ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ნინო მიქაია

ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობრივი და თვისობრივი ცვლილებების შესწავლა პროსტატის სიმსივნურ ქსოვილში

საბაკალავრო პროგრამა: ბიოლოგია

უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგიის კათედრა

ხელმძღვანელები :

ბ.მ.დ სრული პროფესორი ნანა კოტრიკაძე

ბ.დ მოწვეული პროფესორი მანანა ალიბეგაშვილი

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის ბაკალავრის ხარისხის მოსაპოვებლად

თბილისი 2017 წელი

ანოტაცია

ცნობილია, რომ ლიპიდები მოიცავენ უნიკალური სტრუქტურის მქონე ბიომოლეკულების ფართო სპექტრს, რაც განპირობებულია ცხიმოვანი მჟვების ჯაჭვების სიგრძის, ორმაგი ბმების რაოდენობისა, მათი ადგილმდებარეობის მრავალფეროვნებით და სტრუქტურებით. ლიპიდების ასეთი მრავალფეროვნების ფუნქციური შედეგები ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე გარკვეული. ამავდროულად ცნობილია, რომ ლიპიდები ასრულებენ მრავალ ბიოქიმიურ ფუნქციას სიმსივნის განვითარებისას. მათ სტრუქუტურული როლის გარდა, ლიპიდები მონაწილეობენ სასიგნალო კასკადებში და შესაძლებელია მათი დაშლა ბიოაქტიურ ლიპიდურ მედიატორებად, რომლებიც არეგულირებენ მრავალ კანცეროგენულ პროცესს, მათ შორის უჯრედების ზრდას, მიგრაციასა და მეტასტაზების წარმოქმნას.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე,სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა : **პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა.**

ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე გამოვლენილ იქნა, რომ პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდის როგორც ნაჯერი ასევე უჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით.

Annotation

Nowadays metabolic reprogramming is considered as one of the markers of cancer. Tumors are characterized with uncontrolled cell proliferation. Tumors need to produce energy and biomass to grow and metastasize.

It is known, that lipids contain a high spectrum of molecules with unique structure, which is conditioned by high variation of chain length, double bond quantity and localization of fatty acids. The function of such diversity of lipid structures is still not fully known. However, lipids have various biochemical roles in tumor development. Other than structural roles, lipids participate in signaling pathways and they can be degraded to bioactive lipid mediators, which regulate many carcinogenic processes including cell growth, migration and formation of metastases.

According to all of the above mentioned, the goal of the given work was the study of lipid spectrum of tissue of men with benign prostate tumors and prostate adenocarcinoma.

The research revealed important changes in arachidonic and oleic acid levels in tissue of men with prostate adenocarcinoma compared to benign tumor tissue. The research also found the emergence of lignoceric acid in fatty acid spectrum of benign tumor tissue, which is not present in fatty acid spectrum of tissue of men with prostate adenocarcinoma.

FA-ცხომოვანი მჟავა

PL- ფოსფოლიპიდი

TG- ტრიგლიცერიდი

PG- ფოსფატიდილგლიცეროლი

LD- ლიდიდური წვეთი

VLDL- ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

HDL- მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

LDL- დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

FAO- ცხიმოვანი მჟავების β-დაჟანგვა

SFA- ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავეა

TCA ციკლი - ტრიკარბოქსილის მჟავას ციკლი

αkG- α კეტოგლუტრარატი

TME- სიმსივნის მიკროგარემო

ACC- აცეტილ_CoA კარბოქსილაზა

FASN- ცხიმოვანი მჟავების სინთაზა

ACLY- ატფ ციტრატ ლიაზა

CPT1A- კარნიტილპალმიტოილტრანსფერაზა 1_ის იზოფორმა A

CPT1C- კარნიტილპალმიტოილტრანსფერაზა 1_ის იზოფორმაC

PI- ფოსფოინოზიტოლი

MS- მასსპექტრომეტრია

AKT- მიმაგრებული ლიპიდური ხიდაკების ცილა

CASMER- აპოპტოზური სასიგნალო მოლეკულებით მდიდარი ცილა

TRAIL-სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორთან დაკავშირებული აპოპტოზის მაინდუცირებელი ლიგანდი

UPR- შეუფუთავი ცილების პასუხი

ATF6- გამააქტიურებელი ტრანსკრიფციის ფაქტორი

PERK- პროტეინ კინაზა რნმ-ს მაგვარი ენდოპლაზმურ რეტიკულუმ კინაზა

IRE1- ინოზიტოლის მომთხოვნი ტრანსმემბრანული კინაზა/ენდონუკლეაზა

FC- თავისუფალი ქოლესტერინი

SOAT1- სტერილ_O_აცილ ტრანსფერაზა 1

CAF-სიმსივნესთან ასოცირებული ფიბრობლასტი

FFA- თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები

PG- პროსტაგლანდინები

PGE2- პროსტაგლანდინ E2

MDSC- მიელოიდური სუპრესორული უჯრედი

COX-2- ციკლოოქსიგენაზა_2

S1P- სფინგოზინ_1 ფოსფატი

FABP4- ცხიმოვანი მჟავების დამაკავშირებელი ცილა 4

LXR- ღვიძლის X რეცეპტორი

Sphk1- სფინგოზინ კინაზა 1

სარჩევი

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

1.ლიპიდების რეპროგრამირება სიმსივნეებში 8

1.1. სიმსივნე-სპეციფიური გენების ექსპრესიის პროფაილინგის შედეგად იდენტფიცირებული ლიპიდური ცვლილებები 8

1.2. სიმსივნე-სპეციფიური ლიპიდების პროფაილინგის შედეგად გამოვლენილი ლიპიდური ცვილებები 9

2.ლიპიდური ხიდაკები სიმსივნური უჯრედების სიგნალიზაციაში 11

2.1. ლიპიდური ხიდაკების გაზრდილი რაოდენობა სიმსივნეებში 11

2.2. ლიპიდური ხიდაკების მთლიანობის გავლენა სიმსივნური 13

უჯრედის ბედზე 13

3.ლიპიდებისა და ქოლესტერინის ცვლილებები, რომლებიც იწვევს ER სტრესს 14

3.1. სიმსივნური უჯრედების ბედი ქრონიკული ER სტრესის შემდეგ 14

3.2. კომპლექსური ლიპიდების/ქოლესტერინის შეცველობისა და შემადგენლობის ცვლილებები იწვევს ERS-ინდუცირებლ აპოპტოზს 15

4.ლიპიდების შუამავლობით განხორცლებული სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება.... 16

4.1. სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება FA-ების საშუალებით 17

4.2 პროსტაგლანიდნებით მართული სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება 18

4.3 სფინგოლიპიდების პროდუქტი როგორც სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედების მედიატორი........ 20

5.ლიპიდები როგორც სიმსივნის თერაპიული სამიზნეები 21

5.1. სიმსივნური უჯრედების ლიპიდებსა და ქოლესტერინზე დამოკიდებულება როგორც თერაპიული სამიზნე 21

5.2. ლიპიდური ხიდაკები როგორც სამიზნე 22

5.3. ERS-ინდუცირებული აპოპტოზის მასტიმულირებელი თერაპიები 23

5.4. სიმსივნურ უჯრედებსა და TME-ს შორის ლიპიდებით მართული ურთიერთქმედების დარღვევა 24

თავი II

კვლევის მასალა და მეთოდები 25

თავი III

ექსპერიმენტული ნაწილი

პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისმსივნური ქსოვილის ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა 27

დასკვნები 38

გამოყენებული ლიტერატურა 39

თავი I

ლიტერატურის მიმოხილვა

1. ლიპიდების რეპროგრამირება სიმსივნეებში

1.1. სიმსივნე-სპეციფიური გენების ექსპრესიის პროფაილინგის შედეგად იდენტფიცირებული ლიპიდური ცვლილებები

კანდიდატი გენების ექსპრესიის შესწავლამ გამოავლინა ლიპოგენეზსა და ქოლესტერინის სინთეზში მონაწილე გზებისთვის დამახასიათებელი ტრანსკირპტების გაზრდილი დონე, რომლებიც საჭიროა სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეების განვითარებისა და პროგრესირებისათვის. სიმსივნეების უმეტესობისათვის დამახასიათებელია თითქმის უნივერსალური ფენოტიპური ცვლილება -ისეთი ლიპოგენური ფერმენტების გაზრდილი ექსპრესია, როგორებიცაა აცეტილ-CoA კარბოქსილაზა (ACC), ცხიმოვანი მჟავების სინთაზა (FASN) და ატფ ციტრატ ლიაზა (ACLY), რომლებიც ასევე ჩართულნი არიან ქოლესტერინის სინთეზშიც [1]. FASN-ის ჰიპერექსპრესია სიმსივნის მქონე პაციენტებისათვის ცუდი პროგნოზის ნიშანია [2]. მისის ექსპრესიის დონე პირველად ვლინდება პრესიმსივნურ იდაზიანების სტადიაზე და რჩება ისეთი სიმსივნეების მეტასტაზურ სტადიამდე, როგორებიცაა პროსტატისა და ძუძუს კიბო [2]. აღნიშნული პირველადი დაკვირვებების შემდეგ იდენტიფიცირებულ იქნა მრავალი სხვა კანდიდატი გენი, რომლებიც ჩართულია ქოლესტერინის მეტაბოლიზმის გზებში (შეწოვა, სინთეზი და შენახვა) და FAO-ში და განაპირობებს სიმსივნის ავთვისებიანობის შენარჩუნებას [3].FAO-ს შემზღუდველი ფერმენტის - კარნიტინ პალმიოტოილტრანსფერაზა 1-ის იზოფორმები A და C (CPT1A, C) ჰიპერექსპრესირებულიაადამიანის სიმსივნეების მრავალ ტიპში [4]. კვლევების თანახმად, AMPK და p53-ის მიერ ინდუცირებული CPT1C-ს გაზრდილი ექსპრესია იცავს სიმსივნურ უჯრედებს სიკვდილისაგან გლუკოზისა და ჟანგბადის ძლიერი ნაკლებობის პირობებში

[5].CPT1-ის გენის გათიშვა კი პირიქით, სიმსივნურ უჯრედებს უფრო მგრძნობიარეს ხდის რადიოთერაპიისა და აპოპტოზის ინდუქტორებისადმი [6].

მეტაბოლური გენების მაღალი მასშტაბის მიკრომწკრივის პროფაილინგის მეთოდის საშუალებით გამოვავლენილ იყო, რომ პანკრეასის სიმსივნეებში ლიპიდური გზები ყველაზე მეტად შეცვლილი მეტაბოლური გზებია, რაც განსაკუთრებით გამოიხატება ქოლესტერინისა და LDL-ის მეტაბოლიზმის გააქტივებაში [7]. აღნიშნული ტიპის სიმსივნეები ასევე ხასიათდება ლიპიდური მესენჯერების (ფოსფატიდილინოზიტოლი, PI-ები), ლიპიდური მედიატორებისა (ლეიკოტრიენები) და სტრუქტურული ლიპიდების (გლიკოსფინგოლიპიდები) მეტაბოლური გზების ცვლილებებით [7]. აღნიშნული ლიპიდური ხელწერაგვიჩვენებს, რომ პანკრეასის სიმსივნეები ძლიერაა დამოკიდებული ქოლესტერინზე და ქოლესტერინის LDLR-ის საშუალებით შეწოვას წარმოგვიდგენს, როგორც სიმსივნეების ზრდის ხელშემწყობ ძირითად ქოლესტერინ-დამოკიდებულ გზას. სწორი ნაწლავის (CRC) ლიპიდურ ხელწერაში, რომელიც მიღებულ იქნა ლიპიდებთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიის ლიმიტირებული პროფაილინგის საშუალებით, გამოვლინდა ოთხი გენის ჰიპერექსპრესია მხოლოდ CRC -ის II სტადიის,რეციდივის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში. აღნიშნული ხელწერა ავლენს უფრო მეტ სიზუსტესა და შესაძლებლობას კლასიფიკაციის ამჟამინდელ მეთოდებთან შედარებით [8].

1.2. სიმსივნე-სპეციფიური ლიპიდების პროფაილინგის შედეგად გამოვლენილი ლიპიდური ცვილებები

ბოლო ხანებში ძლიერ დაიხვეწა ლიპიდური ანალიზისა და იმიჯინგის ტექნოლოგიები ისეთი მეთოდების განვითრების საფუძველზე, როგორებიცაა ელექტროსპრეით იონიზაცია, მატრქს-დამოკიდებული ლაზერული დესორბციია/იონიზაცია, ტანდემური მასსპექტრომეტრია (MS/MS) და Raman-ის გამფანტველი მიკროსკოპია [9]. Raman-დაფუძნებული იმიჯინგი გვთავაზობს ლიპიდური შემცველობის მეფინგის საშუალებას უჯრედული კომპარტმენტებში, როგორებიცაა ლიპიდური წვეთები [10].აღნიშნული მიდგომები გვაწვდის მნიშვნელოვან ინფორმაციას

სიმსივნეების ლიპიდურ ფენოტიპის, განსაკუთრებით ლიპიდების დონის, ცხიმოვანი მჟავების შემცველობასა და ლიპიდური კლასების სიმსივნეებში სივრცითი განაწილების შესახებ. ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში დიდი ძალისხმევა დაიხარჯა ავთვისებიანსიმსივნეებშიPL-ების ხელწერის შესასწავლად. აღნიშნული ხელწერა ავთვისებიან სიმსივნეებს გამოყოფს კეთილთვისებიანისაგან და ლოკალიზებულ სიმსივნეებს უფრო მაღალი სტადიის ფორმებისაგან. მართლაც, ძუძუს კიბოს უჯრედები მომიჯნავე ნორმალურ ქსოვილთან შედარებით, ავლენენ მემბრანული ფოსფატიდილქოლინის და ფოსფატიდილეთანოლამინის გაზრდილ რაოდენობას და გაძლიერებულPL-ინდუცირებულ სიგნალიზაციას და PI-ს [11]. გარდა PL დონის ცვლილებებისა, SFA-ში ასევე გაზრდილი იყო ფოსფატიდილქოლინის შემცველობაც, რაც კორელირებს სიმსივნის მაღალ ქულასთან და ზოგადად გადარჩენის დაბალ ალბათობასთან. მემბრანული ლიპიდების გაჯერება, რაც მრავალ ლიპოგენურ სიმსივნეს ახასიათებს , იწვევს მემრბანის თხევადობისა და დინამიკის დარღვევას [12] და ზრდის მდგრადობას ქიმიოთერაპიისადმი [12].სპეციფიურმაPI ხელწერამ გამოავლინა, რომ ინვაზიური ძუძუს კიბოს PI-ებში *in situ* კარცინომასთან შედარებით იზრდებაპოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობაჯაჭვებში [13]. აღნიშნული მონაცემები ცხადყოფს, რომ ცხიმოვანი მავების შემცველობაგანსხვავდება PL კლასისა და სიმსინვნის ქულის მიხედვით. ძუძუს სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, Myc-ინდუცირებად ლიმფომაში ლიპიდური ხელწერა ხასიათდება ფოსფატიდილსერინის, ფოსფატიდილეთანოლამინისა და PI დონეების კლებით და მონონაჯერი FA-ფოსფატიდილგლიცეროლის (PG) დონის ზრდით ნორმალურ ქსოვილებთან შედარებით [14]. PG -ის რაოდენობის ზრდა ასევე აღმოჩენილია თირკმლისა და ღვიძლის კარცინომებში [14]. PG კარდიოლიპინის პრეკურსორია, რომელიც გვხვდება ექსკლუზიურად მიტოქონდრიულ მემბრანაში და უშუალოდ არის ჩართული მიტოქონდრიული ფუნქციისა და მემბრანული მთლიანობის შენარჩუნებაში. გამოვლენილ Shotgun ლიპიდომიურმა ანალიზმა გამოავლინა, რომკარდიოლიპინის ანომალური მოლეკულური სახეობების გავრცელება და CL შემცველობის კლება ტვინის სიმსივნური უჯრედების მიტოქონდრიებში იწვევს შეუქცევად რესპირატორულ დაზიანებას და შესაძლოა აბრკოლებდეს გლუკოზის გარდა სხვა ალტერნატიული ენერგიის წყაროების გამოყენებას [15].

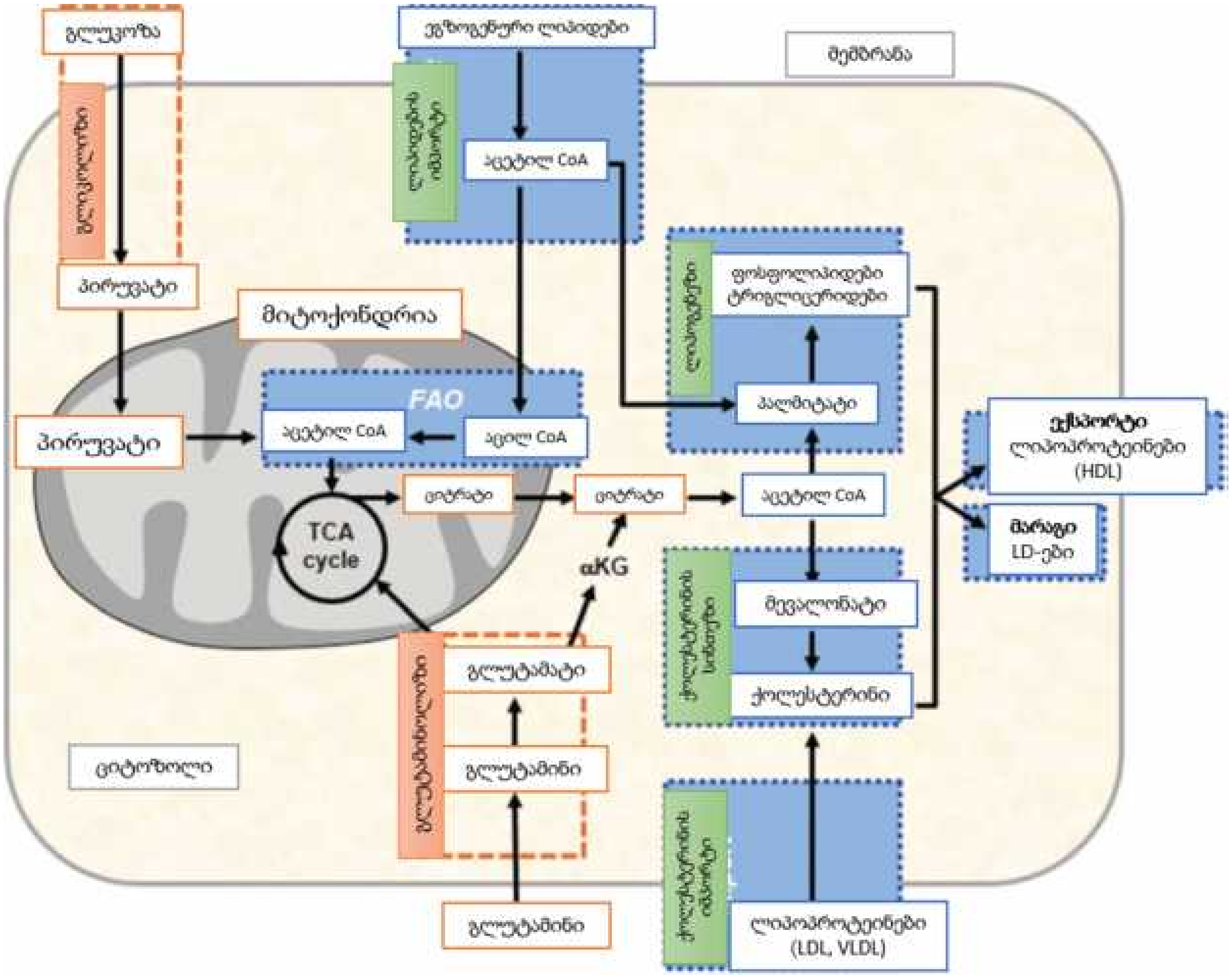
ლიპიდომიურმა პროფაილინგმა სიმსივნურ უჯრედებში გამოავლინა ლიპიდური შემადგენლობის მოულოდნელი და განმეორებადი ცვლილებები კლასისა და მოლეკულური სახეობების დონეზე. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, PL-სპეციფიური შემცველობა საშუალებას გვაძლევს გავარჩიოთ ერთმანეთისაგან დაბალი და მაღალი ქულის სიმსივნეები და ასევე კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი უჯრედები [11,13,14]. გარდა ამისა, ტრანსკრიპტოების/პროტეომების ანალიზებთან ერთად, ლიპიდომიურმა მონაცემებმა შეიძლება მედიკამენტების შემუშავებისათვის გამოავლინოსლიპიდებთან დაკავშირებულიახალი პოტენციურისამიზნეები ან მკურნალობის ახალიმეთოდები, რომლებიც მოიცავს ასეთი სამიზნეების ინჰიბიტორების გამოყენებას თანამედროვე ქიმიოთერაპიასთან შერწყმით.

2. ლიპიდური ხიდაკები სიმსივნური უჯრედების სიგნალიზაციაში

2.1. ლიპიდური ხიდაკების გაზრდილი რაოდენობა სიმსივნეებში

უჯრედული მემბრანები შეიცავენ სხავდასხვა კლასის ლიპიდებს. მრავალი მათგანი, განსაკუთრებით ქოლესტერინი და სფინგოლიპიდები, წარმოქმნიან სპეციფიურ ბრტყელ მიკროდომენებს, რომლებიც ცნობილია ლიპიდური ხიდაკების სახელით (სურ.1) [16]. აღნიშნული სტრუქტურები განსხვავდება კავინისა და კავეოლინისაგან შემდგარი ჩაზრუნებული ლიპიდური ხიდაკებისაგან - კავეოლებისაგან [17].ორივე სტრუქტურა მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ მემბრანული ცილების დინამიკის შენარჩუნების და ტრანსპორტირებისათვის, არამედ უჯრედების გადარჩენისა და პროგრამირებული სიკვდილის მექანიზმის ჩასართავად [18].კანცეროგენეზის ადრეულ, პროგრესირებულ და მეტასტაზურ სტადიებზე სიმსივნურ უჯრედებში პრო-ონკოგენური და აპოპტოზური გზების მარეგულირებელი სასიგნალო ცილებისა და რეცეპტორების ფართო რიგი სწორედ ლიპიდურ ხიდაკებშია ლოკალიზებული [18]. გარდა ამისა, ლიპიდური ხიდაკები/კავეოლები და მათი ძირითადი კომპონენტი, ქოლესტერინი, გაზრდილი

რაოდენობით გვხვდება მრავალი სიმსივნური უჯრედის მემბრანასა [19] და სიმსივნეების მიერ გამოყოფილ ეგზოსომებში [20].



სურათი 1:ლიპიდური ხიდაკები როგორც უჯრედული სიგნალიზაციის პლატფორმა.

2.2. ლიპიდური ხიდაკების მთლიანობის გავლენა სიმსივნური უჯრედის ბედზე

მემბრანის გამომფიტავი აგენტების (მეთილ-β-ციკლოდექსტრინი) ან ქოლესტერინის სინთეზის ინჰიბიტორების (სტატინები) გამოყენებით ქოლესტერინის რაოდენობის კლება ხელს უწყობს იმ ონკოგენური სასიგნალო გზების გაშიფრვას, რომლებიც მთლიანად დამოკიდებულია ლიპიდური ხიდაკების მთლიანობაზე. სიმსივნურ უჯრედებში კარგად იქნა შესწავლილი მიმაგრებული ლიპიდური ხიდაკების AKT ცილა [21]. მისი გადამეტებული აქტივაცია ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებასა და ინვაზიურობას [20] და კორელირებს სიმსივნურ უჯრედებში ლიპიდური ხიდაკების მომატებასთან [23]. ლიპიდური ხიდაკების დარღვევა იწვევს AKT აქტივაციის ინჰიბირებას [21;23] და უჯრედული პროლიფერაციის ინტენსივობის კლებას (სურათი 2ა). ლიპიდური ხიდაკები ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სიმსივნის გავრცელებაში. ციტოსკელეტონის რეორგანიზაციის და ფოკალური ადჰეზიის დინამიკის რეგულაციის გზით ლიპიდური ხიდაკები არეგულირებენ სიმსივნური უჯრედების მიგრაციას [24]. ისინი ასევე საჭიროა T-ლიმფობლასტური ლიმფომის უჯრედების ლიგანდებით მართული მიგრაციისათვის, რადგან ისინი უზრუნველყოფენC-X-C ქემოკინების რეცეპტორი ტიპი 4-ის (CXCR4) დიმერების კონფორმაციის შენარჩუნებას [25].

ბოლო ხანებში აღწერილ იქნა ახლად აღმოჩენილი ხიდაკების შემცველი სტრუქტურები, რომლებსაც აპოპტოზური სასიგნალო მოლეკულებით მდიდარი ხიდაკები (CASMER-ები) ეწოდება (სურათი 2ბ) [18]. ისინი წარმოიქმნება ლიპიდური ხიდაკებისა და სიკვდილის რეცეპტორების (Fas/CD95, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორთან დაკავშირებული აპოპტოზის მაინდუცირებელი ლიგანდი - TRAIL) და მათზე დამოკიდებულ აპოპტოზურ მოლეკულებთან გაერთიანებით. ასეთი კონფიგურაცია აპოპტოზურ პასუხს სიკვდილის რეცეპტორების ლიგანდებისაგან (FasL და TNFα) დამოუკიდებლად ააქტივებს (სურათი 2ბ).CASMER-ის წარმოქმნა და მის მიერ გამოწვეული Fas/CD95-ითან TRAIL-ით ინდუცირებული სიკვდილი შეიძლება ინჰიბირებულ იქნას ქოლესტერინის გამომრეცხავი აგენტებით, როგორც ეს აღწერილია ლეიკემიის უჯრედებისა და ფილტვების არა-მცირეუჯრედული კარცინომის შემთხვევაში [18]. ამის მსგავსად, CASMER-ის

რეზვერატროლის მიერ გამოწვეული წარმოქმნა და სწორი ნაწლავის კარცინომის უჯრედების სიკვდილის რეცეპტორებით განსაზღრული აპოპტოზისადმი მგძნობელობის გაზრდის პრევენცია შესაძლებელია ქოლესტერინის მემრანული გამოფიტვით [26].

განხილული მონაცემები საკმარისი მტკიცებულებაა იმისა, რომ მრავალი ონკოგენური მოვლენა დამოკიდებულია ლიპიდური ხიდაკების მთლიანობაზე. აღნიშნული მიკროდომენები მოქმედებენ რა როგორც რეცეპტორებისა და მათი ეფექტორების დამაკავშირებელი უბნები, წარმოადგენენ ვალიდური თერაპიული სტრატეგიის საფუძველს სიმსივნის მკურნალობისას.

3. ლიპიდებისა და ქოლესტერინის ცვლილებები, რომლებიც იწვევს ER სტრესს

3.1. სიმსივნური უჯრედების ბედი ქრონიკული ER სტრესის შემდეგ

ER უზრუნველყოფს ცილების შეფუთვასა და მომწიფევას, ისევე როგორც კალციუმის ჰომეოსტაზს და ლიპიდური მეტაბოლური პროცესების რეგულაციას. არასწორად შეფუთული ცილების დაგროვება, მემბრანული ლიპიდების გაკერება ან კალციუმის ჰომეოსტაზის რღვევა იწვევს ER სტრესს (ERS) და შეუფუთავი ცილების პასუხს (unfolded protein response – UPR) [27].UPR სიგნალის გადაცემა ხდება სამი გამორჩეული ERS სენსორული ცილის საშუალებით: ATF6 (გამააქტივირებელი ტრანსკრიფციის ფატორი 6), PERK (პროტეინ კინაზა რნმ-ის მაგვარი ენდოპლაზმური რეტიკულუმ კინაზა) და IRE1 (ინოზიტოლის მომთხოვნი ტრანსმემბრანული კინაზა/ენდონუკლეაზა 1). აღნიშნული ცილები ამცირებენ ცილების ტრანსლაციის ინტენსივობას ან ზრდიან ER-თან დაკავშირებული ცილების დეგრადაციას სიმსივნური უჯრედების გადარჩენისთვის. UPR-ს შეიძლია უჯრედული ციკლის შეჩერება G1 ფაზაში, რაც იწვევს პასიური სიმსივნური უჯრედების დაგროვებას, რომლებიც უფრო პერმისიულ გარემოში განაახლებენ უჯრედულ

ციკლს [28]. ძლიერ სტრესის პირპზებში სიმსივნური (მგ: ჰიპოქსია, მემბრანული ლიპიდების გაჯერება და საკვების დეპრივაცია)UPR რთავს სიმსივნური ურჯედების სიკვდილის მექანიზმს.

3.2. კომპლექსური ლიპიდების/ქოლესტერინის შეცველობისა და შემადგენლობის ცვლილებები იწვევს ERS-ინდუცირებლ აპოპტოზს

მემბრანული PL-ის გაჯერება არღვევს ER-ის სტრუქტურას და ER ჰომეოსტაზს [29], რასაც ხშირად აქვს ადგილი სხვადსხვა სიმსივნურ უჯრედებში [27]. ფერმენტ SCD1-ის დაკარგვით გამოწვეული ლიპიდების გაჯერება სტიმულირებს ERS-ით აქტივირებადი აპოპტოზის ჩართვას [30]. სიმსივნური ურჯედების მსგავსი ბედი შეინიშნება სტეროლის რეგულატორული ელემენტის დამაკავშირებელი ცილის ინაქტივაციისას, რომელიც ლიპიდებით ღარიბ გარემოში ლიპოგენური გენების ძირითადი ტრანსკრიფციული რეგულატორია [31]. აღნიშნული ლიპოტოქსიური ეფექტის გაუვნებელყოფა ხდება ეგზოგენური უჯერი ლიპიდების დამატებით ან SCD1-ის თავიდან ექპსრესირების გზით [31]. ბოლო ხანებში აღმოჩნდა, რომ ქოლესტერინის ჰომეოსტაზის დისბალანსი იწვევს თავისუფალი ქოლესტერინის (FC) დაგროვებას და ERS ინდუცირებას სიმსივნურ უჯრედებში. მართლაც, HepG2 უჯრედებში FC-ისანტისიმსივნური ალკილფოსოფლიპიდებით (პერიფოზინი, მილტეფოზინი და ედელფოზინი) ინდუცირებული დაგროვება იწვევს ERS მარკერის - CHOP-ის (C/EBP ჰომოლოგიური ცილა) რაოდენობის ზრდას [32]. ამის მსგავსად, ქოლესტერინის ეთერიფიკაციის ინჰიბიტორები, რომელთა სამიზნეს ფერმენტი სტერილ-O-აცილ ტრასფნერაზა 1 (SOAT1) წარმოადგენს, ააქტივებენ ERS მარკერებს ადრენოკორტიკალური ადენოკარცინომის უჯრედებში [33].მემბრანული სფინგომიელინის ჰიდროლიზის მომატება ან ცერამიდის *de novo*სინთეზი იწვევსცერამიდის დონის ზრდას შემცველობა ER-ში. ეს კი თავის მხრივ იწვევს ERS-ს [34]. კანაბინოიდები ზრდიან რა სინთეზირებული ცერამიდის დონეს, იწვევენERS-ინდუცირებული ურჯედების კვდომას ადამიანის გლიომასა და პანკრეასის ადენოკარცინომაში [35]. აღნიშნული პროცესის შედეგად ადგილი აქვს UPR-ის ცილების CHOP/ATF4-ის დონის p8-დამოკიდებულ ზრდას [35]. საბოლოოდ, მომატებული

ეგზოგენური ცერამიდის შეწოვა იწვევს აპოპტოზს ადამიანის მრავალ სიმსივნურ უჯრედში, მათ შორის თავისა და კისრის ბრტყელ ეპითელიუმსა და სანერწყვე ჯირკვლების ცისტური კარცინომის უჯრედებში [36].

კომპლექსური ლიპიდებისა და ქოლესტერინის ჰომეოსტაზის ცვლილებების მქონე სიმსივნურ უჯრედებში ERS-ით ინდუცირებული აპოპტოზის ამსახველი მონაცემები პოტენციურ ითერაპიული მიდგომის გავნითარების შესაძლებლობას გვაძლევს. შეგვიძლია ვიწინასწარმეტყველოთ, რომ ქოლესტერინის და ლიპიდების მარაგის, PL გაჯერების გამომწვევი მეტაბოლური გზების დაFC-ის ან ცერამიდის დაგროვების მანიპულირების საშუალებით ჩვენ შეგვიძლია სიმსივნის ზრდისა და გავრცელების ინჰიბირება.

4. ლიპიდების შუამავლობით განხორცლებული სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება

ადამიანის სიმსივნეებში უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების და სტრომული უჯრედების (სიმსივნესთან ასოცირებული ფიბრობლასტების (CAF), ინფლიტრაციული იმუნური უჯრედები, ადიპოციტები, ნერვული უჯრედები, სისხლის/ლიმფური ენდოთელური უჯრედები) მიერ წარმოქმნილი TME სიმსივნური მასის 90%-ს წარმოადგენს [37]. ნათელია, რომ სიმსივნურ უჯრედებსა და მიმდებარე CAF-ებს ან იმუნურ უჯრედებს შორის მოლეკულური ურთიერთქმედება ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდასა და პროგრესირებას. დღესდღეისობით აღიარებულია ბიოაქტიური ლიპიდებისა და FA-ების, როგორც მედიატორების როლი სიმსივნურ უჯრედებსა და სტრომას შორის ურთიერთქმედებაში.

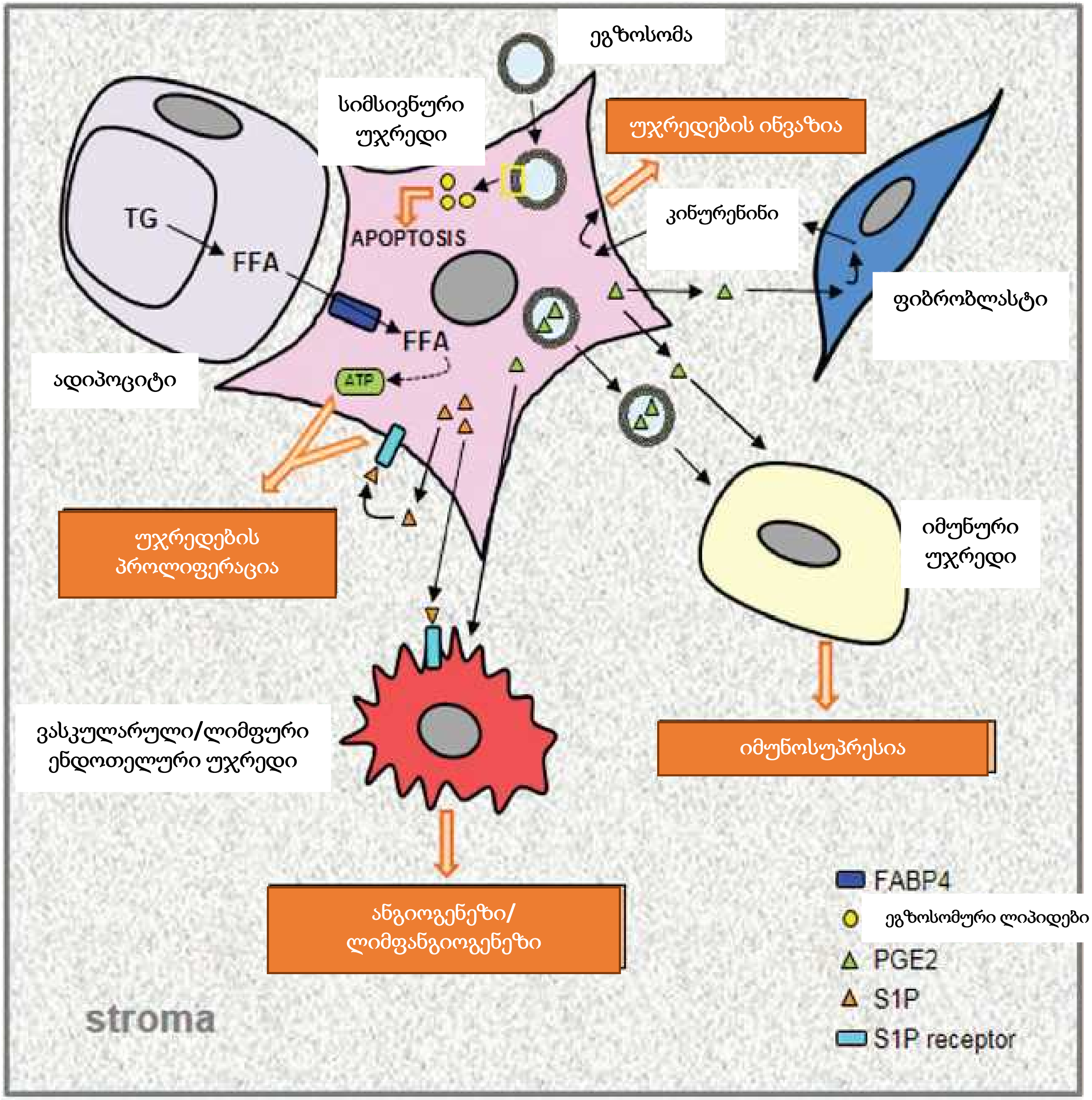
4.1. სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება FA-ების საშუალებით

მრავალი სიმსივნე იზრდება ადიპოციტების გარემოცვაში ან მეტასტაზარიებს ადიპოციტებით მდიდარ მასპინძელ გარემოში. საკვერცხეების კიბოს მეტასტაზური სიმსივნური უჯრედები მეტასტაზირებენ ბადექონის ადიპოზურ ქსოვილში, რომელიც ტრიგლიცრეიდების (TG) მნიშვნელოვანი რეზერვუარია [38]. TG-ების ჰიდროლიზი თავისუფალი FA-ების (FFA) წყაროა, რომლებიც შთაინთქმება აღნიშნული ურჯედების მიერ და გამოიყენება მათი ენერგიის წყაროდ (სურათი 2) [38]. FA-ების მსგავს მიმოცვლას ადგილი აქვს ადიპოციტებსა და ძვლის ტვინიდან მიღებული პროსტატის მეტასტაზური სიმსივნური უჯრედებს შორის [39]. ასეთი ურთიერთქმედება ადიპოციტებსა და სიმსივნურ უჯრედებს შორის წარმოადგენს სიმსივნური უჯრედების მიერ ჩართულ მეტაბოლური ადაპტაციის გზას, რომელიც ემსახურება TME უჯრედებში შენახული ლიპიდების მაქსიმალურად ეფექტურად გამოყენებას. FA-ების ტრანსლოკაცია სტრომიდან სიმსივნურ უჯრედებში შესაძლოა ხდებოდეს ლიპოპროტეინების, შრატის ალბუმინის და ეგზოსომების საშუალებით. შეგვიძლია ვივიარაუდოთ, რომ შრატის ალბუმინის მიერ გადატანილი FA-ები სიმსივნური უჯრედების მიერ შთაინთქმება მაკროპინოციტოზის გზით. მაკროპინოციტოზი წარმოადგენს რეცეპტორების გარეშე მიმდინარე ენდოციტოზის პროცესს, რომელიც გამოიყენება უჯრედგარე საკვები ნივთიერებების მაქსიმალური შეწოვისათვის [40].FA-ების გამტანებად ასევევ გვევლინებიან ეგზოსომები (სურათი 2).მშობლისეული უჯრედების მსგავსად, მათი შემცველობა უმეტესად მაღალია SFA-ებში ვიდრე მონონაჯერ ან პოლინაჯერ FA-ებში. პოლინაჯერი FA-ები კი ძირითადად წარმოდგენლია არაქიდონის მჟავით, რომელიც ეიკოზანოიდების (პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების) პრეკურსორებია [41]. ეგზოსომების შეთვისების შემდეგ ისინი თავიანთ ლიპიდურ შიგთავსსგადასცემენმასპინძელ უჯრედს. აღნიშნულის შედეგად ხდება ლიპიდების დაგროვება, რაც ცვლის ლიპიდების ჰომეოსტაზს და რთავსERS-ით ინდუცირებულ აპოპტოზს და/ან არღვევს ლიპიდური ხიდაკების სასიგნალო გზებს. ბელორიბიმ და კოლეგემა [42] ასევე უჩვენეს, რომ ეგზოსომების მსგავსი სინთეზური სიმსივნური ეგზოსომების ლიპიდური შემცველობის იმიტაცია ნანონაწილაკების საშუალებით

აინჰიბირებს Notch გადარჩნენის სასიგნალო გზას, რაც იწვევს პანკრეასის დიფერენცირებული სიმსივნური უჯრედების კვდომას (სურ. 2).

4.2 პროსტაგლანიდნებით მართული სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება

პროსტაგლანდინების (PG) შემცველობის ზრდა სიმსივნურ უჯრედებში პარაკრინული გზით სიმსივნური ზრდის სტიმულირების გარდა ასევე ახდენს სიმსივნურ უჯრედებსა და მიმდებარე სტრომას შორის ურთიერთქმედების კოორდინირებას. აღნიშნული ურთიეთქმედების იმუნოსუპრესორული ეფქქტის გამო იმუნური უჯრედები ვერ ებრძვიან მას (სურ.2). ძუძუს კიბოდან მიღებული პროსტაგლანდიდ E2 (PGE2) ეგზოსომა-დამოკიდებული ტრანსპორტის გზით ინდუცირებს მიელოიდური სუპრესორული უჯრედების(MDSC)აქტივაციას, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდას [43]. გარდა ამისა ნაჩვენებია, რომ საშვილოსნოს სიმსივნეებში PGE2 სტიმულირებს მონოციტების დიფერენცირებას სიმსივნესთან დაკავშირებულ სუპრესორულ მაკროფაგებად [44]. სხვადასხვა სიმსივნეებში ასევე ნანახია



სურ.3. TME-ში არსებული სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს შორის ლიპიდების მიმოცვლის სქემატური გამოსახულება. სიმსივნურ უჯრედებთან მომიჯნავე ადიპოციტებში ლიპიდურ წვეთებში შენახული TG-ების ჰიდროლიზის შედეგად გამოიყოფა თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები (FFA),

სიმსივნეებიდან გამოყოფილი PGE2-ის პროანგიოგენური აქტივობა [45]. პროსტაგლანდინების სინთეზის ინტენსივობის შემზღუდველი ფერმენტის, ციკლოოქსიგენაზა-2-ის (COX-2) წარმომქmნელი სიმსივნური უჯრედების მიერ გამოთავისუფლებული პროსტაგლანდინები სტიმულირებენ უჯრედების მიგრაციას *in vitro* და ნეოვასკულარიზაციის პროცესს *in vivo* [45]. ბოლო ხანებში გამოვლენილ იქნა PGE2-დამოკიდებული ურთიერთქმედება მუძუს სიმსივნურ უჯრედებსა და CAF-ებს შორის. სიმსივნეებიდან გამოყოფილი PGE2 ააქტივებს ტრიფტოფანის კატაბოლიტის, კინურენინის CAF-დამოკიდებულ სეკრეციას. კინურენინი კი თავის მხრივ ზრდის სიმსივნური უჯრედის ინვაზიურობას

4.3 სფინგოლიპიდების პროდუქტი როგორც სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედების მედიატორი

სიმსივნური უჯრედების მიერ სკერეტირებული კიდევ ერთი ბიოაქტიური ლიპიდი - სფინგოზინ-1-ფოსფატი (S1P), S1P რეცეპტორ 1-თან დაკავშირების გზით ინდუცირებს ანგიოგენეზსა და ლიმფანგიოგენეზს და ხელს უწყობს სიმსივნურ ზრდასა და მეტასტაზების წარმოქმნას. გარდა ამისა,რეგულატორული სფინგოზინ კინაზას ჰიპერექსპრესიით გამოწვეული S1P-ის მაღალი უჯრედგარე დონე ხელს უწყობს მიგრაციასა და მილის წარმოქმნას კო-კულტივირებულ ვასკუალრულ და ლიმფურ ენდოთელურ უჯრედებში (სურ. 2).

აღნიშნული მონაცემები ერთად მიუთითებს ლიპიდებისა და მათი ტრანსპორტირების საშუალებების მნიშვნელოვან როლზე სიმსივნე-TME ურთიერთქმედების ხელშეწყობაში, რაც აუცილებელია სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციისა და გავრცელებისათვის.

5. ლიპიდები როგორც სიმსივნის თერაპიული სამიზნეები

5.1. სიმსივნური უჯრედების ლიპიდებსა და ქოლესტერინზე დამოკიდებულება როგორც თერაპიული სამიზნე

დღესდღეისობით კარგად არის შესწავლილი ლიპოგენური ფერმენტები (FASN, ACLY და ACC). მათი ეფექტურობა ანტისიმსივნურ თერაპიაში დამტკიცებულია სხავდასხვა კანცეროგენული პრეკლინიკური მოდელების საშუალებით (ცხრილი 1) [47]. მაგრამ, FASN-მიმართული მედიკამენტების მიერ გამოწვეული მრავალი გვერდითი მოვლენა მათ კლინიკურ განვითარებას ხელს უშლის. ქოლესტერინის ჰომეოსტაზის ტრანსკრიფციულ რეგულატორზე - ღვიძლის X რეცეპტორზე (LXR) მიმართულიფარმაკოლოგიური აგენტების კვლევებმა ანტისიმსივნურ ეფექტებთან ერთად გამოავლინა არასასურველ გვერდით მოვლენები [48]. ბოლო ხანებში აღმოჩნდა, რომ სიმსივნურ თერაპიაში დიდი პოტენციალი აქვს LXR-ის შებრუნებული აგონისტის (SR9243) გამოყენებას. აღნიშნულ ნაერთი არ იწვევს ტოქსიკურგვერდითეფექტებს, მაგრამ ინარცუნებსანტისიმსივნურ გავლენას სწორი ნაწლავის სიმსივნეების შემთხვევაში [49]. აგრდა ამისა, ვირთაგვების ქქსენოგრაფტურ მოდელებშიგამოვლენილ იქნა სიმსივნურ ზრდის შეფერხება ფერმენტ SCD1-სადმი მიმართული ალტერნატიური თერაპიების საშუალებით [50]. ნაჩვენებია რა, რომ ნაჯერი ფოსფატიდილქოლინით მდიდარ ლიპოსომებში მედიკამენტების შეყვანა აფერხებს პანკრეასის კიბოს მეტასტაზურ გავრცელებას *in vivo*, არსებობს შესაძლებლობასიმსივნეებთან მედიკამენტების ეფექტურად მიტანისთვის გამოვიყენოთ სიმსივნური უჯრედების ძლიერი დამოკიდებულება SFA-ზე. CPT1-ის ინჰიბიტორების გამოყენებასდადებითი გავლენა ეფექტი აქვსFAO-დამოკიდებულ სიმსივნეებზე, განსაკუთრებით პროსტატის სიმსივნეზე [6] და პროაპოპტოზურ აგენტებთან ერთად გამოყენებისას ადამიანის ლეიკემიაზეც . ბოლო ხანებში ახალი CTP1a ინჰიბოტი - SR1326 ლეიკემიის უჯრედებს აპოპტოზისკენ მიმნართავს პალიმიტატის დაგროვების გზით [4]. შემუშავებულ იქნა ქოლესტერინისა და ქოლესტერინ/იზოპრენოიდის სინთეზზე მიმართული მრავალი სტრატეგია. ოქსიდოკვალენს ციკლაზას ინჰიბიტორი (Ro 48-8071) [51] და სტატინები აფერხებენ სიმსივნურ ზრდას, ანგიოგენეზს და მეტასტაზირების შემთხვევებს თაგვების კანცეროგენულ მოდელებში [52].

მაგრამ, მიუხედავად იმედის მომცემი პრეკლინიკური შედეგებისა, სხვადასხვა სიმსივნეების თერაპიისას სტატინების იზოლირებული გამოყენება არ აუმჯობესებს პაციენტების მდგომარეობას [53], რადგან ქოლესტერინის სინთეზის ინჰიბირებასთან ერთად სტატინები ზრდიან ცირკულირებადი ქოლესტერინის მარაგს LDLR-ის მოქმედების გზით. ამისგან საწინააღმდეგოდ, LDLR-ის მაღალი ექსპრესიის დონის მქონე სიმსივნეებში ქოლესტერინის გამოფიტვაქიმიოთერაპიისა და LDLR-ის ბლოკირების კომბინირებით წარმაოდგენს პანკრეასის სიმსივნური ზრდის ალტერნატიული თერაპიის საფუძველს. მართლაც, LDLR-ის ინჰიბირება პოტენციურად იწვევს სიმსივნის ქიმიოთერაპიით ინდუცირებულ რეგრესირებას. საბოლოოდ, SOAT1 ფგერმენტის ფარმაკოლოგიური ინჰიბიტორები ქოლესტერინის ეთერის მარაგის შეზღუდვის გზით იწვევს სიმსივნური ზრდის სუპრესირებას პროსტატის სიმსივნის ქსენოგრაფტურ მოდელებში.

5.2. ლიპიდური ხიდაკები როგორც სამიზნე

როგორ ზემოთ აღვნიშნეთ, მემბრანული ქოლესტერინის დონის დარღვევის ეფექტის მქონე ანტისიმსივნური პრეპარატეი შეგვიძლია გამოვიყენოთ ლიპიდური ხიდაკებზე დამოკიდებული უჯრედული გადარჩენისა და კვდომის სასიგნალო გზების დასაზიანებლად. იწვევს მემბრანული ქოელსტერინის გამოფიტვას და ანჰიბირებს ადამიანის მელანომის, მუძუს და საკვერცხეების კიბოსზრდას მწვავე სისტემური ციტოტოქსიურობის გარეშე. გარდა ამისა, ტამქოსიფენთან ერთად გამოყენებისას მეთილ-β-ციკლოდექსტრინი აფერხებს მელანომის პროგრესირების, აინჰიბირებს რა AKT-ს და ხელს უწყობს მედიკამენტების შეწოვას [54], სავარაუდოდ მემბრანის გაზრდილი განვლადობის ხარჯზე. ქოლესტერინის ABCG1-დამოკიდებული გამოდევნის გაძლიერების გზით LXR აგონისტი არღვევს ლიპიდურ ხიდაკებზე დამოკიდებულ AKT-ს სასინგალო გზას და ინდუცირებს პროსტატის სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზს [55]. გლიობლასტომაში ასეთი LXR აგონისტი ინდუცირებს სიმსივნური უჯრედების სიკვდილს *in vivo*, რაც გამოწვეულია LDLR დეგრადაციისა და ქოლესტერინის ABCA1-დამოკიდებული გამოდევნის გაძლიერებით [55]. ცნობილია, რომ სხვა ფარმაკოლოგიური საშუალებები, რომლებიც ამცირებენ ლიპიდურ ხიდაკებთან ასოცირებულ ქოლესტერინის შემცველობას, როგორებიცაა ქოლესტერინის სინთეზის

ინჰიბიტორები, ხელს უწყობენ პროსტატის ისმსივნის ზრდის შეფერხებას და უჯრედის სიკვდილს [23]. დღესდღისობით ინტენსიურად იკვლევენ სხვადასხვა თერაპიულ მედიკამენტებს, რომლებიც სტიმულირებენ წარმოქმნას. უჯრედულ მემბრანაში CASMER-ების დაგროვების გზით სინთეთიკური ალკილფოსფოლიპიდები (ედელფოზინი, პერიფოზინი) [56] და მცენარეული ნაერთები (არვიცინი D, რეზერვატროლი) [57] სტიმულირებენ სიკვდილის რეცეპტორების (მათ შორის Fas და TRAIL) მოზიდვას ლიპიდურ ხიდაკებთან (ცხრილი 1). შედეგად, მრავალი ტიპის სიმსივნურ უჯრედში აქტივირდება ლიგანდ-დამოკუდებელი Fas და/ან TRAIL აპოპტოზური გზები .

5.3. ERS-ინდუცირებული აპოპტოზის მასტიმულირებელი თერაპიები

ლიპიდური ჰომეოსტაზის რღვევა ინდუცირებს ERS-ს, რომელიც გადააჭარბებს რა უჯრედის ადაპტაციური შესაძლებლობების ზღვარს, იწვევს უჯრედის კვდომას. ნელფინავირი და მისი ანალოგები აინჰიბირებს Site-1 და Site-2 პროტეაზების (S1P და S2P), რომლებიც აუცილებელია სტეროლის რეგულატორული ელემენტის დამაკავშირებელი ცილა 1-ის მომწიფებული და ტრანსკრიფციულად აქტიური ფორმის გამოთავისუფლებისათვის. აღნიშნულის შედეგად გამოწვეული ლიპოგენური გენების ექსპრესია ინდუცირებს ERS-ს და აპოპტოზს ლიპოსარკომებსა და კასტრაცია-რეზისტენტულ პროსტატის სიმსივნურ უჯრედებში [58]. ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული აღნიშნული ნაერთის შესწავლა მიმდინარეობსმიელომის, გლიობლასტომის, პანკრეასისა და ფილტვის კიბოს II ფაზის კლინიკური კვლევების ეტაპზე [59]. სხვა ქიმიური ნაერთები, როგორებიცაა ორლისტატი და C75, არღვევენ რა ;ლიპოგენეზის ინტენსივობის შემზღუდველი FASN ფერნმენტის აქტივობას, ააქტივებენUPR-ს და სტიმულირებენ უჯრედების სიკვდილს პროსტატის სიმსივნეებში. ბოლო ხანებში, გამოვლენილ იქნა მიტოტანის ანტისიმსივნური როლი. მიტოტანი არღვევს ქოლესტერინის ეთერიფიცირების პროცესს SOAT1 ფერმენტის ინჰიბირების ფზით, რაც შედეგად ინდუცირებს ციტოტოქსიური FC-ისგადატვირთვას ადრენოკორტიკალური კარცინომის უჯრედებში [83]. ლიპიდური ჰომეოსტაზის ასეთი ცვლილება იწვევს ERS-ინდუცირებულ აპოპტოზს და სპეციფიურია სტეროიდოგენული სიმსივნური უჯრედებისათვის. მსგავს ეფექტს ავლენს SOAT1-ისინჰიბიტორი Sandoz 58-035

ნაკლები ეფექტურობით [33]. რადგა პროსტატის სიმსივნეები ასევე ავლენენ SOAT1-ის მაღალი ექსპრესიის დონეზ, შესაძლოა მიტოტანი იწვევდეს ERS-ინდუცირებულ აპოპტოზს. მიმდინარეობს თირკმელის კარცინომის უჯრედებში SFA-ების დაგროვების მასტიმულირებელი SCD1-ის ინჰიბიტორის (A939572) გამოყენებასთან დაკავშირებული პრეკლინიკური კვლევები. აღნიშნული ინჰიბიტორის კომბინირებული გამოყენება თიროზინ კინაზას ან mTOR ინჰიბიტორებთან ერთად აუმჯობესებს მის ეფექტურობას და ამცირებს მის ციტოტოქსიურობას [60]. თირკმელის კარცინომაში ლიპიდების შენახვის HIF2α/PLIN2-დამოკიდებული გზის დარღვევა აფერხებს ER ჰომეოსტაზსდა ზრდის მგრძნობელობას ERS-მაინდუცირებელი აგენტებისადმი. შესაბამისად, დღესდღიესობით ვითარდება თირკმელის კარცინომის მკურნალობის მეთოდი, რომელიც მოიცავს UPR მაინდუცირებელი პროტეოსომების ინჰიბიტორების (ბორტეზომიბი) დაწყვილებას HIF2α-სპეციფიურ ინჰიბიტორებთან. საბოლოოდ, ცერამიდის დაგროვებისა და ERS-ინდუცირებული აოპტოზის გამომწვევი თერაპიული მიდგომები საიმედო შედეგებს ავლენს პრეკლინიკურ სიმსივნურ მოდელებზე [61]. მართლაც, ცერამიდ-დამოკიდებული პროპაოპტოზური კასკადის ხელშემწყობი კანაბინოიდების რეცეპტორების აგონისტების დაწყვილება ქიმიოთერაპასთან გლიობლასტომის თერაპიურლი კონტროლის შესაძლო პოტენციური მეთოდია [61].

5.4. სიმსივნურ უჯრედებსა და TME-ს შორის ლიპიდებით მართული ურთიერთქმედების დარღვევა

სიმსივნურ უჯრედებსა და TME-ს შორის ურთიერთქმედების მარეგულირებელი ლიპიდური მესენჯერების ან მათი გადამტანების კონტროლი საინტერესო ანტისიმსივნური თერაპიული გზაა. COX-2 ფერმენტის ინჰიბიტორის ცელეცოქსიბის გამოყენება არღვევს პროსტაგლანდინების სინთეზის დარღვევისათვის ავლენს ძლიერ ანტიმეტასტაზურ და ანტისიმსივნურ ეფექტს სხვადსხვა პრეკლინიკურ მოდელში [62]. გარდა ამისა, აღნიშნულ ინჰიბიტორს შეუძლია პაციენტების ქემორეზისტენტულობისა და სხვადსხვა ამნტისიმსივნური პრეპარატების არასასურველი გვერდითი ეფექტების შესუსტება მრავალი

ტიპის სიმსივნეში [63]. ძუძუს კიბოს ერთ-ერთი კლინიკური კვლევა გამოავლენს ცელებრექსის ეფექტს იზოლირებულად ან D ვიტამინთან ერთად გამოყენებისას (კვლევა #NCT01769625). მცირე გვერდით მოვლენების მქონე ახალი COX-2 ინჰიბიტორები, როგორიცაა CG100649 [64] და ანტაგონისტები, როგორიცაა PGE2 რეცეპტორები ავლენენ საიმედო შედეგევს მრავალი ტიპის სიმსივნეების პრეკლინიკურ მოდელებში. რაც შეეხება S1P ბიოაქტიურ ლიპიდს, დამტკიცებულია მისი გამანეიტრალებელი ანტისხეულის, სფინგომაბის, ეფექტურობა ანგიოგენეზის, სიმსივნური ზრდისა და მეტასტაზირების ინჰიბირებაში [64]. მსგავს ეფექტს ავლენენ რეგულატორული სფინგოზინ კინაზა 1-ის (SphK1) ან მისი რეცეპტორის ინჰიბიტორებიც [65]. გარდა ამისა, სფინგომაბი ზრდის RCC-მატარებელი თაგვების მგრძნობელობას სუნიტინიბით მკურნალობის მიმართ, რომელიც აინჰიბირებს VEGFR2 თიროზინ კინაზას [65].შესაბამისად, სფინგომაბი წარმოადგენს კარგ მიდგომასRCC მგრძნობელობის არმქონე პაციენტების მკურნალობისას. უჯრედგარე არეში ყველა ეს ბიოაქტიური ლიპიდი ეგზოსომებში გვხვდება, შესაბამისად ალტერნატიული სტრატეგიების განვითარება ეგზოსომების წარმოქმნისა და სკერეციის შემცირების ან ეგზოსომების შემცველობის მოდიფიცირებისთვის უნდა მივიჩნიოთ პოტენციურ თერაპიულ მიდგომად [66].

თავი II

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის მასალა

საკვლევი მასალა გახლდათ პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილი. გამოკვლევები უტარდებოდათ ავადმყოფებს (საშუალო ასაკი 60-75 წ) სიმსივნის პირველადი გამოვლინებისას.

დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ ალ. წულუკიძის სახელობის უროლოგიის ნაციონალურ ცენტრში, წინამდებარე ჯირკვლის რექტალური, ჰისტოლოგიური და ექოგრაფიული გამოკვლევებით.

ლიპიდების მიღების მეთოდი [67]

ვიღებთ საკვლევ მასალას(ჰომოგენატს) და ვუმატებთ ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს(ნარევი მზადდება 1:1-ზე). ყოველივე ამას ვაყოვნებთ 30 წუთი და გამოვწვილავთ. იმავეს ვიმეორებთ მეორედ. შემდგომ ვურევთ I და II ექსტრაქტს, ხოლო ნალექს ვუმატებთ ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს(ნარევი მზადდება 2:1-ზე) და ვტოვებთ მაცივარში მთელი ღამის განმავლობაში. მეორე დღეს გამოვწვილავთ და ვურევთ ყველა გამოწვილილ ექსტრაქტს ერთმანეთში. შემდგომ ეტაპზე ვაცენტრიფუგირებთ. მიღებულ სუპერნატანტს ვასხამთ გამყოფ ძაბრში, ვუმატებთ ქლოროფორმ-მეთანოლი-წყლის ნარევს(ნარევი მზადდება 1:1:0,8-ზე). გამყოფ ძაბრში ვიღებთ ქვედა ფენას, ისევ ვაცენტრიფუგირებთ. ხსნარს ზემოდან უკეთდება აპკი, რომელსაც ვაცილებთ და დარჩენილ ხსნარს ვუმატებთ Na_2SO_4-ს წყლის წართმევის მიზნით. შემდგომ ხსნარს ვფილტრავთ და ვაორთქლებთ ვაკუუმ-ამაორთქლებელზე.

ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრის მეთოდი [68]

ცხიმოვანი მჟავების შესწავლა (განსაზღვრა) ხორციელდებოდა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფით (HPLC), სისტემა HPLC „Breeze" .

გამხსნელის მიწოდება: გრადიენტული 4 არხიანი WATERS, სერია 626; კატალოგის ნომერი: WAT:-055838;

ინჟექტორი: ხელოვნური, WATERS, სერია Bheodyne, კატალოგის ნომერი: WAT:-055030;

დეტექტორი: ორტალღიანი ულტრაიისფერი WATERS; დიაპაზონი:190-700 ნმ, ანალიტიკური კამერა Taper Slit. 10 მკლ-1000 მკლ; მინიმალური ოპტიკური გარჩევადობა 1,2 ნმ.

HPLC სვეტი: Supelcosil LG-8 (3,0 მკმ ნაწილაკის ზომა; L × I.D. 15 cm × 4.6 mm); მობილური ფაზა: acetonitrile, tetrahydrofuran; 0,1% H_3PO_4 (50.4 :21,6 : 28.0). ნაკადის სიჩქარე: 1.0 მლ/წთ; წნევა: 1854 psi. დეტექცია: 215 ნმ UV; 0.1 AUFS. ნიმუშის მოცულობა: 10 მკლ.

თავი III

ექსპერიმენტული ნაწილი

პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისმსივნური ქსოვილის ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა

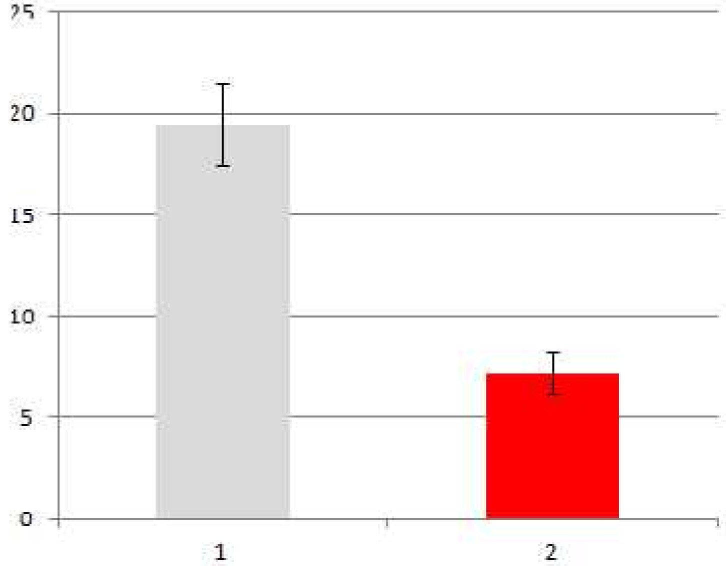
ცნობილია, რომ ლიპიდები მოიცავს უნიკალური სტრუქტურის მქონე ბიომოლეკულების ფართო სპექტრს, რაც განპირობებულია ცხიმოვანი მჟვების ჯაჭვების სიგრძით, ორმაგი ბმების რაოდენობით, მათი ადგილმდებარეობის მრავალფეროვნებითა და ჯაჭვის სტრუქტურით [66]. თუმცა ლიპიდების ასეთი მრავალფეროვნების ფუნქციური შედეგები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გარკვეული. ამავდროულად ცნობილია, ისიც რომ ლიპიდები ასრულებენ მრავალ ბიოქიმიურ ფუნქციას სიმსივნური პათოლოგიების დროს [66]. დღესდღეობით ცნობილია, რომ მემრბანაში ისინი ლიპიდურ ხიდაკებს წარმოქმნიან, რომლებიც ხელს უწყობენ სასიგნალო ცილების მოზიდვას და შესაბამისად, ცილა-ცილოვან ურთიერთქმედებებსა და სიგნალების გადაცემას [66]. ცვლილებები ლიპიდების შემადგენლობასა და რაოდენობაში (განსაკუთრებით ნაჯერი (SFA) და უჯერი ცხიმოვანი მჟვების შემცველობა) ძლიერ ცვლის მემბრანის სტრუქტურასა და მის ფუნქციონალურ მდგომარეობას მაგალითად, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველი ფოსფოლიპიდების (PL) დონის ზრდა ცვლის სიგნალების გადაცემას, იცავს სიმსივნურ უჯრედებს ოქსიდაციური დაზიანებისაგან (როგორიცაა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა) და პოტენციურად აინჰიბირებს

ქიმიოთერაპიული მედიაკმენტების შეწოვას [66]. ლიპიდები ასევე მონაწილეობენ მთელ რიგ სასიგნალო კასკადებში. მათი დაშლა ბიოაქტიურ ლიპიდურ მედიატორებად არეგულირებს კანცეროგენულ პროცესებს, მათ შორის უჯრედების ზრდას, მიგრაციასა და მეტასტაზების წარმოქმნას [66].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა პროსტატის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა, რამეთუ ცხიმოვანი მჟავები მონაწილეობენ მრავალ ბიოქიმიურ პროცესებში სიმსივნური პათოლოგიების დროს, ცვლიან მემბრანის სტრუქტურას და ის ფუნქციონალურ მდგომარეობას.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა უჯერი და ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები. კერძოდ, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან: ლაურინის მჟავა ($C_{12:0}$), მირისტინის ($C_{14:0}$), პალმიტინის ($C_{16:0}$), და სტეარინის მჟავა ($C_{18:0}$). ასევე შესწავლილი იქნა უჯერი ცხიმოვანი მჟავები: ოლეინის ($C_{18:1}$), ლინოლის ($C_{18:2}$), ლინოლენისა ($C_{18:3}$), არაქიდონის ($C_{20:0}$), დიკოზანოიდისა ($C_{22:0}$) და ლიგნოცერინის მჟავა ($C_{24:0}$), მათი რაოდენობის ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის კეთილთვისებიან და ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილის ლიპიდურ სპექტრში ადგილი აქვს თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. პროსტატის ავთვისებიანი ქსოვილიდან გამოყოფილ (სურ.1.2) თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ადგილი აქვს ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელვან კლებას კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით (სურ.1.1).



სურ.1 პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილ ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის ცვლილება

1. კეთილთვისებაანი ქსოვილი
2. ავთვისებიანი ქსოვილი

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელოვანი კლება გამოწვეული უნდა იყოს ცალკეული ნაჯერი ცხიმოვანი

მჟავების რაოდენობის ცვლილებით. შესაბამისად შესწავლილი იქნა პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილებში ცალკეული ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა (სურ.2).

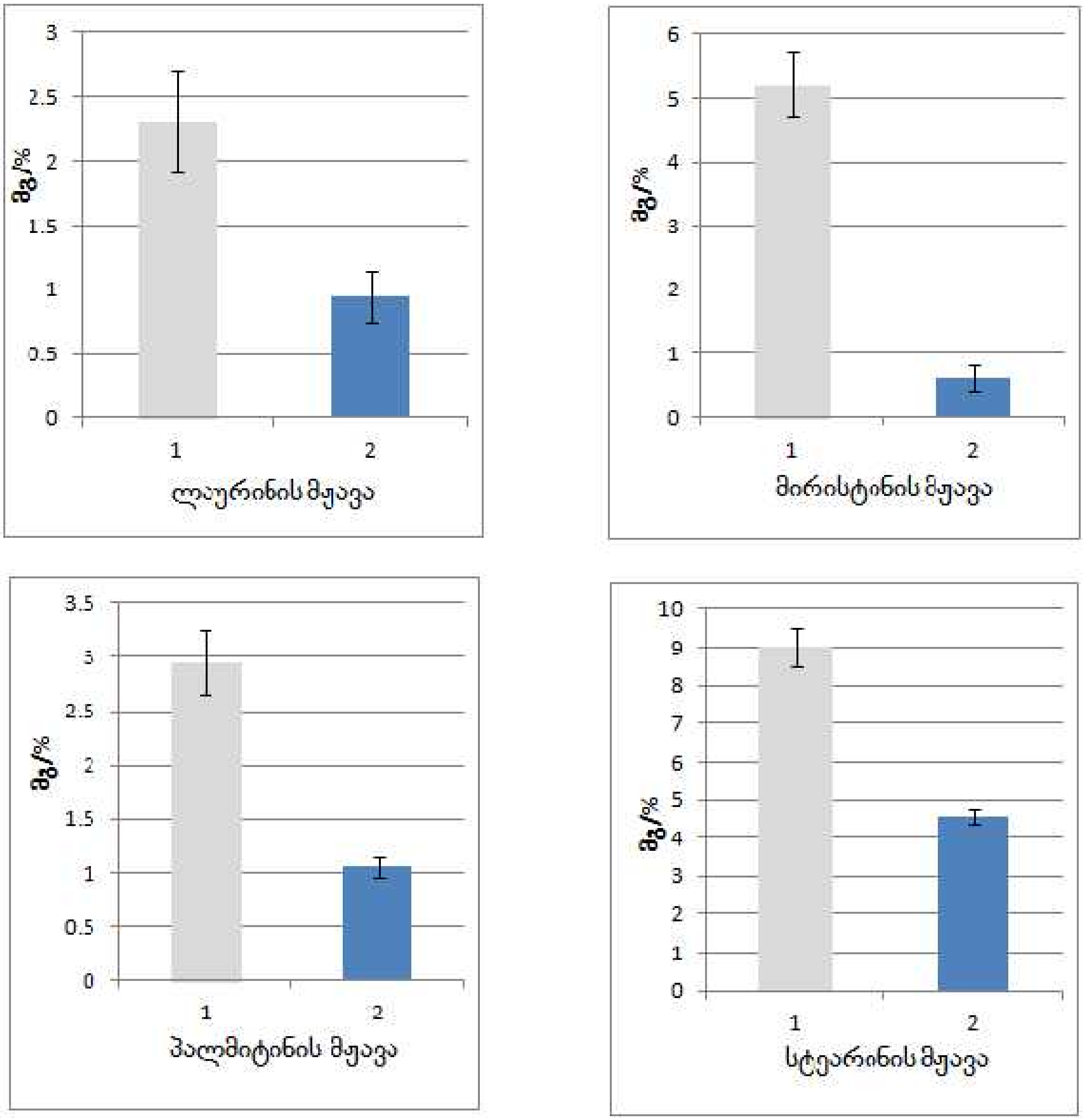
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით ადგილი აქვს ლაურინის მჟავის, ($C_{12:0}$), მირისტინის ($C_{14:0}$), პალმიტინის ($C_{16:0}$) და სტეარინის მჟავების ($C_{18:0}$) რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას (სურ.2).

პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, შესაძლოა განპირობებული იყოს რამდენიმე ფაქტორით:

- ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნური უჯრედები გაძლიერებული ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ფონზე, ახორციელებს მემბრანული უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ჩანაცვლებას ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით [69]. ვვარაუდობთ, რომ პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება გამოწვეული უნდა იყოს მემბრანაში უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ჩანაცვლებით ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებს.
- ცნობილია, რომ პროსტატის სიმსივნურ ეპითელურ უჯრედებში მეტაბოლური პროცესები მიმდინარეობს, როგორც პროსტატის ნორმალური ეპითელური უჯრედებისაგან, ასევე სხვა სიმსივნური უჯრედებისაგან (სარძევე ჯირკვლის, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნე) განსხვავებული მექანიზმით.

  ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ადრეულ ეტაპზევე პროსტატის პერიფერიული ზონის ეპითელური უჯრედები ენერგეტიკულად არაეფექტური სისტემიდან გადაერთვებიან ენერგეტიკულად ეფექტურ სისტემაზე [70] აღნიშნული მეტაბოლური პროცესების ცვლილებები თავის მხრივ იწვევს პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში მთელ რიგ ცვლილებებს, მათ შორის მიტოქონდრიების რაოდენობის ზრდას [71].

  ლიტერატურიდანაა ცნობილია, რომ მიტოქონდრიის გარე და შიდა მემბრანა ძირითადად აგებულია ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი ფოსფოლიპიდებით. ვვარაუდობთ, რომ თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცირება ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვლთან შედარებით შესაძლოა გამოწვეული იყოს მიტოქონდრიების რაოდენობის ზრდით, რაც უნდა იწვევდეს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცირებას.



სურ.2. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ცაკლეული ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების ცვლილება.

1.კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია

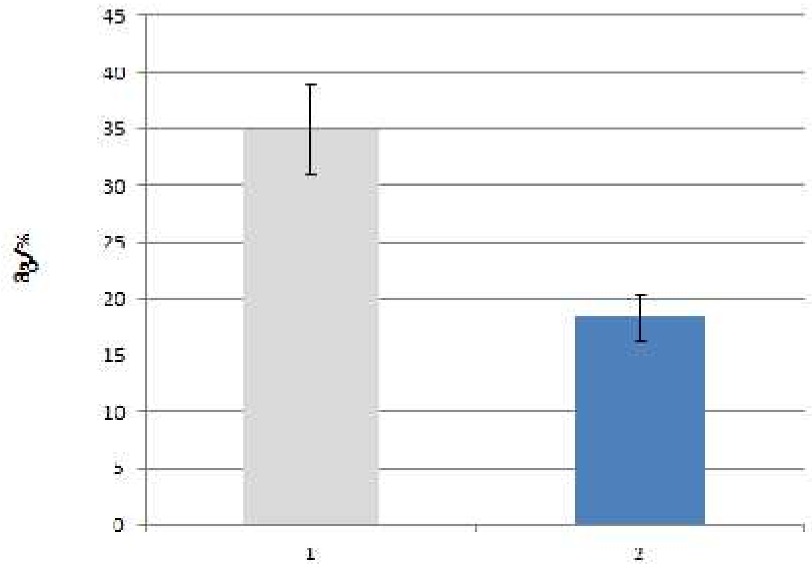
2.ადენოკარცინომა

ცნობილია, რომ სიმსივნური ქსოვილისთვის დამახასიათებელია ფერმენტის- **ცხიმოვანი მჟავების სინთაზა-ს** (FAS) ჰიპერექსპრესია [72], რომლის აქტივობა პირდაპირ კორელირებს ცილების პალმიტილირებასთან და მილისტირილებასთან [72].

- აღნიშნული გულისხმობს, რეგულატორული ცილების პოსტრანსლაციურ მოდიფიკაციას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს აღნიშნული ცილებზე პალმიტინისა და მირისტინის ცხიმოვანი მჟავის დამატებას. ცნობილია, რომ ამ ტიპის გარდაქმნები (პალმიტირილება და მირისტილირება) ასრულებს გადამწყვეტ როლს უჯრედში რეცეპტორული სიგნალის გადაცემის მექანიზმში, ასევე აქვს მნიშვნელოვანი როლი ტრანსმემბრანული ტრანსპორტის რეგულაციასა და ისეთი სასიგნალო გზების განხორციელებაში, როგორიცაა WNt/β-კატენინური გზები[73]. ცნობილია, რომ აღნიშნული სასიგნალო გზის ინტენსივობა წარმოადგენს ონკოგენურ ფაქტორს პროსტატის კიბოს, ჰეპატოკარცინომისა და მელანომის განვითარებაში[74]. ვვარაუდობთ, რომ მირისტინისა და პალმიტინის მჟავების რაოდენობის შემცირება აღნიშნული კასკადური მექანიზმის ჩართვითაც უნდა იყოს გამოწვეული, რაც საბოლოოდ უნდა იწვევდეს პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვლიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვან მჟავეების საერთო რაოდენობაში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის შემცირებას (სურ.2).

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შესწავლილი იქნა პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობრივი ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის კეთილთვისებიან და ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილის ლიპიდურ სპექტრში ადგილი აქვს თავისუფალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. კერძოდ, პროსტატის ავთვისებიანი ქსოვილიდან გამოყოფილ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში (სურ.3.2) ადგილი აქვს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელვან კლებას კეთილთვისებიან სიმსივნური ქსოვილთან შედარებით(სურ.3.1).



სურ.3. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში თავისუფალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის ცვლილება

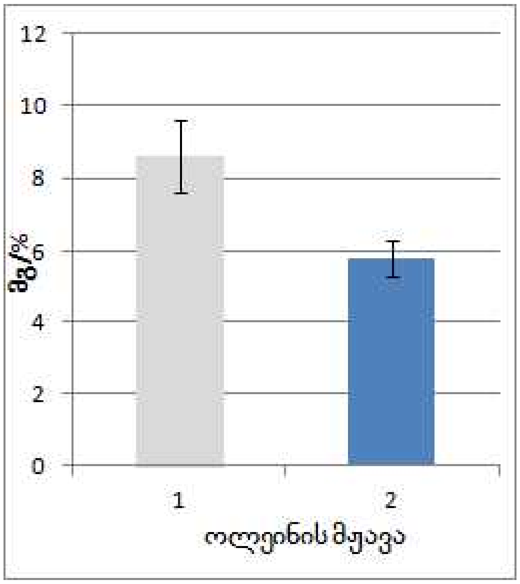
1. კეთილთვისებიანი ქსოვილი
2. ავთვისებიანი ქსოვილი

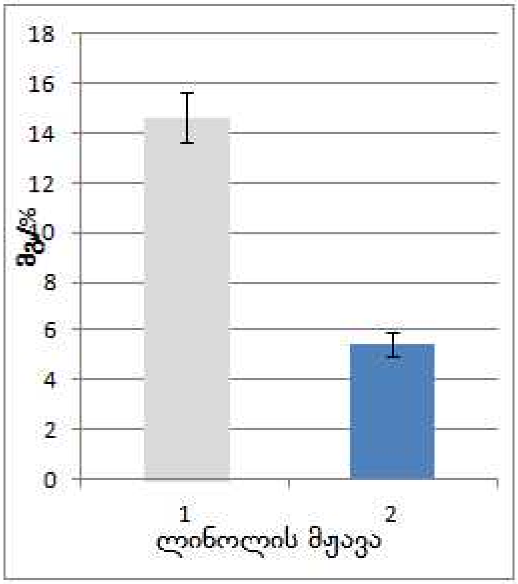
თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელოვანი კლება გამოწვეული უნდა იყოს ცალკეული უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის ცვლილებით. შესაბამისად შესწავლილი იქნა პროსტატის

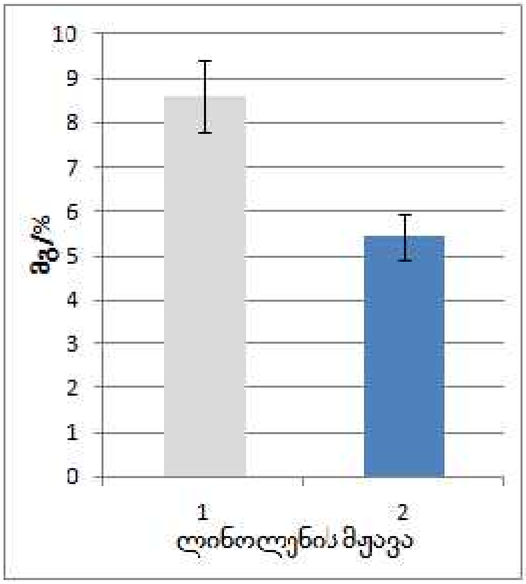
სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილებში ცალკეული უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა (სურ.4).

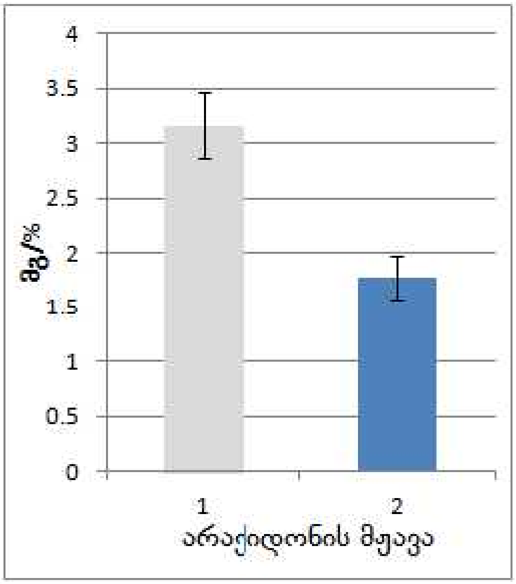
გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით ადგილი აქვს უჯერი ცხიმოვანი მჟავები: ოლეინის ($C_{18:1}$), ლინოლის ($C_{18:2}$), ლინოლენისა ($C_{18:3}$) და არაქიდონის ($C_{20:0}$) რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას.(სურ.4).

პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, შესაძლოა გამოწვეული იყოს რამდენიმე ფაქტორით:









- ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებისას კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას [75]. ასევე ცნობილი ისიც , რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ძირითად სუბსტრატს უჯრედში უჯერი ცხიმოვანი მჟავები წარმოადგენენ [75]. ჩვენს

სურ.4. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცებს სიმსივნურ ქსოვილში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ცალკეული თავისუფალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ცვლილება.

1.კეთილთვისებიანი ქსოვილი

2.ავთვისებიანი ქსოვილი

მიერ ჩატარებული წინა წლების კვლევები უჩვენებენ, რომ პროსტატის სიმსივნეების დროსაც ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, რომელიც უფრო მკვეთრადაა გამოხატული ავთვისებიან სიმსივნეში [76]. ვვარაუდობთ, რომ პროსტატის ავთვისებიანი ქსოვლიდან გამოყოფილი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის შემცირება შესაძლოა გამოწვეული იყოს ავთვისებიან ქსოვილში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერებითა და შესაბამისად უჯერი ცხიმოვანი მჟავების გაძლიერებული ჟანგვით.

- ლიტერატურიდანაა ცნობილი, რომ უჯერი ცხიმოვანი მჯავები და მათი მეტაბოლიტები, კერძოდ კი არაქიდონის მჟავა(C20:4ω6) და მისი მეტაბოლიტები (პროსტაგლანდინები და ლეიკოტრიენები) მნიშვნელოვან სინერგულ როლს ასრულებენ კანცეროგენეზის პროცესში []. ცნობილია ისიც, რომ მრავალ ეპითელური წარმოშობის მალიგნიზირებულ ქსოვილში, ნეირობლასტომასა და ემბრიონულ სიმსივნეებში, უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან პროსტაგლანდინების სინთეზისათვის აუცილებელ ფერმენტს, ციკლოოქსიგენაზა-2-ს გააჩნია მაღალი აქტივობა []. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ფერმენტი თავისი მაღალი აქტივობით მოქმედებს უჯრედების პროლიფერაციაზე, სიმსივნის ინვაზიაზე, ანგიოგენეზზე, მეტასტაზირებასა და იმუნოსუპრესიაზე [52; 53; 51]. არაქიდონის მჟავას გაძლიერებული მეტაბოლიზმი ლიპოოქსიგენაზური გზით დაფიქსირდა ასევე სხვა ავთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეების შემთხვევაშიც (მსხვილი ნაწლავი, საყლაპავი, ფილტვები, სარძევე ჯირკვალი) [54; 50]. ცნობილია, რომ პროსტატის სიმსივნეებიც მიეკუთვნება ეპითელური წარმოშობის სიმსივნეებს [ ]. თუ დავუშვებთ, რომ პროსტატის სიმსივნეების შემთხვევაშიც ადგილი უნდა ქონდეს აღნიშნული ფერმენტის აქტივობის გაძლიერებას, მაშინ მისი აქტივობის ზრდა თავის მხრივ უნდა იწვევდეს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის აქტივაციას ლიპოოქსიგენაზური გზით, რაც საბოლოოდ უნდა იწვევდეს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის შემცირებას, რასაც ჩვენი გამოკვლევებიც ადასტურებენ.

ამგვარად, დაფიქსირებულ იქნა პროსტატის სიმსივნეების დროს ცხიმოვანი მჟავების მნიშვნელოვანი რაოდენობრივი ცვლილება, რაც შესაძლებელია გახდეს პროსტატის პათოლოგიების განვითარების წინაპირობა. ცალკეული ცხიმოვანი მჟავების (უჯერი და ნაჯერი) რაოდენობის ცვლილება კი თავის მხრივ უნდა მიუთითებდეს სიმსივნური ქსოვილის უჯრედების როგორც მემბრანული, ასევე ზოგადად ლიპიდური სპექტრის თვისობრივ ცვლილებაზე.

დასკვნები

- გამოვლენილ იქნა პროსტატის სიმსივნეების დროს ცხიმოვანი მჟავების მნიშვნელოვანი რაოდენობრივი ცვლილება. რაც შესაძლებელია გახდეს პროსტატის პათოლოგიების განვითარების წინაპირობა.
- ცალკეული ცხიმოვანი მჟავების (უჯერი და ნაჯერი) რაოდენობის მკვეთრი შემცირება პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში უნდა მიუთითებდეს სიმსივნური ქსოვილის უჯრედების როგორც მემბრანული, ასევე ზოგადად ლიპიდური სპექტრის თვისობრივ ცვლილებაზე.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Zaidi N, Swinnen JV, Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer meta-bolism. Cancer Res 2012; 72: 3709–3714.

2. Kuhajda FP. Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. Cancer Res 2006; 66: 5977–5980.

3.Biswas S, Lunec J, Bartlett K. Non-glucose metabolism in cancer cells--is it all in the fat? Cancer Metastasis Rev 2012; 31: 689–698.

4.Ricciardi MR, Mirabilii S, Allegretti M, Licchetta R, Calarco A, Torrisi MR et al. Targeting the leukemia cell metabolism by the CPT1a inhibition: functional preclinical effects in leukemias. Blood 2015; 126: 1925–1929.

5. Sanchez-Macedo N, Feng J, Faubert B, Chang N, Elia A, Rushing EJ et al. Depletion of the novel p53-target gene carnitine palmitoyltransferase 1C delays tumor growth in the neurofibromatosis type I tumor model. Cell Death Differ 2013; 20: 659–668.

6.Schlaepfer IR, Rider L, Rodrigues LU, Gijon MA, Pac CT, Romero L et al. Lipid catabolism via CPT1 as a therapeutic target for prostate cancer. Mol Cancer Ther 2014; 13: 2361–2371.

7. Guillaumond F, Bidaut G, Ouaissi M, Servais S, Gouirand V, Olivares O et al. Cholesterol uptake disruption, in association with chemotherapy, is a promising combined metabolic therapy for pancreatic adenocarcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 2473–2478.

8. Vargas T, Moreno-Rubio J, Herranz J, Cejas P, Molina S, Gonzalez-Vallinas M et al. ColoLipidGene: signature of lipid metabolism-related genes to predict prognosis in stage-II colon cancer patients. Oncotarget 2015; 6: 7348–7363.

9. Loizides-Mangold U. On the future of mass-spectrometry-based lipidomics. FEBS J 2013; 280: 2817–2829.

10. Li J, Cheng JX. Direct visualization of de novo lipogenesis in single living cells. Sci Rep 2014; 4: 6807.

11. Guenther S, Muirhead LJ, Speller AV, Golf O, Strittmatter N, Ramakrishnan R et al. Spatially resolved metabolic phenotyping of breast cancer by desorption elec-trospray ionization mass spectrometry. Cancer Res 2015; 75: 1828–1837.

12. Ollila S, Hyvonen MT, Vattulainen I. Polyunsaturation in lipid membranes: dynamic properties and lateral pressure profiles. J Phys Chem B 2007; 111:3139–3150.

13. Kawashima M, Iwamoto N, Kawaguchi-Sakita N, Sugimoto M, Ueno T, Mikami Y et al. High-resolution imaging mass spectrometry reveals detailed spatial distribution of phosphatidylinositols in human breast cancer. Cancer Sci 2013; 104: 1372–1379.

14. Shroff EH, Eberlin LS, Dang VM, Gouw AM, Gabay M, Adam SJ et al. MYC oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 6539–6544.

15.Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. J Lipid Res 2008; 49:2545–2556. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells S Beloribi-Djefaflia et al 8 Oncogenesis (2016), 1 – 10

16. Lingwood D, Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. Science 2010; 327: 46–50.

17. Staubach S, Hanisch FG. Lipid rafts: signaling and sorting platforms of cells and their roles in cancer. Expert Rev Proteomics 2011; 8: 263–277.

18. Mollinedo F, Gajate C. Lipid rafts as major platforms for signaling regulation in cancer. Adv Biol Regul 2015; 57: 130–146.

19. Montero J, Morales A, Llacuna L, Lluis JM, Terrones O, Basanez G et al. Mitochondrial cholesterol contributes to chemotherapy resistance in hepato-cellular carcinoma. Cancer Res 2008; 68: 5246–5256.

20. Llorente A, Skotland T, Sylvanne T, Kauhanen D, Rog T, Orlowski et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells. Biochim Biophys Acta 2013; 1831: 1302–1309.

21. Adam RM, Mukhopadhyay NK, Kim J, Di Vizio D, Cinar B, Boucher K et al. Cholesterol sensitivity of endogenous and myristoylated Akt. Cancer Res 2007; 6238–6246.

22. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 1075–1083.

23.Zhuang L, Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. J Clin Invest 2005; 115: 959–968.

24. Wang R, Bi J, Ampah KK, Zhang C, Li Z, Jiao Y et al. Lipid raft regulates the initial spreading of melanoma A375 cells by modulating beta1 integrin clustering. Int J Biochem Cell Biol 2013; 45: 1679–1689.

25.Wang J, He L, Combs CA, Roderiquez G, Norcross MA. Dimerization of CXCR4 in living malignant cells: control of cell migration by a synthetic peptide that reduces homologous CXCR4 interactions. Mol Cancer Ther 2006; 5: 2474–2483.

26.Delmas D, Rebe C, Micheau O, Athias A, Gambert P, Grazide S et al. Redis- tribution of CD95, DR4 and DR5 in rafts accounts for the synergistic toxicity of resveratrol and death receptor ligands in colon carcinoma cells. Oncogene 2004;23: 8979–8986.

27. Kato H, Nishitoh H. Stress responses from the endoplasmic reticulum in cancer. Front Oncol 2015; 5: 93.

28. Mylonis I, Sembongi H, Befani C, Liakos P, Siniossoglou S, Simos G. Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin 1 expression. J Cell Sci 2012; 125: 3485–3493.

29. Kitai Y, Ariyama H, Kono N, Oikawa D, Iwawaki T, Arai H. Membrane lipid saturation activates IRE1alpha without inducing clustering. Genes Cells 2013; 18: 798–809.

30. Ariyama H, Kono N, Matsuda S, Inoue T, Arai H. Decrease in membrane phos-pholipid unsaturation induces unfolded protein response. J Biol Chem 2010; 285:22027–22035.

31. Griffiths B, Lewis CA, Bensaad K, Ros S, Zhang Q, Ferber EC et al. Sterol regulatory element binding protein-dependent regulation of lipid synthesis supports cell survival and tumor growth. Cancer Metab 2013; 1: 3.

32. Rios-Marco P, Rios A, Jimenez-Lopez JM, Carrasco MP, Marco C. Cholesterol homeostasis and autophagic flux in perifosine-treated human hepatoblastoma HepG2 and glioblastoma U-87 MG cell lines. Biochem Pharmacol 2015; 96: 10–19.

33. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L et al. Mitotane inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. Endocrinology 2015; 156: 3895–3908 en20151367.

34.Henry B, Moller C, Dimanche-Boitrel MT, Gulbins E, Becker KA. Targeting the ceramide system in cancer. Cancer Lett 2013; 332: 286–294.

35. Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, Hernandez-Tiedra S, Lorente M, Egia et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. J Clin Invest 2009; 119: 1359–1372.

36. Liu Z, Xia Y, Li B, Xu H, Wang C, Liu Y et al. Induction of ER stress-mediated apoptosis by ceramide via disruption of ER Ca(2+) homeostasis in human adenoid cystic carcinoma cells. Cell Biosci 2014; 4: 71.

37. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer Cell 2012; 21: 309–322.

38. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. Nat Med 2011; 17: 1498–1503.

39. Gazi E, Gardner P, Lockyer NP, Hart CA, Brown MD, Clarke NW. Direct evidence of lipid translocation between adipocytes and prostate cancer cells with imaging FTIR microspectroscopy. J Lipid Res 2007; 48: 1846–1856.

40. Palm W, Park Y, Wright K, Pavlova NN, Tuveson DA, Thompson CB. The Utilization of Extracellular Proteins as Nutrients Is Suppressed by mTORC1. Cell 2015; 162: 259–270.

41. Record M, Carayon K, Poirot M, Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiologies. Biochim Biophys Acta 2014; 1841: 108–120.

42. Beloribi S, Ristorcelli E, Breuzard G, Silvy F, Bertrand-Michel J, Beraud E et al. Exosomal lipids impact notch signaling and induce death of human pancreatic tumoral SOJ-6 cells. PLoS ONE 2012; 7: e47480.

43. Xiang X, Poliakov A, Liu C, Liu Y, Deng ZB, Wang J et al. Induction of myeloid- derived suppressor cells by tumor exosomes. Int J Cancer 2009; 124: 2621–2633.

44. Heusinkveld M, de Vos van Steenwijk PJ, Goedemans R, Ramwadhdoebe TH, Gorter A, Welters MJ et al. M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4+ Th1 cells. J Immunol 2011; 187: 1157–1165. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells S Beloribi-Djefaflia et al 9 Oncogenesis (2016), 1 – 10

45. Chang SH, Liu CH, Conway R, Han DK, Nithipatikom K, Trifan OC et al. Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 591–596.

46.Anelli V, Gault CR, Snider AJ, Obeid LM. Role of sphingosine kinase-1 in paracrine/transcellular angiogenesis and lymphangiogenesis in vitro. FASEB J 2010; 24: 2727–2738.

47. Li S, Qiu L, Wu B, Shen H, Zhu J, Zhou L et al. TOFA suppresses ovarian cancer cell growth in vitro and in vivo. Mol Med Rep 2013; 8: 373–378.

48. Bovenga F, Sabba C, Moschetta A. Uncoupling nuclear receptor LXR and cholesterol metabolism in cancer. Cell Metab 2015; 21: 517–526.

49.Flaveny CA, Griffett K, El-Gendy Bel D, Kazantzis M, Sengupta M, Amelio AL et al. Broad anti-tumor activity of a small molecule that selectively targets the Warburg effect and lipogenesis. Cancer Cell 2015; 28: 42–56.

50. Uto Y. Recent progress in the discovery and development of stearoyl CoA desaturase inhibitors. Chem Phys Lipids (e-pub ahead of print 3 September 2015; doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.08.018).

51. Maione F, Oliaro-Bosso S, Meda C, Di Nicolantonio F, Bussolino F, Balliano G et al. The cholesterol biosynthesis enzyme oxidosqualene cyclase is a new target to impair tumour angiogenesis and metastasis dissemination. Sci Rep 2015; 5: 9054.

52. Clendening JW, Penn LZ. Targeting tumor cell metabolism with statins. Oncogene 2012; 31: 4967–4978.

53. Pisanti S, Picardi P, Ciaglia E, D'Alessandro A, Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. Pharmacol Res 2014; 88: 84–98.

54. Mohammad N, Malvi P, Meena AS, Singh SV, Chaube B, Vannuruswamy G et al. Cholesterol depletion by methyl-beta-cyclodextrin augments tamoxifen induced cell death by enhancing its uptake in melanoma. Mol Cancer 2014; 13: 204.

55.Guo D, Reinitz F, Youssef M, Hong C, Nathanson D, Akhavan D et al. An LXR agonist promotes glioblastoma cell death through inhibition of an EGFR/AKT/SREBP-1/LDLR-dependent pathway. Cancer Discov 2011; 1: 442–456.

56. Gajate C, Gonzalez-Camacho F, Mollinedo F. Involvement of raft aggregates enriched in Fas/CD95 death-inducing signaling complex in the antileukemic action of edelfosine in Jurkat cells. PLoS ONE 2009; 4: e5044.

57. Xu ZX, Ding T, Haridas V, Connolly F, Gutterman JU. Avicin D, a plant triterpenoid, induces cell apoptosis by recruitment of Fas and downstream signaling molecules into lipid rafts. PLoS ONE 2009; 4: e8532.

58. Guan M, Su L, Yuan YC, Li H, Chow WA. Nelfinavir and nelfinavir analogs block site-2 protease cleavage to inhibit castration-resistant prostate cancer. Sci Rep 2015; 5: 9698.

59. Koltai T. Nelfinavir and other protease inhibitors in cancer: mechanisms involved in anticancer activity. F1000Res 2015; 4: 9.

60. von Roemeling CA, Marlow LA, Wei JJ, Cooper SJ, Caulfield TR, Wu K et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 is a novel molecular therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2013; 19: 2368–2380.

61. Torres S, Lorente M, Rodriguez-Fornes F, Hernandez-Tiedra S, Salazar M, GarciaTaboada E et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. Mol Cancer Ther 2011; 10: 90–103.

62. Xu L, Stevens J, Hilton MB, Seaman S, Conrads TP, Veenstra TD et al. COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models. Sci Transl Med 2014; 6: 242ra84.

63. Ng K, Meyerhardt JA, Chan AT, Sato K, Chan JA, Niedzwiecki D et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2015; 107: 345.

64. Kim SH, Margalit O, Katoh H, Wang D, Wu H, Xia D et al. CG100649, a novel COX-2 inhibitor, inhibits colorectal adenoma and carcinoma growth in mouse models. Invest New Drugs 2014; 32: 1105–1112.

65. Zhang L, Wang X, Bullock AJ, Callea M, Shah H, Song J et al. Anti-S1P antibody as a novel therapeutic strategy for VEGFR TKI-resistant renal cancer. Clin Cancer Res 2015; 21: 1925–1934.

66. S Beloribi-Djefaflia S Vasseur and F Guillaumond //Lipid metabolic reprogramming in cancer cells//Oncogenesis (2016) 5, e189; doi:10.1038/oncsis.2015.49

67. Патрикеева М.В. //Изучение фосфолипидов митохондрий мозга в онтогенезе кур// Авт. канд. дисс. ЛГУ. 1965.

68. Fanali S. Haddad P.R. Poole C. Schoenmakers P. Lloyd D. Waltham. Liquid Chromatography Fundamentals and Instrumentation. USA. Elsevier. 2013. 520.

69. Koltai T. Nelfinavir and other protease inhibitors in cancer: mechanisms involved in anticancer activity. F1000Res 2015; 4: 9.

70. Costello, L C; Franklin, R B. // Oncology 2000. 59:269–282.

71. Ani - K Grupp, K. Jedrzejewska2, M. Christina et al., High mitochondria content is associated with prostate cancer disease progression. Grupp et al. Molecular Cancer 2013, 12:145.

72. M. Fiorentino et al.//Overexpression of fatty acid synthase is associated with palmitoylation of Wnt1 and cytoplasmic stabilization of β-catenin in prostate cancer // Lab. Invest.- 2008. –Vol. 88, N 12. – P. 1340–1348.

73. Yang Y. //Wnt signaling in development and disease // Cell &Biosience. 2012. – Vol. 2, N 14. – Mode of acess: DOI: 10.1186/2045-3701-2-14.

74. Theodore M. Brasky et al.// Plasma Phospholipid Fatty Acids and Prostate Cancer Risk in the SELECT Trial// JNCI J Natl Cancer Inst (2013) djt174 doi: 10.1093/jnci/djt174 First published online July 10, 2013.

75. **N. Kotrikadze**, M. ZibZibadze M. Alibegashvili, K. Artsivadze et all Activity and content of antioxidant enzymes in prostate tumors// **J.Experimental Oncology**, v.30, N 3: 244-247,2008.