

# p53, pRb გენებისა და რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ცვალებადობის შესწავლა მსხვილი ნაწლავის სიმსივნის დროს

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თვლისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი, გენეტიკის კათედრა.  
ელ ფოსტა: [nino\\_chigvinadze@yahoo.com](mailto:nino_chigvinadze@yahoo.com)

## სამაგისტრო ნაშრომის რეზიუმე

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:  
პროფესორი თინათინ ჯოხაძე;  
ბიოლოგიის დოქტორი თამუნა ბუაძე

მსხვილი ნაწლავის კიბო (მნკ), ისევე როგორც სხვა ონკოლოგიური დაავადებები, გენეტიკურად განპირობებულ მულტიფაქტორულ დაავადებებს მიეკუთვნება. კანცეროგენეზი ასოცირებულია მთელ რიგ გენეტიკურ მოვლენებთან, რომლებიც გენთა გარკვეულ ჯგუფში მიმდინარეობს, აქვს ეტაპობრივი ხასიათი და გენ-სუპრესორებისა და ონკოგენების ურთიერთქმედებას მოიცავს. ამ მხრივ განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს გენები - pRb და p53, რომელთა მუტაციებით იწყება ჩართვა მოვლენათა იმ თანმიმდევრული კასკადისა, რომლებიც საბოლოოდ სიმსივნის განვითარებას იწვევენ. დადგენილია კავშირი pRb და p53 გენებს შორის (Nevins J. 2001). ამავდროულად, ნაჩვენებია, რომ სიმსივნეების ნეოპლასტიკური ცვალებადობით განპირობებულ სტრესში ჩართული ბირთვაკის ორგანიზატორთა სისტემა (აკროცენტრულ ქრომოსომათა რიბოსომული ცისტრონების შემცველი თანამგზავრული ძაფები), რომელიც უჯრედის ცილა-მასინთეზირებელი აპარატის ერთ-ერთ ძირითად შემადგენელს წარმოადგენს, ასოცირებულია p53 გენტან (James, 2014). ცნობილია ისიც, რომ პათოლოგიის პირობებში უჯრედის ცილა-მასინთეზირებელი აპარატის აქტივობა შეიძლება განსხვავებული მიმართულებით იცვლებოდეს.

ზემოთ აღნიშნული ადასტურებს კანცეროგენეზში ჩართული გენების პროდუქტებისა და რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ცვალებადობის შესწავლის აქტუალობას მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულთა უჯრედებში. თემის აქტუალობას ხაზს უსვამს ისიც, რომ მსგავსი ხასიათის კვლევები საქართველოში არ ჩატარებულა.

**სამაგისტრო თემის კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა - ერთი მხრივ, pRb და p53 გენების პროდუქტებისა, და მეორე მხრივ, რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის ცვალებადობის შესწავლა მსხვილი ნაწლავის კიბოს შემთხვევაში.

**სამაგისტრო ნაშრომზე მუშაობის ფარგლებში ჩატარებულ იქნა:**

1. p53 და pRb გენტა პროდუქტების ცვალებადობის შეფასება.

2. მნკ-თი დაავადებულ ინდივიდთა ფუნქციური გენომური პარამეტრების ცვალებადობის - (ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი რაოდენობრივი დარღვევები) და რიბოსომული ცისტრონების აქტივობის (აქტიურ ბირთვაკის ორგანიზატორთა) შეფასება (ციტოგენეტიკური ნაწილი).

**საკვლევ მასალას წარმოადგენდა** მნკ-თი დაავადებულ ინდივიდთა და ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ჯგუფის პერიფერიული სისხლი. ციტოგენეტიკური კვლევებისათვის გამოყენებული იყო შემდეგი მეთოდები: პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტივირების; ქრომოსომათა

რაოდენობრივი, სტრუქტურული დარღვევებისა და ფრაგილური საიტების აღრიცხვის მეთოდები; ვერცხლით იმპრეგნაციის მეთოდი აქტიურ ბირთვაკის ორგანიზატორთა გამოსავლენად.

p53 და pRb გენთა პროდუქტების ცვალებადობის შეფასება ხდებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის (ELISA) მეთოდით. მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულ შესწავლილ ინდივიდთა უმრავლესობაში ზოგადად გამოვლინდა P53-ისა და PRB ცილების დაბალი შემცველობა. P53 ცილისათვის მაჩვენებელი ინდივიდების მიხედვით ვარირებდა 95-155 ფარგლებში (ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ჯგუფში მერყეობის ფარგლები 290-510-ს შეადგენდა). PRB ცილის შემთხვევაში მაჩვენებლის ვარირების ფარგლები მნკ-თი დაავადებულთა უმრავლესობისათვის 105-390 ფარგლებში მერყეობდა, რაც ასევე მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელზე. მიღებული შედეგები მიუთითებენ დაავადებულთა უმრავლესობაში ადგილი აქვს p53 და pRb გენების მუტაციას, რაც კარგად კორელირებს აღიარებულ თვალსაზრისთან ამ გენების როლზე სიმსივნეთა ფორმირებაში. აღსანიშნავია, რომ რამდენიმე ინდივიდში დაფიქსირდა როგორც P53, ისე PRB ცილის საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით მკვეთრად გაზრდილი დონე, რაც მოწმობს, რომ ამ გენების ჩართულობა კონკრეტული სიმსივნეების შემთხვევაში შესაძლოა განსხვავებულ ხასიათს ატარებდეს.

ნაშრომზე მუშაობის შემდეგ ეტაპზე მნკ-თი დაავადებულთა გენომის დასახასიათებლად განსაზღვრულ იქნა მისი სტაბილურობის დონე. როგორც ანალიზის შედეგად დადგინდა, მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულებისათვის დამახასიათებელია ზოგადი გენომური არასტაბილურობა. გაზრდილია ქრომოსომათა როგორც რაოდენობრივი (აღრიცხვებოდა ანეუპლოიდური და პოლიპლოიდური უჯრედული ნაკრებების შემცველ უჯრედთა სიხშირეები), ისე სტრუქტურული დარღვევების (ქრომოსომათა აბერაციებისა და ფრაგილური საიტების შემცველ უჯრედთა სიხშირეები) დონე. კერძოდ, ანეუპლოიდურ და პოლიპლოიდურ უჯრედთა სიხშირეები მნკ-თი დაავადებულთა კულტურებში შეადგენდა  $19,7 \pm 1,8\%$  (ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო ჯგუფში -  $6,7 \pm 0,9\%$ ); ქრომოსომული აბერაციების შემცველ უჯრედთა სიხშირე -  $7,9 \pm 0,9\%$  (კონტროლში -  $1,7 \pm 0,4\%$ ). მიღებული შედეგები მიუთითებენ მნკ-თი დაავადებულთა ქრომატინის კონდენსაციის გაზრდილ ხარისხზე. ამასთან, როგორც ქრომოსომათა ფრაგილურობის ტესტი მიუთითებს, შეცვლილია დაზიანებად ქრომოსომათა ჯგუფობრივი კუთვნილებაც, რაც მოცემული ტიპის სიმსივნისათვის სპეციფიკურ თავისებურებას უნდა წარმოადგენდეს. რიბოსომული ცისტრონების აქტივობისა, და შესაბამისად მნკ-თი დაავადებულთა უჯრედებში სინთეზური პროცესების ინტენსივობის შესაფასებლად შესწავლილ იქნა მოვერცხლილ -  $Ag^+$ -აკროცენტრულ ქრომოსომათა სიხშირე და ასოციაციებში გაერთიანების ინტენსივობა. დადგინდა, რომ ერთ უჯრედზე  $Ag^+$ -აკროცენტრულ ქრომოსომათა სიხშირის ჯამური მაჩვენებელი (ერთ- და ორქულიანთა ჯამი) ერთ უჯრედზე მნკ-თი დაავადებულებში არ განსხვავდება ჯანმრთელ ინდივიდთა ანალოგიური მაჩვენებლისაგან. ამავდროულად, მნკ-თი დაავადებულთა უჯრედებისათვის სპეციფიკურია დიდი ზომის აქტიურ ბირთვაკთა ორგანიზატორების სიჭარბე, რაც რიბოსომული გენების დამატებით აქტივაციაზე (ჩართულობაზე) მიუთითებს. მიღებულ შედეგებს აქტიურ ბირთვაკის ორგანიზატორთა სიხშირისა და აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციური აქტოვობის ტესტების მაჩვენებლებიც ადასტურდებს, რაც იმის მიმანიშნებელია, რომ მნკ-თი დაავადებულთა უჯრედებში მიმდინარე სინთეზური პროცესების ინტენსივობა გაზრდილია ჯანმრთელ ინდივიდთა საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით.

**ამრიგად, ჩატარებული კვლევების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ:**

1. მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულებში P53 და PRB გენების მუტაციათა როლი კონკრეტული სიმსივნეების განვითარების შემთხვევაში შეიძლება არაერთგვაროვანი იყოს.
2. მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულების უჯრედებისათვის დამახასიათებელია გენომის არასტაბილურობის ზოგადად მაღალი ფონზე სპეციფიკურად მაღალი ალბათობით დაზიანებადი უბნების არსებობა.
3. მსხვილი ნაწლავის კიბოთი დაავადებულების უჯრედებისთვის დამახასიათებელია სინთეზური პროცესების ინტენსივობის მაღალი დონე, რასაც რიბოსომული ცისტრონების დამატებითი აქტივაცია უზრუნველყოფს.

#### **რეკომენდაცია:**

გამომდინარე იქიდან, რომ მსხვილი ნაწლავის კიბოს შემთხვევათა საკმაოდ დიდი ნაწილი ოჯახურ ხასიათს ატარებს, მიზანშეწინილი იქნებოდა დაავადებულთა პირველი რიგის ნათესავებში როგორც გენომის ფუნქციური მახასიათებლების ცვალებადობის, ისე P53 და PRB გენების ჰეტეროზიგოტური მატარებლების შესწავლა, რაც რისკ-ჯგუფების ნაადრევი გამოვლენისა და პრევენტული ღონისძიებების ჩატარების შესაძლებლობებს შექმნიდა