

კანის ბაზალურუჯრედოვანი და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების პროგრესიისა და რეციდივის რისკის მოლეკულური მახასიათებლების პრობლემური საკითხები

გიორგი არველაძე¹, რიმა ბერიაშვილი², შოთა კეკულაძე³, გიორგი ბურკაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი-დერმატოლოგი;

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, ციტოპათოლოგიური დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი;

⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

აბსტრაქტი

კანის არამელანომური სიმსივნეები წარმოადგენს საკმაოდ ხშირ სიმსივნურ პათოლოგიას. განსაკუთრებით მაღალი ავთვისებიანობით ხასიათდება კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, რომელსაც ახასიათებს მაღალი მეტასტაზირების უნარი. თუმცა ასევე ნაჩვენებია, რომ კანის ბაზალურ კარცინომის მქონე პაციენტებში გაზრდილია კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების რისკი. აღნიშნული სიმსივნეების მოლეკულური ფენოტიპი, ისევე როგორც პროგრესიის მარკერები კარგად შესწავლილი არაა. ასევე არ არსებობს ერთგვაროვანი მოსაზრება ამ სიმსივნეების წარმოშობის შესახებ, თუმცა ვარაუდობენ, რომ ორივე აღნიშნულ სიმსივნეს გააჩნია საერთო წინამორბედი ბაზალური უჯრედი, კერძოდ, ბაზალურ უჯრედოვან კარცინომას კანის დანამატების ბაზალური უჯრედები, ხოლო ბრტყელუჯრედოვან კარცინომას ეპიდერმისის ბაზალური უჯრედები. სადღეისოდ არსებულ ლიტერატურაში არსებობს მხოლოდ მწირი და ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები კანის არამელანომური სიმსივნეების მოლეკულური მარკერებისა და მათი პროგრესიის რისკის შესახებ. გარდა ამისა არ არის შესწავლილი კორელაციური კავშირი კანის ალამერანომური სიმსივნეების დერმოსკოპიულ მონაცემებსა და ჰისტოპათოლოგიურ მახასიათებლებს შორის. ჩვენს მიერ წარმოდგენილ სადოქტორო კვლევის პროგრამაში დეტალურად იქნება შესწავლილი კანის არამელანომური სიმსივნეების, კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის

მოლეკულური მახასიათებლები, კერძოდ აღნიშნული სიმსივნეების პროგრესიის და რეციდივის რისკის მარკერები. ასევე შესწავლილი იქნება დერმოსკოპიულ და ჰისტოპათოლოგიურ მონაცემებს შორის კორელაციური კავშირები. ამიტომ მნიშვნელოვანია ბაზალური უჯრედების ფენოტიპური თავისებურებების შესწავლა და მათი მოლეკულური მახასიათებლების გამოყენება აღნიშნულ დაავადებათა რეციდივისა და პროგრესიის რისკის შესაფასებლად.

საკვანძო სიტყვები: ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომა; ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა; მოლეკულური მარკერები;

კანის არამელანომური სიმსივნეები წარმოადგენს საკმაოდ ხშირ ავთვისებიან პათოლოგიას. საქართველოში, ყოველ 100 000 მოსახლეზე ვითარდება 4.8 კანის არამელანომური სიმსივნე[1]. კანის არამელანომური სიმსივნეების 70-80% წარმოადგენილია ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომით, ხოლო დაახლოებით 20-30% კი ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომით. კანის არამელანომური სიმსივნეები ხასიათდება განსხვავებული ქცევით, ზრდისა და მეტასტაზირების უნარით. მეტასტაზური ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომა საკმაოდ იშვიათია და სიკვდილიანობის მაჩვენებელი შეადგენს დაახლოებით 0,02-ს 100,000 შემთხვევიდან. მეორე მხრივ, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება უფრო მაღალი მეტასტაზირების უნარით, რომელიც ცვალებადობს 0,1-9,9%-მდე და იგი წარმოადგენს კანის არამელანომური კარცინომებით სიკვდილიანობის დაახლოებით 75%-ს.[2]

კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა წარმოადგენს კანის ეპითელური წარმოშობის პირველადი სიმსივნეების 75%-ს (5). ახასიათებს ნელი ზრდა და იშვიათად იძლევა მეტასტაზებს დაბალი ანგიოგენური პოტენციალის გამო, თუმცა გააჩნია ლოკალური ინვაზიის, ქსოვილის დესტრუქციისა და რეციდივის განვითარების უნარი[5]. ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის ინდივიდუალური რისკ-ფაქტორებია სქესი, ასაკი, იმუნოსუპრესია, კანის ნათელი ფოტოტიპი (I and II, Fitzpatrick classification), კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ოჯახური ანამნეზი, ჭორფლები, კანისა და თმის ღია შეფერილობა. გარემოს რისკ-ფაქტორებიდან კარგად შესწავლილია კანზე მზის ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედება. ულტრაიისფერი B გამოსხივება (UBV) დნმ-ში წარმოქმნის მუტაგენურ ფოტო-პროდუქტს, როგორცაა ციკლოპირიმიდინის დიმერი და იწვევს სიმსივნის სუპრესორი P53 გენის მუტაციას. ულტრაიისფერი A გამოსხივება (UAV) კი ახდენს არაპირდაპირ ზემოქმედებას ციტოტოქსიური და მუტაგენური თავისუფალი რადიკალების დაგროვებით[2], [3].

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის პათოგენეზი, ძირითადად, დაკავშირებულია Hedgehog სასიგნალო გზის აქტივაციასთან. უჯრედშიდა Hedgehog (Hh) ცილების ოჯახი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ემბრიოგენული განვითარების მრავალ ფუნდამენტურ პროცესში. კანში Hh სასიგნალო გზა პასუხისმგებელია ღეროვანი უჯრედების პოპულაციის შენარჩუნებაზე, თმის ფოლიკულებისა და ცხიმოვანი ჯირკვლების განვითარებაზე. Hh სასიგნალო გზის ცენტრალური კომპონენტები წარმოადგენილია სამი სეკრეტირებული ლიგანდით (Sonic HH, indian HH and Desert HH), ტრანსმემბრანული რეცეპტორის ცილებით (PTCH1 and PTCH2), SMO ცილით და ბოლოს, GLI ტრანსკრიფციის ფაქტორებით (Gli1, Gli2,

Gli3). Hh სასიგნალო გზის გააქტიურება დამოკიდებულია სპეციალიზებულ სტრუქტურაზე, რომელიც გვხვდება თითქმის ყველა ტიპის უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე და მოქმედებს, როგორც სენსორი უჯრედგარე სიგნალებისთვის. Hh სასიგნალო გზა აქტიურდება, როდესაც HH ლიგანდები უკავშირდებიან PTCH1-ს, რაც განაპირობებს SMO-ს ინჰიბიციას და ტრანსკრიფციის ფაქტორების გამოთავისუფლებას. ისინი გადაინაცვლებენ ბირთვში და იწვევენ სპეციფიკური გენების ტრანსკრიფციას, რომლებიც პასუხიმგებლები არიან უჯრედების თვითგანახლებაზე[4].

ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება ინვაზიური ბრტყელუჯრედოვანი უჯრედების ატიპური პროლიფერაციით, რომელთაც გააჩნიათ მეტასტაზირების უნარი. გარდა ამისა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება რეციდივის განვითარების მაღალი რისკით, რომელიც ასევე დამოკიდებულია სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხზე, დაზიანების სიღრმეზე, პერინევრულ ინვაზიაზე, პაციენტის იმუნური სისტემის მდგომარეობასა და ანატომიურ ლოკალიზაციაზე. იდენტიფიცირებულია კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების განვითარების რამდენიმე რისკ-ფაქტორი, მათ შორის, დიდი დროის გატარება მზის ქვეშ, ადამიანის პაპილომაღვირუსის მე-16, 18 და 31-ე ტიპები და კანის გენეტიკური პათოლოგიები, როგორებიცაა ალბინიზმი, პიგმენტური ქსეროდერმა და ვერუციფორმული ეპიდერმოლისპლაზია. თუმცა, ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკ ფაქტორია მზის სხივებისა და ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედება. ჩვეულებრივ ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ვითარდება მზის მიერ ადვილად მიდგომად კანის ნაწილებში, კერძოდ, ამ სიმსივნეების 55% ვითარდება თავისა და კისრის რეგიონში. გარდა ამისა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხშირად ვითარდება ხელის მტევნებსა და წინამხრებზე. თუმცა, ასევე შესაძლებელია, შემთხვევათა 13%-ში კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარება ქვედა კიდურებზე. იგი წარმოადგენს საკმაოდ ხშირ დაზიანებას და გვხვდება მოზრდილთა პოპულაციის დაახლოებით 40%-ში[2], [5].

აქტინური კერატოზი ითვლება კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ყველაზე ადრეულ მანიფესტაციად. აქტინური კერატოზის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომად ტრანსფორმაციისთვის მნიშვნელოვანია დისპლაზიის ხარისხი და P53-ის ექსპრესია. კვლევებმა აჩვენა, რომ P53 გენი მუტაციას განიცდის აქტინური კერატოზის შემთხვევების ნახევარში და კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის ნახევარზე მეტში, თუმცა, კავშირი აქტინური კერატოზის სისქესა და დისპლაზიის ხარისხს, ან P53 გენის ექსპრესიასთან არ არის კარგად გამოვლენილი. გარდა ამისა, შესწავლია T-კადჰერინების როლი აქტინური კერატოზის კანის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომად ტრანსფორმაციის პროცესში. აღმოჩნდა, რომ აქტინური კერატოზი, რომელიც ხასიათდება ეპიდერმისის ბაზალურ შრეში T-კადჰერინის ნაწილობრივი, ან ვრცელი რეგიონალური კარგვით, გარდაიქმენა კანის T-კადჰერინ ნეგატიურ ბრტყელუჯრედოვან კარცინომად. სავარაუდოა, რომ ცალკეულ ნიმუშებში T-კადჰერინის დანაკარგი მიუთითებს აქტინური კერატოზის აგრესიულ ბრტყელუჯრედოვან ტრანსფორმაციაზე[4], [6].

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის პათოგენეზისა და მოლეკულური მექანიზმების შესაწავლისას ჩატარებული კვლევით აღმოჩნდა, რომ მხოლოდ სამი გენი (KRT16, PI3 and EGR3)

ექსრესირებს დიფერენცირებულად და მათგან EGR3 ხასიათდება ერთნაირი ექსპრესიით გამოსაკვლევია მასალის უმრავლესობაში. აღსანიშნავია, რომ EGR3 აღმოჩნდა ყველაზე დიფერენცირებულად ექსპრესირებული გენი კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში, შესაბამისად, აქვს პოტენციალი, დადებითი როლი შეასრულოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის პროცესში[7].

კლინიკური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ იმ ინდივიდებში, რომლებშიც ვითარდება კანის ბაზალური კარცინომა, ასევე აღინიშნება ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის ახალი უბნის განვითარების მაღალი რისკი. გარდა ამისა, იმატებს კანის სხვა სიმსივნეების განვითარების რისკიც, მათ შორის მელანომისა და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის. ბოლო 20 წლის განმავლობაში ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების რისკი გაიზარდა 35% და 133%-ით შესაბამისად.[8], [9]

ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომები ხშირად კლასიფიცირდება როგორც აგრესიული და არააგრესიული. ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მიკრონოდულური, ინფილტრაციული და სკლეროდერმიფორმული ჰისტოლოგიური ქვეტიპები ითვლება შედარებით უფრო აგრესიულად, ზედაპირულ და ნოდულურ ქვეტიპებთან შედარებით. რაც შეეხება ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებს, არჩევენ მრავალ ჰისტოლოგიურ ტიპს, თუმცა შესაძლებელია მათი ორ ძირითად ქვეტიპად დაყოფა, როგორცაა კერატინიზებული და არაკერატინიზებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომები. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ არაკერატინიზებული ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომები ხასიათდებიან ადამიანის პაპილომავირუსთან მკვეთრი ასოციაციით. გარდა ამისა, არსებობს მოსაზრება, რომ ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების დროს კერატინიზაცია ასოცირდება გაზრდილ სიკვდილიანობასთან [7], [9].

კანის ბიოფსიების გამოკვლევისას ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ხასიათდება მნიშვნელოვანი ბტყელუჯრედოვანი ატიპიით, არანორმალური კერატინიზაციისა და ინვაზიური მახასიათებლებით. კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დიფერენციალური დიაგნოსტიკისას შესაძლოა დაშვებულ იქნა შეცდომა, რადგან იგი მიკროსკოპულად ემსგავსება ისეთ კეთილთვისებიან პათოლოგიებს, როგორცაა ფსევდოეპითელიური ჰიპერპლაზია, ინვერსიული ფოლიკულური კერატოზი, კერატოაკანტომა და ავთვისებიან პათოლოგიებს, როგორცაა კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, მელანომა, მეტასტაზური კარცინომა. დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების დროული შერჩევა, მჭიდრო კლინიკო-პათოლოგიური კორელაცია და შემდგომი, ღრმა ბიოფსიის მოთხოვნა რჩება ყველაზე სასარგებლო სტრატეგიად სწორი დიაგნოზის დასასმელად.

ვარაუდობენ, რომ კანის არამელანომური სიმსივნეების პროგრესიასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია. მეზენქიმური უჯრედების წარმოშობა, რომლებიც მონაწილეობენ ქსოვილის რეპარაციასა და პათოლოგიურ პროცესებში, განსაკუთრებით ქსოვილის ფიბროზში, სიმსივნის ინვაზიურობასა და მეტასტაზირების პროცესში, კარგად არ არის შესწავლილი. თუმცა, ახალი მტკიცებულებების მიხედვით, ეპითელიურ მეზენქიმური ტრანსფორმაცია წარმოადგენს ამ უჯრედების ძირითად წყაროს. ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, წარმოადგენს

რთულ ბიოლოგიურ პროცესს, რომლის დროსაც ეპითელური უჯრედები იძენენ მეზენქიმური უჯრედებისათვის სპეციფიკურ მახასიათებლებს, რაც გულისხმობს გაძლიერებულ მიგრაციულ შესაძლებლობებს, ინვაზიურობას, აპოპტოზის მიმართ გაზრდილ წინააღმდეგობა და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების გაზრდილ პროდუქციას. შესაბამისად, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს უჯრედები ხდება უფრო მეტად აგრესიული და გააჩნიათ მიმდებარე ქსოვილებში მიგრაციის უნარი. ეს პროცესი მოიცავს მრავალ საფეხურს, როგორებიცაა ტრანსკრიფციის ფაქტორების გააქტიურება, უჯრედის ზედაპირზე სპეციფიკური ცილების ექსპრესია, ციტოჩინინების ცილების რეორგანიზაცია და ექსპრესია, უჯრედგარე მატრიქსის დამშლელი ფერმენტების წარმოება და სპეციფიკური მიკრო-რნმ-ების ექსპრესიის ცვლილებები. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ნიშნები როგორც ინ ვიტრო ისე ინ ვივო არის: თითისტარისებური ფორმის უჯრედების წარმოქმნა, რომლებიც ემსგავსებიან ფიბრობლასტებს; მეზენქიმური მარკერების და ექსტრაცელულური მატრიქსის კომპონენტების ჭარბი ექსპრესია და სპეციფიკური ეპითელური ზედაპირული მარკერების და ციტოჩინინების კომპონენტების ექსპრესიის შემცირება. გარდა ამისა, ამ დროს ხდება სპეციფიკური ბირთვული ტრანსკრიპციის ფაქტორების ჭარბი ექსპრესიაც [10], [11].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია გვხვდება სამ ძირითად ბიოლოგიურ პარამეტრში, რომლებიც იწვევენ განსხვავებულ ფუნქციურ შედეგებს. მიუხედავად იმისა, რომ კონკრეტული სიგნალები, რომლებიც განასხვავებენ ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას სამპარამეტრში, ჯერ კიდერ არ არის შესწავლილი, ფუნქციური განსხვავება აშკარაა. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, რომელიც დაკავშირებულია იმპლანტაციასთან, ემბრიონის ფორმირებასა და ორგანოთა განვითარებასთან, ორგანიზებულია სხვადასხვა ტიპის უჯრედების ფორმირებისთვის, რომელთაც აქვთ საერთო მეზენქიმური ფენოტიპი. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია იყოფა სამ ძირითად კლასად. პირველი ტიპი არ იწვევს ფიბროზსა და ინვაზიურ ფენოტიპს ცირკულაციის მეშვეობით სისტემური გავრცელებით. ამ ტიპის შემთხვევაში წარმოიქმნება მეზენქიმური უჯრედები, რომელთაც აქვთ პოტენციალი შემდგომი ტრანსფორმაციით წარმოქმნან მეორეული ეპითელი. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, რომელიც დაკავშირებულია ჭრილობის შეხორცებასთან, ქსოვილების რეგენერაციასა და ფიბროზთან, მიეკუთვნება მეორე ტიპს. ამ ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია იწყება, როგორც ქსოვილის რეპარაციასთან დაკავშირებული მოვლენა და ჩვეულებრივ წარმოქმნის ფიბრობლასტებსა და სხვა მონათესავე უჯრედებს ტრავმისა და ანთებითი დაზიანების შემდგომ ქსოვილის რეკონსტრუქციის მიზნით. ქსოვილის ფიბროზის ფონზე, მეორე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია რეაგირებს მიმდინარე ანთებით პროცესზე, რასაც შესაძლოა მოყვეს ორგანოს დესტრუქცია. მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია ხდება ნეოპლაზიურ უჯრედებში, რომელთაც განიცადეს გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებები, კონკრეტულად იმ გენებში, რომლებიც ხელს უწყობენ კლონურ ზრდასა და ლოკალიზებული სიმსივნეების განვითარებას. კარცინომის უჯრედები, რომლებიც განიცდიან მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას, არიან მეტად

ინვაზიურები და აქვთ მეტასტაზირების უნარი, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს სიმსივნის პროგრესირების სიცოცხლისთვის საშიში გამოვლინებები. მნიშვნელოვანია, რომ სიმსივნის უჯრედები განიცდიან ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას სხვადასხვა ზომით, მაგალითად, უჯრედების ნაწილი ინარჩუნებს ეპითელურ მახასიათებლებს და იძენს მეზენქიმურს, ნაწილი კი სრულად ტრანსფორმირდება მეზენქიმურ უჯრედად. ჯერ კიდევ უცნობია, რა სპეციფიკური სიგნალები იწვევენ მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას[10]–[12].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს ხდება უჯრედების პოლარულობის და უჯრედ-უჯრედული ურთიერთქმედებების დაკარგვა, ამ პროცესის დროს აღინიშნება როგორც არხისებური ისე მკვრივი უჯრედ-უჯრედშორისი კავშირების შემცირება. კადჰერინებით გაშუალებული ადჰეზია წარმოადგენს დინამიკურ პროცესს, რომელიც რეგულირდება რამოდენიმე სასიგნალო გზით. გარდა ამისა არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომ კადჰერინები წარმოადგენენ არამარტო სამიზნეებს იმ სასიგნალო გზებისათვის რომლებიც არეგულირებენ უჯრედშორის ადჰეზიას, არამედ ისინი ასევე წარმოადგენენ სასიგნალო მოლეკულებს, რომლებიც არეგულირებენ ძირითად უჯრედულ ფუნქციებს, როგორებიცაა მიგრაცია, პროლიფერაცია, აპოპტოზი და უჯრედების დიფერენციაცია. ნაჩვენებია, რომ ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს აღინიშნება კადჰერინების დაკარგვა (22). რაც ასევე ხელს უწყობს ბაზალური მემბრანის მთლიანობის დარღვევას. უფრო მეტიც, ასევე ვარაუდობენ, რომ ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს ხდება ციტოჩონჩხის ფილამენტების განაწილების შეცვლა, კერძოდ ეპითელური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი ციტოკერატინის ფილამენტები, ჩანაცვლდება მეზენქიმური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი ვიმენტინის ფილამენტებით[10], [13].

ასეთ დროს გამოცალკევებული უჯრედები შესაძლებელია მოხვდნენ ლიმფურ და სისხლძარღვებში და გამოიწვიონ შორეული მეტასტაზების განვითარება. ვარაუდობენ, რომ ამ ფენომენს განსაკუთრებულად უწყობს ხელს E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება. შესაბამისად, ეს ცილა ითვლება ძირითად ეპითელურ მარკერად, რომელსაც გააჩნია სიმსივნის სუპრესორული ფუნქცია და ინვაზიის და მეტასტაზირების ინჰიბირების უნარი. ამ მოსაზრებას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ სხვადასხვა სიმსივნეებში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს E-კადჰერინის გენის ტრანსკრიპციის შემცირება. სხვა ეპითელური მარკერები, როგორებიცაა ციტოკერატინები ასევე იკარგება ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში, მაშინ როდესაც რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ იმატებს ვიმენტინის ექსპრესია, რომელიც წარმოადგენს მეზენქიმურ მარკერს[13], [14].

ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესი კანის სიმსივნეებში კონტროლდება სხვადასხვა ტრანსკრიპციის ფაქტორებით, რომლებიც ექსპრესირებს არამარტო სიმსივნურ უჯრედებზე, არამედ სიმსივნის მიკროგარემოშიც. სიმსივნის მიკროგარემო, რომელიც შედგება სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგებისგან, ფიბრობლასტებისგან, ლიმფოციტებისა და სხვა მრავალი იმუნური უჯრედისგან, ასევე ნაჩვენებია რომ მონაწილეობს სიმსივნეების პროგრესიასა და დისემინაციაში[11], [13], [15].

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის პროგრესიის პროცესში, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის როლი ბოლომდე ნათელი არაა. რამოდენიმე კვლევით ნაჩვენებია, რომ კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის უჯრედებში აღინიშნება E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება, შედარებით მის წინამორბედ დაზიანებებთან და კანის ნორმალურ ქსოვილთან. მემბრანული E-კადჰერინი დაკავშირებულია β -კატენინთან, რომელის გამოთავისუფლებაც ხდება E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირებისას. შემდეგ ხდება ბეტა-კატენინის ბირთვში რელოკალიზაცია და მის მიერ ისეთი გენების გააქტიურება, რომლებიც ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციასა და ინვაზიურ ზრდას. გარდა ამისა, ზოგიერთი კვლევები ასევე უჩვენებს, რომ E-კადჰერინის მემბრანული ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხთან. კერძოდ მაღალდიფერენცირებულ სიმსივნეებში აღინიშნება მისი ექსპრესია, ხოლო კანის დაბალდიფერენცირებულ ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებში კი E-კადჰერინის ექსპრესია შემცირებულია. სამაგიეროდ, დაბალდიფერენცირებულ სიმსივნეებში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს E-კადჰერინის ციტოპლაზმური ექსპრესია. ამ მოლექულის ასეთი ტრანსლოკაცია სავარაუდოდ მიუთითებს მისი ფუნქციის დაკარგვაზე [16], [17].

ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაცია ასევე წარმოადგენს ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის პროგრესიისა და მეტასტაზირების სავარაუდო გამომწვევ მიზეზს. რამოდენიმე კვლევით, ნაჩვენებია E-კადჰერინის დაკარგვა მეტასტაზურ ბაზალურუჯრედოვან კარცინომაში.

კანის არამელანომური სიმსივნეების პროგრესიისა და მკურნალობისადმი დაქვემდებარების განმსაზღვრელ ერთ-ერთ ფაქტორს ასევე შესაძლებელია წარმოადგენდეს ამ სიმსივნეების შიდა ჰეტეროგენულობა. არჩევნ სიმსივნის ჰეტეროგენულობის რამოდენიმე დონეს, რომელიც მოიცავს ჰეტეროგენულობას ქსოვილის, უჯრედის და მოლექულურ დონეზე. კანის სიმსივნეების მოლექულური ჰეტეროგენულობა ვლინდება მათი ფენოტიპური მახასიათებლების ცვლილებაში. თუმცა, ეს საკითხი კანის არამელანომურ სიმსივნეებში ჯერ-ჯერობით კარგად შესწავლილი არაა.

კანში კერატინოპოეზი ემყარება ღეროვან უჯრედებს, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან ქსოვილის ხანგრძლივ შენარჩუნებაზე მათი თვითგანახლების პოტენციალის მეშვეობით. კანი არის რადიოაქტიური ქსოვილი, სადაც ვითარდება ყველა სახის რადიაციული დაზიანება და პათოლოგია, მათ შორის ადრეული რეაქციები, როგორცაა დისპლაზია და ეპიდერმისის გაშიშვლება და მოგვიანებითი რეაქციები, როგორცაა ფიბროზი დერმაში და აკანტოზი ეპიდერმისში. ასევე არსებობს ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების რისკი, რომელიც წარმოიქმნება ეპიდერმული კერატინოციტებიდან, განსაკუთრებით PTCH1 ან TP53 გენებში ონკოგენური მუტაციის შემდეგ.

არსებობს კვლევები კანის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომაში სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების რამდენიმე განსხვავებული პოპულაციის თანარსებობის შესახებ. ამ პოპულაციების მიერ სიმსივნის ინიცირებისა და მეტასტაზირების პოტენციალი, შესაძლოა, განსხვავდებოდეს ერთმანეთისგან. ამიტომაც, ღეროვანი უჯრედების ბიოლოგიის გაგება მნიშვნელოვანია მიზნობრივი თერაპიის შერჩევითი ცუდი პროგნოზის მქონე

პაციენტებში. როგორც ცნობილია, ნორმალური ღეროვანი უჯრედები პასუხისმგებლები არიან ქსოვილია რეგენერაციასა და შენარჩუნებაზე და აქვთ უნიკალური განმსაზღვრელი მახასიათებლები, როგორცაა თვითგანახლების უნარი, ნელი უჯრედული ციკლი, დაბალი პროლიფერაციული აქტივობა, შვილელ უჯრედებთან შედარებით სიცოცხლის მეტი ხანგრძლივობა. ნორმალური ღეროვანი უჯრედები არადიფერენცირებულია, თუმცა, შეუძლიათ წარმოქმნან უჯრედების ერთი, ან რამდენიმე თაობა (მულტიპოტენცია, პლურიპოტენცია). ეპიდერმული ღეროვანი უჯრედები განლაგებულია თმის ფოლიკულების ბოლქვში, ინტერფოლიკულური ეპიდერმისის ბაზალურ შრესა და ცხიმოვანი ჯირკვლის ფუძეში და ჩვეულებრივ, წარმოქმნიან თმის ფოლიკულებს, თუმცა, ასევე შეუძლიათ ეპიდერმისისა და ცხიმოვანი ჯირკვლების რეგენერაცია კანის დაზიანების საპასუხოდ. რაც შეეხება, სიმსივნის ღეროვან უჯრედებს, ისინი განისაზღვრება ერთი ძირითადი კრიტერიუმით: სიმსივნის ინიცირების უნარი. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები წარმოქმნება ნორმალური ღეროვანი უჯრედებისგან, ან არადეროვანი უჯრედებისგან, რომელთაც გააჩნიათ რეგენერაციის უნარი. ჩვეულებრივი ღეროვანი უჯრედებისგან განსახვავებით, სიმსივნის ინიციატორი უჯრედები, შესაძლოა, არ იყოს მულტიპოტენტური და ისინი წარმოქმნიან ერთგვაროვან სიმსივნეებს, როგორცაა კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, ფოლიკულური სიმსივნის სხვადასხვა ტიპები, ან ცხიმოვანი ჯირკვლის სიმსივნეები.

სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები შეიძლება დაიყოს უჯრედის ზედაპირული მარკერების მიხედვით. CD133 მარკერი, რომელიც სპეციფიკურია ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედებისთვის, იყო პირველი, რომელიც გამოყენებულ იქნა სიმსივნის ინიციატორი უჯრედების განსაზღვრისთვის კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში. გარდა ამისა, გამოიყენება CD200, CD44 მარკერები. უჯრედის ზედაპირული მარკერების გარდა, კანის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებში სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები შესაძლოა დაიყოს, ალდეჰიდდეჰიდროგენაზისა და ABC ტრანსპორტერის აქტივობის საფუძველზე [13], [18].

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, დადასტურებულია, რომ ბაზალუჯრედოვანი კარცინომის განვითარებას საფუძვლად უდევს Hedgehog სასიგნალო გზის აქტივაცია (29). ამრიგად, სიმსივნის განვითარების ხელშემწყობი ამ სასიგნალო გზის აღმოჩენამ, ხელი შეუწყო არა მხოლოდ, კანის ბაზალუჯრედოვანი კარცინომის პათოგენეზის გაგებას, არამედ ხელი შეუწყო სრულიად ახალი თერაპიული მიდგომის შემუშავებას. რამდენიმე პოტენციურ მუტაციაზე ზემოქმედებით, HH ინჰიბიტორმა, როგორცაა GDC-0449 უკვე მიაღწია პირველ პერსპექტიულ შედეგს კანის მეტასტაზური, ან ადგილობრივად განვითარებული ბაზალუჯრედოვანი კარცინომი მკურნალობაში.

კანის ბაზალუჯრედოვანი კარცინომის ქირურგიული გზით მკურნალობის შემდეგ ჰისტოპათოლოგიურად სიმსივნეზე პოზიტიური რეზექციის კიდებები, საკამათო საკითხია შემდგომი თერაპიის შერჩევის თვალსაზრისით. ზოგიერთი ავტორის აზრით, მკურნალობის ოპტიმალური ვარიანტია დაუყოვნებელი ხელახალი ქირურგიული ჩარევა, სხვა ავტორები კი უპირატესობას ანიჭებენ პერიოდულ დაკვირვებას. სხვადასხვა ლიტერატურის მიხედვით, რეციდივის რისკები მერყეობს 10%-დან 67%-მდე. ჩატარდა რეტროსპექტიული კვლევა (Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná) რეციდივის რისკის შესაფასებლად. გამოკვლეული

იყო კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის 402 ნიმუში. შეფასებულ იქნა ყველა შემთხვევის კლინიკური მახასიათებლები, როგორებიცაა სქესი, ასაკი, სიმსივნის ზომა, ლოკალიზაცია, დაწყულეობა, ჰისტოლოგიური ტიპი, რათა გამოვლენილიყო მათი კავშირი რეციდივის სიხშირესთან. ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ რეზექციის კიდეების სიმსივნე-პოზიტიურობა აღმოჩენილ იქნა გამოსაკვლევი შემთხვევების 12,18%-ში, საიდანაც დაფიქსირდა რეციდივის ხუთი შემთხვევა. სიმსივნის ხელახალი ამოკვეთის შემთხვევაში კი რეციდივი გამოვლინდა სამ გამოსაკვლევ ნიმუშში. სიმსივნის ზომა, ადგილი, ჰისტოლოგიური ტიპი სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის განვითარება გარემოს, ფენოტიპური და გენეტიკური ფაქტორების ურთიერთქმედების შედეგია, თუმცა, მისი ბიოლოგია და სისტემურ მკურნალობაზე რეზისტენტობის მექანიზმი არ არის საკმარისად შესწავლილი. ამ დრომდე, კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობა ეყრდნობოდა დაზიანებული უბნის ქირურგიულ ამოკვეთას, თუმცა, მისი პროგრესირების პათოგენეზის გაგებამ საფუძველი ჩაუყარა მოლეკულურ სისტემაზე მოქმედი მკურნალობის მეთოდის შემუშავებას. აღმოჩნდა, რომ იმუნური სისტემის გააქტიურება, ან მოდულაცია აჩვენებს კარგ და სტაბილურ კლინიკურ გამოსავალს. დღესდღეობით FDA-ის მიერ დამტკიცებულია სამი ძირითადი იმუნომოდულატორი კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობისთვის. ესენია: იმიქვიმოდი, სონიდეგიბი და ვისმოდეგიბი. რამდენიმე სხვა მედიკამენტის მოქმედების ეფექტურობა ამჟამად შესწავლის საგანია. მოსალოდნელია, რომ მომავალში იმუნოთერაპია მკვეთრად შეცვლის კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მკურნალობის სტანდარტს.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2020.," *CA Cancer J Clin*, vol. 70, no. 1, pp. 7–30, 2020, doi: 10.3322/caac.21590.
- [2] D. Didona, G. Paolino, U. Bottoni, and C. Cantisani, "Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview.," *Biomedicines*, vol. 6, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.3390/biomedicines6010006.
- [3] L. L. Griffin, A. Faisal, R. Ali, and J. T. Lear, "CMJv16n1-Griffin.indd," 2016.
- [4] A. Combalia and C. Carrera, "Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment," *Dermatol Pract Concept*, p. e2020066, Jun. 2020, doi: 10.5826/dpc.1003a66.
- [5] H. Rönisch and A. Bauer, "The Preventive Value of Sun Protection," 2021, pp. 316–328. doi: 10.1159/000517641.
- [6] S. I. Goolamali, "Non-melanoma Skin Cancer in HIV Infection: the Role of Human Papillomavirus (HPV), Individual Immunogenotype (HLA 'tissue type') and Merkel Cell Polyomavirus (MCV)," 2020.
- [7] M.-M. Chren, E. Linos, J. S. Torres, S. E. Stuart, R. Parvataneni, and W. J. Boscardin, "Tumor Recurrence 5 Years after Treatment of Cutaneous Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell

- Carcinoma,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 133, no. 5, pp. 1188–1196, May 2013, doi: 10.1038/jid.2012.403.
- [8] Q.-J. Wu *et al.*, “Shift work and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of epidemiological studies,” *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 653–662, Feb. 2022, doi: 10.5664/jcsm.9642.
- [9] M. Wen, H. Ren, S. Zhang, T. Li, J. Zhang, and P. Ren, “CT45A1 promotes the metastasis of osteosarcoma cells in vitro and in vivo through β -catenin,” *Cell Death Dis*, vol. 12, no. 7, p. 650, Jul. 2021, doi: 10.1038/s41419-021-03935-x.
- [10] A. Dongre *et al.*, “Direct and Indirect Regulators of Epithelial-Mesenchymal Transition-Mediated Immunosuppression in Breast Carcinomas,” *Cancer Discov*, vol. 11, no. 5, pp. 1286–1305, 2021, doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0603.
- [11] B. Wang, X. Li, L. Liu, and M. Wang, “ β -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer,” *Biol Res*, vol. 53, no. 1, p. 33, Aug. 2020, doi: 10.1186/s40659-020-00301-7.
- [12] S. Ramón y Cajal *et al.*, “Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities,” *Journal of Molecular Medicine*, vol. 98, no. 2. Springer, pp. 161–177, Feb. 01, 2020. doi: 10.1007/s00109-020-01874-2.
- [13] S. R. Georgescu *et al.*, “Tumour Microenvironment in Skin Carcinogenesis,” 2020, pp. 123–142. doi: 10.1007/978-3-030-36214-0_10.
- [14] “Melanoma and nonmelanoma skin cancer,” *Curr Opin Oncol*, vol. 3, no. 2, pp. 420–32, Apr. 1991, doi: 10.1097/00001622-199104000-00024.
- [15] M. L. Council, “Common Skin Cancers in Older Adults,” *Clin Geriatr Med*, vol. 29, no. 2, pp. 361–372, May 2013, doi: 10.1016/j.cger.2013.01.011.
- [16] V. Mittal, “Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis,” *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 13, pp. 395–412, Jan. 2018, doi: 10.1146/ANNUREV-PATHOL-020117-043854.
- [17] K. T. Yeung and J. Yang, “Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis,” *Mol Oncol*, vol. 11, no. 1, pp. 28–39, Jan. 2017, doi: 10.1002/1878-0261.12017.
- [18] S. Labiano, A. Palazon, and I. Melero, “Immune response regulation in the tumor microenvironment by hypoxia,” *Semin Oncol*, vol. 42, no. 3, pp. 378–386, Jun. 2015, doi: 10.1053/J.SEMINONCOL.2015.02.009.

Problematic issues in Molecular Characterization, Risk of Progression and Recurrence of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas of the Skin

G. Arveladze R. Beriashvili Sh. Kepuladze G. Burkadze

Tbilisi State Medical University

Abstract

Non-melanoma skin tumors are a fairly common. Squamous cell carcinoma of the skin is characterized by particularly high malignancy, which is due to a high ability to metastasize. However, it has also been shown that patients with basal cell carcinoma of the skin have an increased risk of developing squamous cell carcinoma. The molecular phenotype of these tumors, as well as markers of progression, are not well studied. There is also no clear opinion about the origin of these tumors, although it is assumed that both of them have a common progenitor cell, namely, basal cells of the skin appendages of basal cell carcinoma, and basal cells of the epidermis of squamous cell carcinoma. In the current literature, there are only sparse and conflicting data on molecular markers of non-melanoma skin tumors and the risk of their progression. In addition, the correlation between dermoscopic data and histopathological characteristics of nonmelanocytic skin tumors has not been studied. The molecular characteristics of non-melanoma skin tumors, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin need to be studied in detail, in particular the risk markers of progression and recurrence of these tumors. Correlation between dermoscopic and histopathological data can also reveal valuable information. Therefore, it is important to study the phenotypic characteristics of basal cells and use their molecular characteristics to assess the risk of recurrence and progression of the mentioned diseases.

Key words: *basal cell carcinoma; squamous cell carcinoma; molecular markers;*