитів може призвести до закупорювання кровоносних судин, унаслідок чого виникають тромбоз судин, серцевий напад або інсульт.

Учені інституту та їхні колеги з відділів онкології, гематології та молекулярної медицини провели дослідження, результати якого опубліковано в журналі *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Зокрема, вони висловили припущення, що гормон тромбопоетин відповідальний за сигнальну систему, що стимулює клітини кісткового мозку до утворення тромбоцитів, однак дотепер залишається невідомим, які саме клітини відповідають за ці сигнали. Вивчаючи рецептор для тромбопоетину під назвою Mpl на клітинах крові в кістковому мозку, вчені точно визначили клітини, що беруть участь в утворенні тромбоцитів після стимуляції тромбопоетину, і зробили несподіване відкриття.

На їхню думку, тромбопоетин безпосередньо не стимулює «батьківські» клітини тромбоцитів — мегакаріоцити до утворення надлишку тромбоцитів. Насправді стимули тромбопоетину впливають на стовбурові клітини та клітини-попередники кількох попередніх поколінь.

Щоб дійти такого висновку, дослідники на генетичному рівні видалили рецептори Mpl із мегакаріоцитів і тромбоцитів. Результати дослідження були несподіваними. Як виявилось, клітини-попередники і стовбурові клітини в кістковому мозку почали масово збільшуватись і перетворювати кістковий мозок на «ефективну машину зі створення мегакаріоцитів». Ці дані підтверджують теорію, відповідно до якої мегакаріоцити і тромбоцити контролюють кількість тромбоцитів шляхом «знищення» надлишкової кількості тромбопоетину в кістковому мозку. І справді, таке «зачищення» є абсолютно необхідним для профілактики різних захворювань крові, де утворюється надмірна кількість мегакаріоцитів і тромбоцитів.

Одержані дані можуть бути перспективними для лікування хвороб людини. Відомо, що є пацієнти з мієлопроліферативними розладами, такими як есенціальна тромбоцитемія, за якої продукується надмірна кількість мегакаріоцитів і тромбоцитів.

Цікаво, що згідно з проведеним раніше дослідженням на мегакаріоцитах і тромбоцитах людей, хворих на есенціальну тромбоцитемію, виявлено менше рецепторів Mpl, що загалом вписується в запропоновану модель надлишкової продукції тромбоцитів. За допомогою генетичних «сигналів» вдалося порівняти клітини-попередники крові, відповідальні за надмірну кількість мегакаріоцитів в розробленій вченими моделі, з клітинами-попередниками людей з есенціальною тромбоцитемією. Дослідники показали, що клітини-попередники у запропонованій моделі й у хворих на есенціальну тромбоцитемію володіли сигналом для надмірної стимуляції тромбопоетину. На думку вчених, результати цього дослідження сприятимуть розробленню вичерпної моделі контролю тромбопоетинів за продукування тромбоцитів і, можливо, дають деяке уявлення про біологію і механізми, відповідальні за виникнення специфічних мієлопроліферативних захворювань.

Джерело:

http://www.wehi.edu.au/site/latest_news/solution_to_platelet_puzzle_uncovers_blood

Діабет: прихована епідемія

Вчені з Інституту Уолтера і Елізи Холл шукають нові шляхи для лікування та профілактики діабету 1-го і 2-го типів. Діабет є хронічним, потенційно небезпечним для життя захворюванням, що змінює якість життя пацієнтів, обтяжуючи всю систему охорони здоров'я. Кожен 25-й австралієць — або приблизно 1 млн. осіб — страждають від діабету. Багато із цих випадків відносяться до діабету 2-го типу, який пов'язаний з ожирінням і дієтою. Однак в Австралії також відзначається один з найвищих показників у світі щодо захворюваності діабетом 1-го типу. За останні 20 років цей показник подвоївся і зростання його й далі триває. Окрім щоденного погіршення якості життя внаслідок



Інсулін виробляють бета-клітини підшлункової залози (зелений колір). Стійке зростання синтезу інсуліну через ожиріння провокує імунні клітини (білі) до вивільнення гормону (помаранчевий), що є першим кроком до потенційно небезпечного ушкодження внаслідок запалення (фото: WEHI.TV)

діабету, без відповідного лікування високий рівень цукру в крові може призвести до хвороб серцево-судинної системи, ушкодження нирок і органів зору. Глобальним завданням охорони здоров'я є пошук способів лікування та профілактики діабету.

Що таке діабет?

Цукор (глюкоза) є найважливішим джерелом енергії для організму людини. Гормон інсулін необхідний для поглинання глюкози клітинами та її конвертації в енергію. Діабет розвивається тоді, коли організм не може виробляти або ефективно використовувати інсулін, а це призводить до підвищення рівня глюкози в крові, що є ушкоджувальним фактором, який позбавляє організм основного джерела енергії.

Діабет 1-го типу є автоімунним захворюванням, за якого імунна система атакує і вбиває інсулінпродукуючі клітини в підшлунковій залозі. Унаслідок цього впродовж усього життя необхідно щодня робити ін'єкції інсуліну. За діабету 2-го типу вироблення інсуліну зменшується, і клітини організму стають резистентними до цього гормону. На цей час діабет 1-го або 2-го типу не виліковується, не існує також і способів профілактики діабету 1-го типу. Зусилля дослідників з Інституту Уолтера і Елізи Холл спрямовані на те, щоб змінити цю драматичну ситуацію для людей, хворих на діабет.

Діагностика та профілактика діабету

Клінічний дослідник д-р Джон Вентворт (John Wentworth) висловив думку, що діабет 1-го типу пов'язаний з дефектом імунної системи, дія якої спрямована на клітини власного організму. У людей із цукровим діабетом 1-го типу порушена імунна відповідь, відбувається автоімунне генерування антитіл, мішенню для яких є власні тканини, що атакують свої інсулінпродукуючі клітини в перші роки життя. Д-р Вентворт вважає, що у 85% людей з двома і більше автоімунними антитілами діабет може діагностуватися протягом усього життя, а у 40% — упродовж 5 років після появи цих антитіл. Якби можна було передбачити, хто потрапить у ці 40%, то клінічні випробування можна було б зробити більш ефективними і залучати до них пацієнтів із високим ступенем ризику.

Професор Льон Гаррісон (Len Harrison) присвятив свою наукову діяльність з'ясуванню механізмів саморегуляції імунної системи. Вирішення цього завдання є необхідним для профілактики розвитку автоімунних захворювань, зокрема діабету 1-го

типу. Він виявив, що за цукрового діабету 1-го типу імунна система починає реагувати на власний інсулін, і провів клінічні випробування назальної інсулінової вакцини для профілактики цього захворювання у дітей з високим ступенем ризику. Перші результати виявилися обнадійливими і продемонстрували, що за допомогою вакцини можна змінити спосіб реагування імунної системи на інсулін. Було проведено скринінг 10 000 хворих на діабет 1-го типу, і тим з них, у кого був високий ризик захворювання, запропонували взяти участь у випробуванні, яке зараз наближається до завершення фази відбору пацієнтів. Професор Гаррісон також вивчає протеїн CD52, який за результатами його досліджень відіграє важливу роль у супресії розвитку автоімунних захворювань. Він показав, як фактори середовища можуть модифікувати гени, роблячи нас більш сприйнятливими до цих захворювань.

Створення поліпшеного (більш активного) інсуліну

Доцент Майк Лоуренс (Mike Lawrence) працює над створенням інсуліну з поліпшеними властивостями для лікування діабету. Він вважає, що з'ясування механізму дії інсуліну на клітини є важливим кроком у цьому процесі. У 2013 р. доцент Лоуренс із колегами опублікував результати найважливішого дослідження, в якому було визначено структуру молекули інсуліну, що зв'язується зі своїм рецептором на поверхні клітини. На думку авторів відкриття, воно сприятиме появі нових лікарських форм інсуліну, відмінних від ін'єкційної. Зокрема, вчені хочуть розробити інсулін, який не розкладається під час зберігання поза холодильником, що підвищить результативність лікування діабету в країнах, що розвиваються.

Токсичний ефект ожиріння

Діабет 2-го типу не пов'язаний з автоімунною відповіддю стосовно інсулінпродукуючих клітин, однак за цього захворювання імунна система ще відіграє важливу роль. Д-р Сет Мастерс (Seth Masters) вивчає вплив запалення і ожиріння на цукровий діабет 2-го типу. Ожиріння вводить організм у стан стресу, підвищуючи базовий рівень запалення. Нещодавно стало відомо, що організм стимулює вироблення внутрішніх сигналів запалення шляхом синтезу структур під назвою інфламасоми, а це активує інші сигнальні молекули запалення. Одна із цих сигнальних молекул, IL1-бета, може справляти токсичний ефект на інсулінпродукуючі клі-

тини підшлункової залози. Це не впливає на вироблення інсуліну в короткий термін, однак із часом запалення, пов'язане з ожирінням, може зруйнувати ці клітини і призвести до розвитку цукрового діабету 2-го типу. Д-р Мастерс із колегами з'ясовують, чи дійсно блокування молекули ІІ1-бета може запобігти розвитку діабету 2-го типу. Хоча, на його думку, найкращою профілактикою і зброєю у боротьбі з цукровим діабетом 2-го типу є здоровий спосіб життя.

Джерело:

http://www.wehi.edu.au/news/publications/illuminate/illuminate_issue_number_20_june_2014

«Батьківські» клітини перенастроюють внутрішній розклад поділу клітин

Дослідники з Інституту Уолтера і Елізи Холл (Мельбурн) спростували 40-річну теорію про те, коли і як відбувається поділ клітин, показавши, що «батьківські» клітини програмують розклад клітинного поділу своїх нащадків, який відрізняється від їх власного. Вчені показали, що обидві фази клітинного циклу роблять свій внесок у загальну зміну розкладу поділу. Раніше вважали, що тільки одна фаза була фіксованою. Свої висновки дослідники втілили в нову модель, яка може допомогти вченим передбачити, як відбувається поділ популяції клітин. Одержані дані сприятимуть розумінню механізмів клітинної реплікації, зокрема під час імунної відповіді на інфекцію або за розвитку і прогресування онкогенезу. Результати цього дослідження опубліковано в журналі *Proceedings of the National Academy of Sciences*.



Професор Філ Ходжкін (Phil Hodgkin) (ліворуч) і д-р Джон Маркгем (John Markham) з колегами розробили нову модель прогнозування процесу поділу клітин у часі (фото: Phys.org)

Дослідження клітинного циклу

Вчені інституту, професор Філ Ходжкін (Phil Hodgkin), д-р Марк Доулінг (Mark Dowling), д-р Джон Маркгем (John Markham) і д-р Ендрю Кен (Andrey Kan) з колегами, зробили відкриття, вивчаючи поділ В- і Т-клітин імунної системи у часі. За допомогою time-lapse мікроскопії — покадрового знімання процесів із повільним перебігом — дослідники проводили моніторинг окремих клітин, спостерігаючи за кожним етапом клітинного циклу в міру того, як клітина ділилася на дві нові «дочірні» клітини, і реєстрували тривалість кожної фази. Клітинний цикл можна розділити на дві стадії. На першій клітини ростуть, досягаючи розміру, що уможливлює копіювання їхніх ДНК. На другій стадії ДНК вже скопійовано і зроблено останні приготування для поділу клітини на дві на кінцевій стадії, відомій як мітоз. Починаючи з 1973 р. вчені вивчали поділ клітин у часі з використанням моделі, яка відображає загальну протяжність клітинного циклу, але не пояснює, як довго може тривати кожна фаза.

Спостереження, що спростовують стару модель поділу клітин

Д-р Маркгем, який завершив дослідження в Національному центрі інформаційно-комунікаційних технологій Австралії (NICTA), зазначив, що в результаті проведеної роботи було визначено час, необхідний для кожної стадії циклу клітинного поділу, який варіює від клітини до клітини. Стара модель розкладу клітинного циклу не відповідала спостереженням австралійських учених. Тому й було розроблено нову модель, яка точніше визначає, як відбувається поділ популяції клітин. Цей процес можна наочно зобразити, уявивши собі клітинний цикл у вигляді гуми, що ніби відтворює розклад поділу клітини. Кожна фаза циклу поділу клітин зафіксована у певному місці на гумі, однак уся група загалом може розтягуватися або стискатися, ефективно подовжуючи або скорочуючи час кожної фази циклу поділу.

Джерело:

<http://phys.org/news/2014-05-parent-cells-reset-cell-division.html> # jCp

*Матеріал підготувала
О. С. Виноградова*