O βασικός ρόλος του εξωχρωμοσωμικού DNA στον καρκίνο

Μια τετράδα ερευνητικών άρθρων από ερευνητές του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου του Stanford Medicine και τους διεθνείς συνεργάτες τους μεταμορφώνει την κατανόηση μας για το πώς το εξωχρωμοσωματικό DNA (το μικρό κυκλικό DNA), που ονομάζεται ecDNA, που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ασήμαντο, αποτελεί βασικό μοχλό πολλών τύπων καρκίνων. Το ecDNA έχει, επίσης, σημαντική επίδραση στο αποτέλεσμα της θεραπείας του καρκίνου — μπορεί να καταστήσει τους όγκους ανθεκτικούς στις θεραπείες και έτσι συμβάλλει σε κακά αποτελέσματα για τους ασθενείς.

Στο πρώτο άρθρο, ο Charles Swanton, η Mariam Jamal-Hanjani, ο Paul Mischel και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν έναν ολοκληρωμένο άτλαντα του ecDNA στον καρκίνο, χαρτογραφώντας τη συχνότητα, την προέλευση και τις συσχετίσεις του με το αποτέλεσμα. Στη δεύτερη εργασία, ο Howard Chang, ο Paul Mischel και οι συνεργάτες του αποκαλύπτουν πώς διαφορετικά ecDNA στα καρκινικά κύτταρα μπορούν να κληρονομηθούν κατά την κυτταρική διαίρεση και πώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στον καρκίνο. Μια τρίτη εργασία, των Paul Mischel, Howard Chang, Christian Hassig και συνεργατών, εντοπίζει μια πιθανή ευπάθεια σε καρκίνους που περιέχουν ecDNA που θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για θεραπεία. Και μια τέταρτη εργασία από τον Bishoy Faltas και τους συνεργάτες του εξετάζει πώς το ecDNA συμβάλλει στην εξέλιξη του όγκου και στην αντίσταση στη θεραπεία στο ουροθηλιακό καρκίνωμα.

\*Origins and impact of extrachromosomal DNA. [**https://www.nature.com/articles/s41586-024-08107-3**](https://www.nature.com/articles/s41586-024-08107-3?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR09fONTbesyOZpGt8zy946yDuweveuYAkl7uJGdbegG-qYH7yLdgANH9as_aem_n8sEtLxq_xb-odr0pZw5BA)

\*\*Coordinated inheritance of extrachromosomal DNAs in cancer cells. [**https://www.nature.com/articles/s41586-024-07861-8**](https://www.nature.com/articles/s41586-024-07861-8?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR3YbmQ5SyUa4kXHeDZ-PqQ_7f6UM-3qX95JcXgwuZRekpD4kw5PnMflZEY_aem_QOnY_dLRBIzfNM5GuwkG2w)

\*\*\*Enhancing transcription–replication conflict targets ecDNA-positive cancers. [**https://www.nature.com/articles/s41586-024-07802-5**](https://www.nature.com/articles/s41586-024-07802-5?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR1HtUmbzMq0NccHQe4ApMgKMngQP83wbyT0qWRqLaYp_7gnBdEWZH2Hm_8_aem_YIVhUeHpUEVjVJxCrEyyhA)

\*\*\*\*The interplay of mutagenesis and ecDNA shapes urothelial cancer evolution. [**https://www.nature.com/articles/s41586-024-07955-3**](https://www.nature.com/articles/s41586-024-07955-3?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR1UC-gIPb4jejOj31mY9aS3Ep0jz454iJl2UVBs487q6vZWi3qtkxz63lI_aem_JeD_WO_-nV4JDASLdDN0Dw)

Τι παρεμποδίζει την επιδιόρθωση του DNA σε ασθενείς με νόσο Huntington.

Νόσος του Χάντινγκτον ή χορεία του Χάντινγκτον (Huntington Disease, HD) είναι νευροεκφυλιστική γενετική διαταραχή που επηρεάζει τον συντονισμό των μυών και οδηγεί σε γνωστική εξασθένιση και άνοια. Συνήθως γίνεται αισθητή στη μέση ηλικία. Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο. Είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης στο γονίδιο Huntington (ΗΤΤ). Η μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση του τρινουκλεοτιδίου CAG με επαναλήψεις των τρινουκλεοτιδίων >36. Ο αυξημένος αριθμός επαναλήψεων CAG έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή παθολογικής πρωτεΐνης, η οποία είναι επιβλαβής για τα νευρικά κύτταρα. Όσο μεγαλύτερη είναι η συνολική επανάληψη CAG, τόσο πιο πρώιμη είναι η εκδήλωση της νόσου

Ερευνητές ανακάλυψαν ότι η πρωτεΐνη που έχει μεταλλαχθεί σε ασθενείς με νόσο του Χάντινγκτον δεν επιδιορθώνει το DNA όπως προβλέπεται, επηρεάζοντας την ικανότητα των εγκεφαλικών κυττάρων να αυτοθεραπεύονται.

Ειδικότερα, η έρευνα, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Proceedings of the National Academy of Sciences, διαπίστωσε ότι η πρωτεΐνη χαντινγκτίνη βοηθά στη δημιουργία ειδικών μορίων που είναι σημαντικά για τη διόρθωση της βλάβης του DNA. Αυτά τα μόρια, γνωστά ως Poly [ADP-ribose] (PAR), συγκεντρώνονται γύρω από το κατεστραμμένο DNA και, σαν ένα δίχτυ, τραβούν όλους τους παράγοντες που απαιτούνται για τη διαδικασία επιδιόρθωσης.

Tamara Maiuri, et al. Poly ADP-ribose signaling is dysregulated in Huntington disease. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2024; 121 (40): e2318098121 DOI: 10.1073/pnas.2318098121.

Αρχαίο ιικό DNA στο ανθρώπινο DNA συνδέεται με γενετικό κίνδυνο σκλήρυνσης κατά πλάκας και αμυοτροφικής πλευρικής σκλήρυνσης.

Οι ανθρώπινοι ενδογενείς ρετροϊοί (HERVs) είναι αλληλουχίες στο ανθρώπινο γονιδίωμα που προήλθαν από μολύνσεις με αρχαίους ρετροϊούς κατά την εξέλιξή μας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ. Η πρωτογενής ανάλυση, από ερευνητές στο King's College του Λονδίνου, εντόπισε 12 υπογραφές έκφρασης HERVs που σχετίζονται με την ευαισθησία σε νευροεκφυλιστική νόσο. Βρήκαν μια υπογραφή έκφρασης HERV που σχετίζεται ισχυρά με την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση στο χρωμόσωμα 12q14 (MER61\_12q14.2) και μια ισχυρά συνδεδεμένη με τη σκλήρυνση κατά πλάκας στο χρωμόσωμα 1p36 (ERVLE\_1p36.32

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ. Τα προφίλ έκφρασης των ρετροϊών HERVs σχετίζεται ισχυρά με την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση και την ευαισθησία στη σκλήρυνση κατά πλάκας, τονίζοντας νέους μηχανισμούς κινδύνου που υποκρύπτουν τις νευροεκφυλιστικές νόσους και προσφέροντας πιθανούς νέους στόχους για θεραπευτική παρέμβαση.

\*Rodrigo R.R. Duarte, Douglas F. Nixon, Timothy R. Powell. Ancient viral DNA in the human genome linked to neurodegenerative diseases. Brain, Behavior, and Immunity, 2024; DOI: 10.1016/j.bbi.2024.10.020

Το μητρικό στρες και η κατάθλιψη μεταβάλλουν τη μεθυλίωση του DNA (επιγενετική κατάστασή του) του βρέφους, με δυσμενή έκβαση του εμβρύου και της παιδικής ηλικίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ερευνητές αποκαλύπτουν πώς το μητρικό στρες και η κατάθλιψη μπορούν να αφήσουν ένα διαρκές σημάδι στο βρεφικό DNA, αποκαλύπτοντας νέους επιγενετικούς δεσμούς μεταξύ της ψυχικής υγείας και της ανάπτυξης του παιδιού.

ΚΕΙΜΕΝΟ. Το άγχος και η κατάθλιψη της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του πρώτου έτους της ζωής του βρέφους επηρεάζουν ένα μεγάλο ποσοστό των μητέρων. Το άγχος της μητέρας και η κατάθλιψη έχουν συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση του εμβρύου και της παιδικής ηλικίας, καθώς και με τη διαφορική μεθυλίωση του DNA του παιδιού (DNAm). Ωστόσο, οι βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν το άγχος της μητέρας και την κατάθλιψη με τα κακά αποτελέσματα υγείας στα παιδιά είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι.

Ερευνητές διερεύνησαν τις συσχετίσεις μεταξύ της μητρικής περιγεννητικής κατάθλιψης και του στρες και της μεθυλίωσης του βρεφικού DNA. Η μελέτη δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Translational Psychiatry.

Εντόπισαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του προγεννητικού στρες και της διαφορικής μεθυλίωσης σε αρκετά γονίδια, π.χ. PLAGL1, HYMAI, BRD2 και ERC2 που έχουν εμπλακεί σε ανεπιθύμητες εκβάσεις του εμβρύου και νευροψυχιατρικές διαταραχές. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν περαιτέρω το εύρημα ότι τη διαφορική μεθυλίωση του DNA μπορεί να παίζει ρόλο στη σχέση μεταξύ της ψυχικής υγείας της μητέρας και της υγείας του παιδιού.

\*Abrishamcar S, Zhuang BC, Thomas M, et al. (2024). Association between maternal perinatal stress and depression and infant DNA methylation in the first year of life. Translational Psychiatry, DOI: 10.1038/s41398-024-03148-8, [**https://www.nature.com/articles/s41398-024-03148-8**](https://www.nature.com/articles/s41398-024-03148-8?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR09fONTbesyOZpGt8zy946yDuweveuYAkl7uJGdbegG-qYH7yLdgANH9as_aem_n8sEtLxq_xb-odr0pZw5BA)

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ χρόνιας κοκκιωματώδους νόσου.

Γενετική επεξεργασία αυτόλογων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων με βελτιωμένη/τροποποιημένη μεθοδολογία CRISP για τη θεραπεία της χρόνιας κοκκιωματώδους νόσου.

Η Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος είναι μια φυλοσύνδετη κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια της οξειδωτικής ικανότητας των φαγοκυττάρων. Προκύπτει από γενετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της βήτα αλυσίδας του κυτοχρώματος b-245 (CYBB).

Η γονιδιακή θεραπεία για τη θεραπεία αυτής της διαταραχής, με τη χρήση αυτόλογων αιμοποιητικών βλαστικών και προγονικών κυττάρων (HSPCs) που μετάγεται με φακοϊούς που περιέχουν την αλληλουχία του διορθωμένου γονιδίου βήτα αλυσίδας κυτοχρώματος b-245 (CYBB), περιορίζεται από τη χρήση ενός αδύναμου προαγωγέα για τη μείωση του κινδύνου μετενεργοποίησης γειτονικών ογκογονιδίων και λόγω έλλειψης φυσιολογικής ρύθμισης της έκφρασης διαγονιδίων.

Σε πρόσφατο άρθρο, ερευνητές αποδεικνύουν ότι βελτιωμένη/τροποποιημένη μεθοδολογία CRISP, λέγεται αδενίνο BE ABE8e-SpRY, μπορεί να έχει πρόσβαση σε μια σειρά θέσεων-στόχων στα αιμοποιητικά κύτταρα για να διορθώσει μεταλλάξεις που προκαλούν τη διαταραχή. ο X-CGD. Η κινική εφαρμογή πέτυχε διόρθωση έως και 70%, φτάνοντας αποτελεσματικότητες μεγαλύτερες από τρεισήμισι φορές υψηλότερες από τις προηγούμενες προσεγγίσεις χρήσης κλασικής μεθοδολογίας CRISPR..

\*Bzhilyanskaya, V., et al. (2024). High-fidelity PAMless base editing of hematopoietic stem cells to treat chronic granulomatous disease. Science Translational Medicine. **[doi.org/10.1126/scitranslmed.adj6779](https://l.facebook.com/l.php?u=https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.1126%2Fscitranslmed.adj6779%3Ffbclid%3DIwZXh0bgNhZW0CMTAAAR3YbmQ5SyUa4kXHeDZ-PqQ_7f6UM-3qX95JcXgwuZRekpD4kw5PnMflZEY_aem_QOnY_dLRBIzfNM5GuwkG2w&h=AT3C7Nikj__IfHeEz2eMFoYG5XROiy_GwFJGcrE3RiyhT-_mSUJDBY6pX8zeWtCFCwvVjx5b-cQDuzSAVtrDV4LKFZCW3dT_iApW0144_SMeUUoMJ69gCe-BHofCQrH1HA&__tn__=-UK-R&c%5b0%5d=AT1gIhRIF0X68tn9z68gN22aQd4c7LgHgxFek46acpzaR30PicEwq7aYgRuALzEFBFoMI_OrDrEcC716ztdhfccbZKeJgkb-lmkAh5YtkhpNlOUjaUiWPK_zr_NygFdI69l8I0dTHQ-MAxyvl19poW2md0nopxhkN-8VxcSJEB1LodakakU" \t "_blank)**.

Βακτήρια δημιουργούν ελεύθερα αιωρούμενα γονίδια, αμφισβητώντας τον γενετικό κώδικα!! De novo γονιδιακή σύνθεση με ανάστροφη μεταγραφάση.

Δεδομένου ότι ο γενετικός κώδικας αποκρυπτογραφήθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1960, τα γονίδιά μας έμοιαζαν σαν ένα ανοιχτό βιβλίο. Διαβάζοντας και αποκωδικοποιώντας το DNA των χρωμοσωμάτων μας ως συνεχείς σειρές γραμμάτων, όπως προτάσεις σε ένα μυθιστόρημα, μπορούμε να αναγνωρίσουμε τα γονίδια στο γονιδίωμά μας και να μάθουμε γιατί οι αλλαγές ακόμη και σε ένα κωδικό ενός γονιδίου επηρεάζουν την υγεία.

Σε άρθρο τους, ερευνητές στο Ιατρικό Κέντρο Irving του Πανεπιστημίου Columbia (ΗΠΑ) εστιάζοντας σε ένα σύστημα ανάστροφης μεταγραφάσης που σχετίζεται με την άμυνα από το βακτήριο Κλεμπσιέλλα της πνευμονίας (Klebsiella pneumoniae), έχουν αποκαλύψει έναν μηχανισμό αντίστροφης μεταγραφής κυλιόμενου κύκλου. Το προκύπτον συνενωμένο cDNA μετατρέπεται σε δίκλωνο DNA κατά τη μόλυνση από φάγο, οδηγώντας σε μεταγραφή ενός ανοιχτού πλαισίου ανάγνωσης (neo) mRNA που κωδικοποιεί ένα πολυπεπτίδιο Neo. Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν μια επέκταση του δυναμικού κωδικοποίησης του γονιδιώματος μέσω της δημιουργίας γονιδίου με πρότυπο RNA.

\*Stephen Tang et al (2024). De novo gene synthesis by an antiviral reverse transcriptase. Science Vol 386, Issue 6717 DOI: 10.1126/science.adq0876

Μακρόβια μόρια RNA!!

Οι επιστήμονες θεωρούσαν παραδοσιακά ότι το RNA έχει σύντομη διάρκεια ζωής μέσα στα κύτταρα. Αν και αυτή η άποψη είναι κυρίαρχη, στοιχεία από αμφίβια και φυτά υποδηλώνουν το αντίθετο. Σε μια νέα μελέτη, ερευνητές εντόπισαν μακρόβια πυρηνικά RNA στον εγκέφαλο του ποντικιού, με ένα υποσύνολο αυτών των μορίων που πιθανότατα συμβάλλουν στη διατήρηση της ακεραιότητας της χρωματίνης μια προηγουμένως άγνωστη χρονική πτυχή του μεταβολισμού RNA σε νευρώνες θηλαστικών.

Η ιδέα ότι έχουμε αυτά τα πολύ μακροχρόνια δομικά RNA είναι εκπληκτική και συναρπαστική. Για να το επιβεβαιώσουν, οι ερευνητές επισήμαναν τα πρόσφατα συντεθέντα RNA με φθορίζοντα μόρια και τα παρακολούθησαν καθώς αναπτύσσονταν οι εγκέφαλοι νεογέννητων ποντικών. Τα εγκεφαλικά κύτταρα, όπως οι νευρώνες του ιππόκαμπου και τα νευρικά βλαστοκύτταρα ενηλίκου ποντικού, διατήρησαν αυτά τα RNA για έως και δύο χρόνια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ. Στον εγκέφαλο του ποντικιού, πυρηνικά RNA μπορούν να διαρκέσουν για χρόνια με μερικά από αυτά να βοηθούν ενδεχομένως στη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος. Αυτά τα μακρόβια RNA φαίνεται να είναι σημαντικά για τη διατήρηση της μακροπρόθεσμης λειτουργίας βλαστοκυττάρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Α) Ford PJ, et al. Dev Biol. 1977;57(2):417-426.

Β) Dure L, Waters L. Science. 1965;147(3656):410-412.

Γ) Zocher S, et al. Science. 2024;384(6691):53-59.

Δ) Velazquez Camacho O, et al. Elife. 2017;6:e25293.

Ε) [**https://www.the-scientist.com/long-live-the-rna-72087**](https://l.facebook.com/l.php?u=https%3A%2F%2Fwww.the-scientist.com%2Flong-live-the-rna-72087%3Ffbclid%3DIwZXh0bgNhZW0CMTAAAR0ygdH8hyZY9Af_KwCigET7l-O_LbuDqFlTS_0ol0uuXDfEb8lrUBWLpEE_aem_Vlh7yM5Mae0lnYs7cqK04A&h=AT24LgnSeFG0Kc8tO8sqMsTtlmEQrZ_IPOvHaHXJQZZ0WNcmzkhXy4dXcdBlToGIy3upOz7OJ7BAToPZS8_UBJSsdz_p7FOwcfOGiNJs5eUYGmpvmPCLiO0dNiYsDeEkZg&__tn__=-UK-R&c%5b0%5d=AT2TGGA-CIubjBzEDJWPerzQkHf-LUkRwcI8AskX6VpuPY8RmHLJ_-8YntkfyVLD_App6sl43mjUrgve8qCzakN2USA706STqjRuqJcG0Kjp9DLE417B_rr7JPJ1_FvBACfuAmYuTwr9RBRIOLeNb9j77GWdVF0c0aN-s9TYtBdKkzyAZPY)

Νόμπελ Χημείας 2024

Η Βασιλική Σουηδική Ακαδημία Επιστημών αποφάσισε να απονείμει το Νόμπελ Χημείας 2024 με το ένα μισό στον David Baker «για τον υπολογιστικό σχεδιασμό πρωτεϊνών» και το άλλο μισό από κοινού στους Demis Hassabis (Ελληνοκύπριο) και John M. Jumper «για την πρόβλεψη της δομής των πρωτεϊνών. Ειδικότερα: Ο Ντέιβιντ Μπέικερ πέτυχε το σχεδόν αδύνατο κατόρθωμα να δημιουργήσει εντελώς νέα είδη πρωτεϊνών. Ο Demis Hassabis και ο John Jumper έχουν αναπτύξει ένα μοντέλο τεχνητής νοημοσύνης για να λύσουν ένα πρόβλημα 50 ετών: την πρόβλεψη των πολύπλοκων δομών των πρωτεϊνών. Αυτές οι ανακαλύψεις έχουν τεράστιες δυνατότητες.

Το microRNA στη θεραπεία ανθρώπινων ασθενειών

Η ανακάλυψη της σύνδεσης μεταξύ των microRNAs (miRNAs) και μιας μυριάδας ανθρώπινων ασθενειών, ιδιαίτερα διαφόρων τύπων καρκίνου, έχει δημιουργήσει σημαντικό ενδιαφέρον για τη διερεύνηση των δυνατοτήτων τους ως νέας κατηγορίας φαρμάκων. Αυτό οδήγησε σε σημαντικές επενδύσεις σε διεπιστημονικά ερευνητικά πεδία όπως: η βιολογία, η χημεία και η ιατρική επιστήμη για την ανάπτυξη θεραπειών που βασίζονται σε miRNA. Επιπλέον, η πρόσφατη παγκόσμια επιτυχία των εμβολίων mRNA SARS-CoV-2 κατά της πανδημίας COVID-19 έχει αναζωογονήσει περαιτέρω το ενδιαφέρον για ανοσοθεραπείες που βασίζονται σε RNA, συμπεριλαμβανομένων των προσεγγίσεων που βασίζονται σε miRNA στη θεραπεία του καρκίνου. Κατά συνέπεια, τα θεραπευτικά RNA έχουν αναδειχθεί ως εξαιρετικά προσαρμόσιμες επιλογές για τη θεραπεία του καρκίνου. Επιπλέον, οι εξελίξεις στη χημεία του RNA και στις μεθόδους χορήγησης ήταν καθοριστικής σημασίας για τη διαμόρφωση του τοπίου της ανοσοθεραπείας με βάση το RNA, συμπεριλαμβανομένων των προσεγγίσεων που βασίζονται σε miRNA. Κατά συνέπεια, η βιοτεχνολογία και η φαρμακευτική βιομηχανία έχει γίνει μάρτυρας της αναζωπύρωσης του ενδιαφέροντος για την ενσωμάτωση ανοσοθεραπειών με βάση το RNA και θεραπευτικών miRNA στα αναπτυξιακά τους προγράμματα. Παρά τη σημαντική πρόοδο στην προκλινική έρευνα, ο τομέας των θεραπευτικών που βασίζονται σε miRNA παραμένει στα αρχικά του στάδια, με λίγες μόνο δοκιμές να προχωρούν στην κλινική ανάπτυξη, καμία δεν έχει φτάσει σε κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ ή δεν έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και αρκετοί αντιμετωπίζουν τερματισμό λόγω τοξικότητας. Αυτές οι οπισθοδρομήσεις υπογραμμίζουν τις υπάρχουσες προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν για την ευρεία κλινική εφαρμογή των θεραπειών που βασίζονται σε miRNA. Οι βασικές προκλήσεις περιλαμβάνουν τη δημιουργία ευαισθησίας, ειδικότητας και επιλεκτικότητας miRNA προς τους επιδιωκόμενους στόχους, μετριασμό των ανοσογόνων αντιδράσεων και επιδράσεων εκτός στόχου, ανάπτυξη βελτιωμένων μεθόδων για στοχευμένη χορήγηση και καθορισμό της βέλτιστης δόσης για θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις παρενέργειες. Επιπλέον, η περιορισμένη κατανόηση των ακριβών λειτουργιών των miRNAs περιορίζει την κλινική τους χρήση. Επιπλέον, για να είναι βιώσιμα τα miRNA για τη θεραπεία του καρκίνου, πρέπει να είναι τεχνικά και οικονομικά εφικτά για την ευρεία υιοθέτηση θεραπειών RNA. Ως αποτέλεσμα, μια διεξοδική αξιολόγηση κινδύνου των θεραπευτικών miRNA είναι ζωτικής σημασίας για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων εκτός στόχου, την πρόληψη της υπερδοσολογίας και την αντιμετώπιση διαφόρων άλλων ζητημάτων. Ωστόσο, η θεραπευτική δυνατότητα των miRNAs για διάφορες ασθένειες είναι προφανής και οι μελλοντικές έρευνες είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό της δυνατότητας εφαρμογής τους σε κλινικά περιβάλλοντα.

\*Attila A. Seyhan (2024). Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(3), 1469; [**https://doi.org/10.3390/ijms25031469**](https://doi.org/10.3390/ijms25031469?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR0opN6dcwjW-GlNM-GiEGBqyAmBqip-T53aZqmK0brP3aLAeX5xk5wc6g4_aem_7Ee8X_f6aCZBidKak2amoQ)

Ο ρόλος του microRNA στις ανθρώπινες ασθένειες.

Μετά την απονομή του βραβείου Νόμπελ 2024 στη Φυσιολογία και την Ιατρική από κοινού στους Αμερικανούς Victor Ambros (Αναπτυξιακό Βιολόγο) και Καθηγητή Γενετικής Gary Ruvkun για την ανακάλυψη του microRNA και τον ρόλο του στη μετα-μεταγραφική γονιδιακή ρύθμιση σε αρκετά άρθρα παρουσιάζεται ο ρόλος του microRNA στις ανθρώπινες ασθένειες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το MicroRNA (miRNA) είναι μια κατηγορία μικρών (μήκους περίπου 22 nt) μη κωδικοποιημένων RNA των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η αρνητική μετα-μεταγραφική και μεταφραστική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτή η ρύθμιση διαμεσολαβείται από τη συμπληρωματική δέσμευση του miRNA στο 3' UTR του mRNA στόχου για την προώθηση της αποδόμησής του και/ή της μεταφραστικής καταστολής. Επιπλέον, πολλές αναφορές έχουν δείξει σταθερά ότι η ανώμαλη έκφραση του miRNA σχετίζεται με διάφορες ανθρώπινες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου και των νευρολογικών και καρδιαγγειακών παθήσεων. Τέλος, ορισμένα miRNA που κωδικοποιούνται από τον ξενιστή και τον ιό μπορούν να συμβάλουν στη διαδικασία μόλυνσης στοχεύοντας ορισμένα mRNA (τόσο του ξενιστή όσο και του ιού).

Αυτό το Ειδικό Τεύχος επικεντρώνεται στους ρόλους της ανώμαλης έκφρασης miRNA σε διάφορες ανθρώπινες ασθένειες καθώς και στον χαρακτηρισμό υποτιθέμενων στόχων miRNA για θεραπευτική παρέμβαση. Ειδικότερα, οι μελέτες που περιλαμβάνουν προηγμένες μεθόδους προσδιορισμού αλληλουχίας σε βάθος και νέους αλγόριθμους βιοπληροφορικής για την έρευνα miRNA (εστίαση σε μοριακό επίπεδο) είναι ιδιαίτερα ευπρόσδεκτες. Οι μορφές υποβολής περιλαμβάνουν πρωτότυπες ερευνητικές εκθέσεις, κριτικές και ανακοινώσεις.

\*Βλέπε πρόσφατα άρθρα: Special issue: The Role of microRNA in Human Diseases. [**https://www.mdpi.com/journal/ijms/special\_issues/micro\_RNA**](https://www.mdpi.com/journal/ijms/special_issues/micro_RNA?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR3YbmQ5SyUa4kXHeDZ-PqQ_7f6UM-3qX95JcXgwuZRekpD4kw5PnMflZEY_aem_QOnY_dLRBIzfNM5GuwkG2w).

Προγραμματισμένη εξάλειψη DNA

Σε έναν πολυκύτταρο οργανισμό, τα γονιδιώματα (DNA) όλων των κυττάρων είναι γενικά τα ίδια. Η προγραμματισμένη εξάλειψη του DNA είναι μια αξιοσημείωτη εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα σταθερότητας του γονιδιώματος. Η εξάλειψη του DNA αφαιρεί γονίδια και επαναλαμβανόμενα στοιχεία στο γονιδίωμα της βλαστικής σειράς για να σχηματίσει ένα μειωμένο σωματικό γονιδίωμα σε διάφορους οργανισμούς. Η διαδικασία της εξάλειψης του DNA μέσα σε έναν οργανισμό είναι εξαιρετικά ακριβής και αναπαραγώγιμη. Συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώιμης εμβρυογένεσης, που συμπίπτει με τη διαφοροποίηση βλαστικής σειράς-σώματος. Η εξάλειψη του DNA παρέχει έναν μηχανισμό για τη σίγαση επιλεγμένων γονιδίων και τις επαναλήψεις στα σωματικά κύτταρα. Πρόσφατες μελέτες σε νηματώδεις υποδηλώνουν ότι η εξάλειψη του DNA αφαιρεί όλα τα άκρα των χρωμοσωμάτων, επιλύει τις συγχωνεύσεις φυλετικών χρωμοσωμάτων και μπορεί επίσης να προάγει τη γέννηση νέων γονιδίων. Οι προγραμματισμένες διαδικασίες εξάλειψης του DNA είναι ποικίλες μεταξύ των ειδών, υποδηλώνοντας ότι η εξάλειψη του DNA πιθανότατα έχει εξελιχθεί πολλές φορές σε διαφορετικά ταξινομικά είδη.

ΤΡΟΠΟΙ ΕΞΑΛΕΙΨΗΣ. O ανασυνδυασμός στα γονίδια των υποδοχέων του ανοσοποιητικού στις σειρές λεμφοκυττάρων αποτελεί έναν τρόπο. Συμβαίνουν όμως πιο βαθιές διαδικασίες προγραμματισμένης αναδιάταξης του γονιδιώματος σε πολλούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων π.χ. μαρσιποφόρων, πτηνών, κλπ.

Σε πρόσφατα άρθρο\*\* περιγράφεται η προγραμματισμένη εξάλειψη DNA (PDE) με έναν από τους δύο κύριους τρόπους: μέσω της απώλειας ενός θραύσματος χρωμοσώματος (μείωση χρωματίνης, που αναφέρεται ως PDE τύπου 1 (Εικόνα Α), ή μέσω της απώλειας ενός ολόκληρου χρωμοσώματος (αποβολή χρωμοσώματος, PDE τύπου 2 (Εικόνα Β). Ο τύπος 1 PDE ταξινομείται περαιτέρω σε δύο υποτύπους: ο τύπος 1a περιλαμβάνει την απώλεια ενός θραύσματος χρωμοσώματος που οδηγεί σε βράχυνση των βραχιόνων του χρωμοσώματος ή σε θραύση χρωμοσωμάτων, και τα δύο συνοδεύονται από de novo σχηματισμό τελομερών, ενώ ο τύπος 1b περιλαμβάνει την απώλεια ενός εσωτερικού θραύσματος χρωμοσώματος που ακολουθείται από επανασύνδεση των πλευρικών άκρων του χρωμοσώματος. Τα τρία παραδείγματα διεργασιών PDE παρουσιάζονται στην εικόνα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ: Η προγραμματισμένη εξάλειψη του DNA παρέχει μια εναλλακτική μορφή σίγησης του DNA.

\*A) Maxim V. Zagoskin and Jianbin Wang. Programmed DNA elimination: silencing genes and repetitive sequences in somatic cells.

Biochem Soc Trans. 2021 49(5): 1891–1903. [**https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9200590/**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9200590/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR3y6TEAxxTOsL2M9AMT3BRcYE_RVhIzJ-P3A0FqylCF89XKdVFN55976Js_aem_25bps7ejEtZ3uA70Sy5BLQ)

B) Kazufumi Mochizuki (2024). Programmed DNA elimination. Current Biology 34, R837–R853, [**https://www.cell.com/curren.../pdf/S0960-9822(24)01074-1.pdf**](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822%2824%2901074-1.pdf?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR3YbmQ5SyUa4kXHeDZ-PqQ_7f6UM-3qX95JcXgwuZRekpD4kw5PnMflZEY_aem_QOnY_dLRBIzfNM5GuwkG2w)

“Τρίτη κατάσταση ύπαρξης” πέρα από τη ζωή και τον θάνατο επιβεβαίωσαν Βιολόγοι ερευνητές!! Πρόκειται για μια σημαντική ανακάλυψη που θα μπορούσε να επαναπροσδιορίσει τον νόμιμο θάνατο.

Σε ταινίες επιστημονικής φαντασίας, όπως ο Frankenstein και το Re-Animator, τα ανθρώπινα σώματα αναβιώνουν, βρίσκονται σε μια περίεργη κατάσταση μεταξύ ζωής και θανάτου. Αν και αυτό μπορεί να φαίνεται ως καθαρή φαντασία, μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι μια “τρίτη κατάσταση ύπαρξης” μπορεί να υπάρχει στη σύγχρονη βιολογία.

Σύμφωνα\* με τους ερευνητές, στη βιολογία, αυτή η τρίτη κατάσταση εμφανίζεται όταν τα κύτταρα ενός νεκρού οργανισμού συνεχίζουν να λειτουργούν μετά τον θάνατό του, μερικές φορές αποκτώντας νέες δυνατότητες που δεν είχαν ποτέ όσο ο οργανισμός ήταν ζωντανός.

Το άρθρο, που δημοσιεύτηκε\* στο επιστημονικό περιοδικό Physiology, έγινε από τον καθηγητή Peter Noble από το Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον στο Σιάτλ και τον Alex Pozhitkov από το Εθνικό Ιατρικό Κέντρο City of Hope στο Duarte της Καλιφόρνια και συνεργάτες τους. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν μια ανασκόπηση πρόσφατων μελετών που διερεύνησαν την αξιοσημείωτη ικανότητα των κυττάρων να υπάρχουν σε νέες μορφές μετά τον θάνατο ενός οργανισμού.

Τα κύτταρα ζωντανεύουν μετά τον θάνατο;

Σε αυτήν την τρίτη κατάσταση, ορισμένα κύτταρα -όταν τους δίνονται θρεπτικά συστατικά, οξυγόνο, βιοηλεκτρισμός ή βιοχημικά σήματα- έχουν την ικανότητα να μετασχηματίζονται σε νέους πολυκύτταρους οργανισμούς, επιδεικνύοντας νέες λειτουργίες ακόμη και μετά τον θάνατο.

Το 2021, ερευνητές στις ΗΠΑ διαπίστωσαν ότι τα κύτταρα από το δέρμα νεκρών βατράχων μπορούσαν να προσαρμοστούν αυθόρμητα σε πολυκύτταρους οργανισμούς που ονομάζονται «xenobots». Αυτοί οι οργανισμοί έδειξαν συμπεριφορές πέρα από τους αρχικούς βιολογικούς τους ρόλους – χρησιμοποιώντας μικρές δομές που μοιάζουν με τρίχες – για να κινηθούν στο περιβάλλον. Μάλιστα, τα xenobots, που παίρνουν το όνομά τους από τον αφρικανικό βάτραχο (Xenopus laevis), είναι ζωντανά νανορομπότ που μπορούν να καθαρίζουν επιφάνειες και να αυτοθεραπεύονται!!

Άλλοι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι τα ανθρώπινα πνευμονικά κύτταρα μπορούν να αυτοσυναρμολογηθούν σε μικροσκοπικούς πολυκύτταρους οργανισμούς που μπορούν να κινούνται και τα οποία ονομάζονται «ανθρωπομπότ». Αυτά, τα «ανθρωπομπότ» μπορούν να επιδιορθώσουν τόσο τον εαυτό τους όσο και τα τραυματισμένα νευρικά κύτταρα που βρίσκονται γύρω τους.

Αυτή η έρευνα έχει τη δυνατότητα να μεταμορφώσει την αναγεννητική ιατρική, να επαναπροσδιορίσει τον νόμιμο θάνατο και να παρέχει πληροφορίες για τα φυσιολογικά όρια της ζωής, κατέληξαν οι συγγραφείς της μελέτης.

Noble P., et al. (2024). Unraveling the Enigma of Organismal Death: Insights, Implications, and Unexplored Frontiers. Physiology [**https://journals.physiology.org/.../physiol.00004.2024**](https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/physiol.00004.2024?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR3y6TEAxxTOsL2M9AMT3BRcYE_RVhIzJ-P3A0FqylCF89XKdVFN55976Js_aem_25bps7ejEtZ3uA70Sy5BLQ)

Επέκταση του γενετικού κώδικα (από 3 σε 4 γράμματα) για να δημιουργηθούν νέες πρωτεΐνες. Η νέα μέθοδος χρησιμοποιεί κωδικόνια από σετ τεσσάρων νουκλεοτιδίων - αντί των φυσικών τριών - για να κωδικοποιήσουν νέα, συνθετικά δομικά στοιχεία σε πρωτεΐνες

Είναι ένα δόγμα που διδάσκεται σε κάθε εισαγωγικό μάθημα βιολογίας: Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από συνδυασμούς 20 διαφορετικών αμινοξέων, ταξινομημένων σε διάφορες αλληλουχίες, όπως λέξεις. Όμως, οι ερευνητές που προσπαθούν να κατασκευάσουν βιολογικά μόρια με νέες λειτουργίες αισθάνονται εδώ και καιρό περιορισμένοι από αυτά τα 20 βασικά δομικά στοιχεία και προσπαθούν να αναπτύξουν τρόπους τοποθέτησης νέων δομικών στοιχείων -- που ονομάζονται μη κανονικά αμινοξέα -- στις πρωτεΐνες. Τώρα, επιστήμονες έχουν σχεδιάσει ένα νέο παράδειγμα για την εύκολη προσθήκη μη κανονικών αμινοξέων στις πρωτεΐνες.

Ειδικότερα, επιστήμονες του Ινστιτούτου Scripps Research , La Jolla, Καλιφόρνια, ΗΠΑ έχουν σχεδιάσει ένα νέο παράδειγμα για την εύκολη προσθήκη μη κανονικών αμινοξέων στις πρωτεΐνες. Η προσέγγισή τους, που περιγράφεται στο επιστημονικό περιοδικό Nature Biotechnology περιστρέφεται γύρω από τη χρήση τεσσάρων νουκλεοτιδίων -- αντί των τυπικών τριών -- για να κωδικοποιήσουν κάθε νέο αμινοξύ.

\*Alan Costello, Alexander A. Peterson, David L. Lanster, Zhiyi Li, Gavriela D. Carver, Ahmed H. Badran. Efficient genetic code expansion without host genome modifications. Nature Biotechnology, 2024; DOI: 10.1038/s41587-024-02385-y

Το εναλλακτικό μάτισμα μπορεί να επηρεάσει την έκφραση των γονιδίων περισσότερο από την ποικιλότητα των πρωτεϊνικών ισομορφών.

Το εναλλακτικό μάτισμα είναι μια γενετική διαδικασία όπου αφαιρούνται διαφορετικά τμήματα του μεταγραφώματος, του ετερογενούς mRNA, και τα υπόλοιπα κομμάτια ενώνονται μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της μεταγραφής. Αυτός ο μηχανισμός αυξάνει την ποικιλομορφία των πρωτεϊνών που μπορούν να δημιουργηθούν από γονίδια, συναρμολογώντας τμήματα του γενετικού υλικού σε διαφορετικούς συνδυασμούς. Αυτό πιστεύεται ότι ενισχύει τη βιολογική πολυπλοκότητα επιτρέποντας στα γονίδια να παράγουν διαφορετικές εκδόσεις πρωτεϊνών ή ισομορφών πρωτεΐνης, για πολλές διαφορετικές χρήσεις.

Έρευνα όμως από το Πανεπιστήμιο του Σικάγο προτείνει ότι το εναλλακτικό μάτισμα μπορεί να έχει ακόμη μεγαλύτερη επίδραση στη βιολογία από ό,τι απλώς με τη δημιουργία νέων ισομορφών πρωτεΐνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ. Η μελέτη, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nature Genetics, δείχνει ότι ο μεγαλύτερος αντίκτυπος του εναλλακτικού ματίσματος μπορεί να προέλθει από τον ρόλο του στη ρύθμιση των επιπέδων έκφρασης γονιδίων και όχι από τη διαφοροποίηση του πρωτεώματος.

Fair, B., et al. (2024). Global impact of unproductive splicing on human gene expression. Nature Genetics. [**doi.org/10.1038/s41588-024-01872-x**](https://l.facebook.com/l.php?u=https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.1038%2Fs41588-024-01872-x%3Ffbclid%3DIwZXh0bgNhZW0CMTAAAR0JtUPQQsx8wAWgTLSQobFophU5IlqMaUGzimIaoynFHtKbg4b5Oi3_Kow_aem_I2Qnmc95GY5P-j_nuDivgg&h=AT3PodEiqth2mBiKeT7-345hxmt5MUn990bs37Mn5u6lYca21tTu4L4uzKGbUN4KIAOVv5nZb3zH-2Pj9zwXtHfEUQDk_E1F4fDVdwpv959q9LsKeuJJgu2uF1ds_TWlZQ&__tn__=-UK-R&c%5b0%5d=AT270fW9F1H2eGHJqvvVQpMGK-OHqvxGre_UiqZujHlgW4dacSMX8rUv8eTWP1p3jl0Ga1o-FMUV0DL-yTPXWnfABR4kqcBAk1nMouFeUBQ3GbXo8zsDow8nGOSM46ROc66ngGzGsqPs_q-kGZwaJQiVEOD8PnAkdOTWuCIcGURlNl7Dtbk).

Μεταφορά μιτοχονδριακού DNA στα πυρηνικά γονιδιώματα του ανθρώπινου εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου!!

Η μεταφορά του μιτοχονδριακού DNA στα πυρηνικά γονιδιώματα των ευκαρυωτικών οργανισμών έχει συνδεθεί με τη διάρκεια ζωής σε μεγάλα θηλαστικά. Ερευνητές στο Ιατρικό Κέντρο Irving του Πανεπιστημίου Columbia διαπίστωσαν ότι μιτοχόνδρια στα εγκεφαλικά μας κύτταρα μερικές φορές «ρίχνουν» το DNA τους στον πυρήνα των κυττάρων, όπου το μιτοχονδριακό DNA ενσωματώνεται στα χρωμοσώματα, προκαλώντας πιθανώς βλάβη.

Μεταξύ των σχεδόν 1.200 συμμετεχόντων στη μελέτη, όσοι είχαν περισσότερες εισαγωγές μιτοχονδριακού DNA στα εγκεφαλικά τους κύτταρα είχαν περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν νωρίτερα από εκείνους με λιγότερες εισαγωγές.

Somatic nuclear mitochondrial DNA insertions are prevalent in the human brain and accumulate over time in fibroblasts. PLoS Biology DOI

10.1371/journal.pbio.3002723

Η λειτουργία των μεταγραφικών παραγόντων εξαρτάται από τη θέση τους και αυτή επηρεάζει τα μοτίβα γονιδιακής έκφρασης. Πρόκειται για ανακάλυψη νέου κώδικα που διέπει τη γονιδιακή δραστηριότητα, τη "χωρική γραμματική".

Τα πρότυπα της μεταγραφικής δραστηριότητας δομικών γονιδίων εκφράζονται στο γονιδίωμά μας μέσω ρυθμιστικών στοιχείων, όπως προαγωγέων ή ενισχυτών που, παραδόξως, περιέχουν παρόμοιες ποικιλίες θέσεων δέσμευσης ειδικές για την αλληλουχία παράγοντα μεταγραφής (TF). Η γνώση του τρόπου με τον οποίο αυτά τα μοτίβα αλληλουχιών κωδικοποιούν πολλαπλά, συχνά επικαλυπτόμενα, προγράμματα γονιδιακής έκφρασης είναι κεντρική για την κατανόηση της γονιδιακής ρύθμισης και του τρόπου με τον οποίο οι μεταλλάξεις στο μη κωδικοποιητικό DNA εκδηλώνονται στη νόσο. Ερευνητές στο Πανεπιστήμιο της Πολιτείας της Ουάσιγκτον και του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια στο Σαν Ντιέγκο αποκάλυψαν μια νέα χωρική γραμματική ενσωματωμένη στο DNA. Ειδικότερα, δείχνουν ότι η επίδραση της αλληλουχίας του παράγοντα μεταγραφής, στην έκφραση ενός γονιδίου εξαρτάται από τη θέση τους. Για παράδειγμα, οι παράγοντες μεταγραφής μπορεί να ενεργοποιήσουν την έκφραση γονιδίου όταν τοποθετούνται ανάντη ή μπροστά από το σημείο όπου αρχίζει η μεταγραφή ενός γονιδίου, αλλά αναστέλλουν τη δραστηριότητά του όταν βρίσκονται κατάντη ή μετά τη θέση έναρξης μεταγραφής ενός γονιδίου. Ευρύτερα, αυτά τα ευρήματα αποκαλύπτουν πώς παρόμοιες ομάδες θέσεων δέσμευσης μπορούν να δημιουργήσουν διακριτά γονιδιακά ρυθμιστικά αποτελέσματα ανάλογα με τη χωρική τους θέση και πώς οι πολυμορφισμοί αλληλουχίας DNA μπορούν να συμβάλουν στη μεταγραφή και στην ανάπτυξη κάποιας ασθένειας.

\*Sascha H. Duttke, et al. (2024). Position-dependent function of human sequence-specific transcription factors. Nature 631: 891-898 DOI: 10.1038/s41586-024-07662-z

Βακτήρια που σχηματίζουν βιοφίλμ σε πνευμονικές λοιμώξεις μπορούν να κρυφτούν από τους αισθητήριους νευρώνες που μεταδίδουν πληροφορίες στον εγκέφαλο.

Ειδικότερα, τα βιοφίλμ εμποδίζουν την ανίχνευση των τοξινών του βακτηρίου Pseudomonas aeruginosa (Ψευδομονάδα αεριογόνος) από τους αισθητήριους νευρώνες, ξεγελώντας το σώμα ώστε να μην φαίνεται άρρωστο.

Όταν κάποιος κολλήσει μια λοίμωξη των πνευμόνων, είτε είναι ιογενής είτε βακτηριακή, συνήθως εμφανίζει ενδεικτικά συμπτώματα, όπως αδυναμία, δυσκολίες στην αναπνοή ή ομίχλη του εγκεφάλου. Αυτά τα συμπτώματα σηματοδοτούν τους άλλους να διατηρούν μια ασφαλή απόσταση από το άρρωστο άτομο. Αλλά το βακτήριο Pseudomonas aeruginosa μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από πνευμονικές λοιμώξεις, από ήπια βρογχίτιδα έως απειλητική για τη ζωή πνευμονία, που είναι ασυμπτωματική, αλλά προκαλεί φλεγμονή και καταστροφή ιστού.

Σε χρόνιες λοιμώξεις, αυτά τα βακτήρια σχηματίζουν ένα βιοφίλμ εξωκυτταρικής πολυμερούς μήτρας γύρω τους που τα προστατεύει από αντιμικροβιακά φάρμακα και ένζυμα. Τώρα, σε μια εργασία που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Cell, μια ομάδα επιστημόνων ερεύνησε τον υποκείμενο μηχανισμό και ανέφερε ότι το βιοφίλμ κρύβει τα βακτήρια Pseudomonas από αισθητηριακούς νευρώνες σε ποντίκια, εμποδίζοντας τα σήματα να φτάσουν στον εγκέφαλο και να μειωθούν τα συμπτώματα ασθένειας. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν μια βαθύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα βακτήρια που σχηματίζουν βιοφίλμ αποφεύγουν το κανάλι επικοινωνίας πνεύμονα-εγκεφάλου, μια δυνητικά κρίσιμη τακτική σε επίμονες και χρόνιες λοιμώξεις

Granton E., et al. (2024). Biofilm exopolysaccharides alter sensory-neuron-mediated sickness during lung infection. Cell 187, 1874-1888.e14

Οι ιοί της γρίπης μπορούν να χρησιμοποιήσουν δύο τρόπους για να μολύνουν τα κύτταρα

Η πλειονότητα των ιών της γρίπης τύπου Α που κυκλοφορούν σε πτηνά και χοίρους δεν αποτελούν συνήθως κίνδυνο για την υγεία του ανθρώπου. Ωστόσο, οι ιοί μπορεί να αποτελέσουν απειλή εάν υπάρξει έξαρση όπως αυτή που επικρατεί σήμερα στα βοοειδή γαλακτοπαραγωγής στις ΗΠΑ ή κατά τη διάρκεια εποχιακών επιδημιών. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας ιός μπορεί να μεταπηδήσει από τα ζώα στον άνθρωπο -- με δυνητικά καταστροφικές συνέπειες, όπως μια παγκόσμια πανδημία.

Τώρα, ερευνητές στο Πανεπιστήμιο της Ζυρίχης, σε πρόσφατο άρθρο τους, δηλώνουν: Οι περισσότεροι ιοί γρίπης εισέρχονται στα ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα μέσω συγκεκριμένων οδών στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι ερευνητές ανακάλυψαν τώρα ότι ορισμένοι ιοί ανθρώπινης γρίπης και ιοί της γρίπης των πτηνών μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν μια δεύτερη οδό εισόδου, ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα του ανοσοποιητικού συστήματος, για να μολύνουν τα κύτταρα. Αυτή η ικανότητα βοηθά τους ιούς να μολύνουν διαφορετικά είδη -- και ενδεχομένως να μεταπηδούν μεταξύ ζώων και ανθρώπων. Κατά συνέπεια, η ύπαρξη πρόσθετου υποδοχέα προσφέρει εναλλακτική οδό εισόδου.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ. Η αιμοσυγκολλητίνη του ιού συνδέεται με το σιαλικό οξύ, μια χημική ομάδα στην επιφάνεια των ανθρώπινων κυττάρων και στα κύτταρα διαφόρων ζωικών ειδών.

Μια διεθνής ερευνητική ομάδα με επικεφαλής τον καθηγητή Silke Stertz από το Ινστιτούτο Ιατρικής Ιολογίας του Πανεπιστημίου της Ζυρίχης (UZH) έδειξε τώρα ότι οι ιοί της γρίπης έχουν επίσης μια δεύτερη μέθοδο για τη μόλυνση των κυττάρων-ξενιστών. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η αιμοσυγκολλητίνη συνδέεται επίσης με πρωτεϊνικά σύμπλοκα MHC (Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας) κατηγορίας II. Διαπίστωσαν ότι τα σύμπλοκα MHC κατηγορίας ΙΙ σε ανθρώπους, χοίρους, πάπιες, κύκνους και κοτόπουλα επιτρέπουν στους ιούς να εισέλθουν στα κύτταρα, αλλά όχι στις νυχτερίδες.

\*Umut Karakus, et al. (2024). MHC class II proteins mediate sialic acid independent entry of human and avian H2N2 influenza A viruses. Nature Microbiology, 2024; DOI: 10.1038/s41564-024-01771-1