

## ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესიის პრობლემური საკითხები ძუძუსა და საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში კრიტიკული მიმოხილვა

ქეთევან შენგელაია<sup>1</sup>, ირაკლი კობრეიძე<sup>2</sup>, ნინო თევზაძე<sup>3</sup>, შოთა კეპულაძე<sup>4</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>5</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი; ონკოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; <sup>5</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

### აბსტრაქტი

ძუძუს კიბო ქალებში მსოფლიო მასშტაბით ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა ყოველწლიურად 2.2 მილიონზე მეტი ახალად დიაგნოსტირებული შემთხვევითა და 650'000-ზე მეტი ლეტალობით. სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბო წარმოადგენს ძუძუს კიბოს ყველა შემთხვევის 15-20%-ს და ხასიათდება აგრესიული ქცევით. ანდროგენული რეცეპტორი მიიჩნევა, როგორც შესაძლო ახალი ბიომარკერი და პოტენციური თერაპიული სამიზნე ძუძუს კიბოს მკურნალობაში. ანდროგენული რეცეპტორების ინჰიბიტორები შესაძლოა მივიჩნიოთ თერაპიულ საშუალებად ძუძუს კიბოს კონკრეტული ქვეტიპისათვის. ის განსაკუთრებით დიდ როლს თამაშობს სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს კარცინოგენეზში. თუმცა, მისი მენეჯმენტში აქტიური დანერგვის საკითხი ჯერ კიდევ საკამათოა. საკვერცხის კიბო ხშირ შემთხვევაში შორს წასულ სტადიაზე დიაგნოსტირებადი გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეა და აქვს სხვადასხვა უჯრედული წარმოშობა, ჰისტოლოგიური მახასიათებლები და თერაპიული პასუხი. ეპიდემიოლოგიური და ექსპერიმენტული მტკიცებულებებით სავარაუდოა ანდროგენების მონაწილეობა საკვერცხის სიმსივნეების განვითარებაში. თუმცა, ანდროგენის რეცეპტორის გავლენა საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების მქონე პაციენტების ჯერ კიდევ აქტიური შესწავლის საგანია. გარკვეულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენის რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია გადარჩენის კარგ მაჩვენებელთან. ასევე არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც, რაიმე მნიშვნელოვანი კავშირი სტეროიდების რეცეპტორების ექსპრესიასა და საერთო გადარჩენის მაჩვენებელთან არ გამოვლენილა.

საკვანძო სიტყვები: ანდროგენული რეცეპტორები; ძუძუს კიბო; საკვერცხის კიბო;

**ძუძუს კიბო** ქალებში ყველაზე გავრცელებული კიბოა ყოველწლიურად 2.2 მილიონზე მეტი სავარაუდო ახალი შემთხვევით და 650000-ზე მეტი სიკვდილით მსოფლიო მასშტაბით(1). 2021 წელს საქართველოში რეგისტრირებულია ძუძუს კიბოს 1640 ახალი შემთხვევა, რაც ქალებში რეგისტრირებული სიმსივნის ყველა ახალი შემთხვევის 29,7%-ს შეადგენს და სიხშირით პირველ ადგილზეა(2).

ძუძუს კიბო ჰეტეროგენული დაავადებაა მრავალი სხვადასხვა ქვეტიპითა და მოლეკულური მახასიათებლით. აღნიშნული ქვეტიპები ხასიათდებიან ისეთი ბიომარკერების ექსპრესიით, როგორებიცაა ესტროგენის რეცეპტორი (Estrogen Receptor - ER), პროგესტერონის რეცეპტორი (Progesterone Receptor - PgR) და ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2 (Human epidermal growth factor receptor 2 - HER2). მოლეკულური კლასიფიკაცია მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ ზოგადი პროგნოზისათვის, არამედ თერაპიაზე პასუხის წინასწარ განსაზღვრასა და მკურნალობის სტრატეგიების შემუშავებისათვის(3). ძუძუს კიბოს მკურნალობის გასაუმჯობესებლად აუცილებელია ამ დაავადების ახალი და ალტერნატიული თერაპიული სამიზნეების გამოვლენა, განსაკუთრებით სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს (Triple-negative breast cancer - TNBC) შემთხვევაში, სადაც სისტემური ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპია რჩება პირველი რიგის მკურნალობად. მიუხედავად იმისა, რომ ბოლოდროინდელი მტკიცებულებებით დადგინდა იმუნოთერაპიის როლი მეტასტაზურ სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს შემთხვევაში, ეს უპირატესობა, როგორც ჩანს, შემოიფარგლება მხოლოდ დადებითი PD-L1 სტატუსის მქონე პაციენტებით(4,5).

**ანდროგენული რეცეპტორი (AR)** მიიჩნევა, როგორც შესაძლო ახალი ბიომარკერი და პოტენციური თერაპიული სამიზნე ძუძუს კიბოს მკურნალობაში. ნაჩვენებია, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ჩართულია ძუძუს კიბოს განვითარების ყველა სტადიაზე და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით (IHC) ვლინდება სიმსივნეთა 30-80%-ში, ქვეტიპის შესაბამისად. ბოლო მონაცემებით ვარაუდობენ, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ასოცირდება სხივური თერაპიისადმი (RT) რეზისტენტობასთან. მიუხედავად იმისა, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ჩართულია ძუძუს კიბოს განვითარების ყველა სტადიაში (6), მისი ფუნქცია, როგორც ჩანს, განსხვავდება ძუძუს კიბოს ქვეტიპების მიხედვით. ანდროგენული რეცეპტორები განიხილება, როგორც პოტენციური თერაპიული სამიზნე ძუძუს კიბოსთვის და პროსტატის კიბოს სამკურნალოდ დამტკიცებული ანდროგენული რეცეპტორების ინჰიბიტორები შესაძლოა მივიჩნიოთ თერაპიულ საშუალებად ძუძუს კიბოს კონკრეტული ქვეტიპისათვის.

სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბო (TNBC) წარმოადგენს ძუძუს კიბოს ყველა შემთხვევის (BC) 15-20%-ს და ხასიათდება აგრესიული ქცევით. ბოლო მონაცემებით ვარაუდობენ, რომ სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბო აერთიანებს სხვადასხვა ქვეტიპებს როგორიცაა ბაზალური 1 და 2, მეზენქიმური და ლუმინალური ანდროგენული რეცეპტორები (LAR). ლუმინალურ ანდროგენულ რეცეპტორულ ქვეტიპს ახასიათებს ანდროგენული რეცეპტორის (AR) ექსპრესია და შესაბამისი ეფექტები. სასიგნალო გზებზე ანდროგენული რეცეპტორების ზემოქმედების

მიუხედავად, მათი როლი ბიოლოგიურ და კლინიკურ ასპექტში ჯერ კიდევ საკამათოა. ლუმინალური ანდროგენული რეცეპტორული (LAR) ქვეტიპი ასოცირდება უკეთეს პროგნოზთან, ქიმიოთერაპიის მიმართ ნაკლებ მგრძობილობასთან და ნეოადიუვანტური მკურნალობის შემდეგ ნაკლებად გამოხატულ სრულ პათოლოგიურ პასუხთან. კლინიკური მტკიცებულებები მიუთითებს ანტიანდროგენული პრეპარატების თერაპიულ როლზე, რომლებიც გვთავაზობს ქიმიოთერაპიის პოტენციურ ალტერნატივას ქიმიოთერაპიის ტენტული პაციენტებისთვის და შესაბამისად, შეიძლება შეცვალოს მკურნალობის არსებულ სტრატეგიები.(7,8)

ანდროგენული რეცეპტორი (AR) არის სტეროიდული ჰორმონული რეცეპტორი, რომელიც მიეკუთვნება ბირთვული რეცეპტორების ოჯახს ესტროგენულ (ER), გლუკოკორტიკოიდულ, პროგესტერონულ (PR) და მინერალკორტიკოიდულ რეცეპტორებთან ერთად. ის იკავშირებს ტრანსკრიფციის ფაქტორს, რომელიც აკონტროლებს სპეციფიკურ გენებს, რომლებიც, თავის მხრივ, ჩართულნი არიან სხვადასხვა, ზოგჯერ ერთმანეთის საწინააღმდეგოდ მიმართულ უჯრედულ პროცესებში: შეუძლია გაააქტიუროს ან დათრგუნოს როგორც უჯრედების პროლიფერაცია, ასევე აპოპტოზი, რაც დამოკიდებულია გააქტიურებულ სასიგნალო გზებზე. (9) როგორც ჩანს, ანდროგენული რეცეპტორები დიდ როლს თამაშობს სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს კარცინოგენეზში. თუმცა, მისი გავლენა პროგნოზზე ჯერ კიდევ საკამათოა.

სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს მქონე ქალებს რეციდივის პიკური რისკი 1-დან 3 წლამდე პერიოდში აქვთ, სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებელი კი პირველი 5 წლის განმავლობაში, განსხვავებით ძუძუს კიბოს სხვა ქვეტიპებისაგან. მიუხედავად იმისა, რომ მეტასტაზური სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს უმეტესობა თავდაპირველად პასუხობს ციტოტოქსიურ ქიმიოთერაპიას, პაციენტთა უმრავლესობას მკურნალობის შემდეგ აღინიშნება რეციდივი (10) . კვლევებით ვარაუდობენ, რომ რეციდივი შეიძლება გამოიწვიონ ღეროვანი უჯრედების მსგავსი თვისებების მქონე ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტულმა კიბოს უჯრედებმა. ამრიგად, თერაპიებმა, რომელთა სამიზნესაც სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების (CSC) მსგავსი პოპულაცია წარმოადგენს, ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში შეიძლება სიმსივნის რეციდივის პრევენცია მოახდინოს.

ანდროგენული რეცეპტორები (AR) სხვადასხვა რაოდენობით ექსპრესირებს სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს 50%-ში და კლინიკური კვლევების შედეგები, რომელთა ობიექტიც ანდროგენული რეცეპტორებია, იმედისმომცემია. თუმცა, ცოტა რამ არის ცნობილი სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოებში ანდროგენული რეცეპტორების ფუნქციისა და იმ მექანიზმების შესახებ, რომლითაც ანდროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტები აუმჯობესებენ სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს გამოსავალს. ესტროგენ პოზიტიური ძუძუს კიბოს შემთხვევაში პროგესტერონი და პროგესტერონის რეცეპტორები ხელს უწყობენ სიმსივნის გამომწვევი უჯრედების გავრცელებას, ხოლო ესტროგენისა და პროგესტერონის ზემოქმედებით იმატებს თავის ძუძუს ნორმალური ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა, მიუხედავად იმისა, რომ თავად ღეროვან უჯრედებს არ გააჩნიათ დიდი რაოდენობით ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორები. პროგესტერონის და ანდროგენული რეცეპტორები

მოქმედებენ ერთნაირ სასიგნალო გზებზე და არეგულირებენ მრავალ ერთსა და იმავე გენს. ანდროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტის ენზალუტამიდის (Enza) ყველაზე ნათელი ეფექტი სამმაგად-უარყოფითი ძუძუს კიბოს შემთხვევაში იყო მრავალი უჯრედული ხაზის ზრდის მკვეთრი შემცირება.

ნაჩვენებია, რომ სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს დროს, ER და PR-ის არარსებობის შემთხვევაში, ანდროგენული რეცეპტორები ხელს უწყობს სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მსგავსი პოპულაციის გავრცელებას. ანდროგენული რეცეპტორების, როგორც სამიზნის იდენტიფიკაციამ, რომელიც ზემოქმედებს სიმსივნის გამომწვევ უჯრედულ პოპულაციაზე, შეიძლება შეცვალოს კლინიკური მკურნალობის სტრატეგია. ანდროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტების სამიზნე შეიძლება არა მხოლოდ AR-პოზიტიური სიმსივნურ უჯრედები, არამედ ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტულ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების პოპულაცია გახდეს. კვლევებმა აჩვენა, რომ სამმაგად-უარყოფით ძუძუს კიბოს დროს ანდროგენული რეცეპტორების რაოდენობა იზრდება ანქორაჟ დამოუკიდებელ პირობებში და ანდროგენული რეცეპტორების ინჰიბირება ამცირებს სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მსგავს პოპულაციებს *in vitro* და სიმსივნის ინიცირებას *in vivo*.

არსებობს კონსენსუსი, რომ კიბო წარმოიქმნება კიბოს ღეროვანი უჯრედებიდან (Cancer Stem Cell - CSC), რომელსაც ასევე უწოდებენ სიმსივნის გამომწვევ უჯრედებს (TICs). სოლიდურ სიმსივნეებში სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები პირველად გამოვლინდა ადამიანის ძუძუს კიბოში. კვლევებით გამოავლინეს ALDH1+ უჯრედების პოპულაცია ადამიანის ძუძუს ნორმალურ და ავთვისებიან ეპითელიუმში. აჩვენეს, რომ ძუძუს კიბოდან მიღებული უჯრედები ALDH1+ ჭარბი ექსპრესიით შეიძლება გაიზარდოს *in vivo* და ქსენოტრანსპლანტაცია მოხდეს ცხოველურ მოდელში. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ძირითადი მახასიათებლები მოიცავს თვითგანახლებას, სიმსივნის კლონურ ინიციაციას რეპოპულაციის პოტენციალით, ფენოტიპური პლასტიურობით და მეტასტაზებით. გარდა ამისა, *in vivo* და *in vitro* კვლევებმა აჩვენა, რომ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები თერაპიისადმი რეზისტენტულია. აქედან გამომდინარე, დაავადების რეციდივები გამოწვეულია სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების პოპულაციის ერადიკაციის დეფექტით. თუმცა, სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ფენოტიპების (CD44+/CD24- და ALDH1+) კლინიკური მნიშვნელობა ძუძუს კიბოს დროს საჭიროებს შემდგომ გამოკვლევებს.

**საკვერცხის კიბო**, რომელიც მოიცავს სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპს და წარმოადგენს გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ტიპს. 2020 წელს მსოფლიოში 313,959 ახალი შემთხვევა და 207,252 სიკვდილი დაფიქსირდა(1). 2021 წლის მონაცემებით საქართველოში საკვერცხის კიბოს 274 შემთხვევა დაფიქსირდა, რაც ქალებში სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 5%-ს წარმოადგენს და გავრცელების მიხედვით რიგით მეშვიდე ადგილზეა.(2)

საკვერცხის კიბო (OVCA) ხშირ შემთხვევაში შორს წასულ სტადიაზე დიაგნოსტირებადი გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეა და აქვს სხვადასხვა უჯრედული წარმოშობა, ჰისტოლოგიური მახასიათებლები და თერაპიული პასუხი. მიუხედავად იმისა, რომ

საკვერცხის კიბოს შემთხვევები მოიცავს სიმსივნეების ყველა შემთხვევის მხოლოდ 3%-ს, მას აქვს უკიდურესად მაღალი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი, რაც წარმოადგენს ქალთა პოპულაციაში კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილის მეხუთე მთავარ მიზეზს.(11,12) ითვლება, რომ რამდენიმე ეპიდემიოლოგიური ფაქტორი ხელს უწყობს საკვერცხის სიმსივნის განვითარებას, მათ შორის მემკვიდრეობითი ფაქტორები, როგორცაა ოჯახური ისტორია, ძუძუს კიბოსთან დაკავშირებულ გენებში BRCA1 და BRCA2 მუტაციების არსებობა და ასაკი; ესტროგენული ზემოქმედება, როგორცაა ადრეული მენარქე და მენოპაუზა 52 წლის შემდეგ; გარემოს რისკ-ფაქტორები; ცხოვრების სტილი, როგორცაა პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების ზემოქმედება (PAH), თამბაქო და სიმსუქნე.

საკვერცხის სიმსივნეები იყოფა სხვადასხვა ჰისტოპათოლოგიურ ქვეტიპებად, მათ შორის ეპითელიურ, ჩანასახოვან უჯრედულ და სტრომულ სიმსივნეებად. საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეების თითქმის 90% ეპითელიურია, რომელიც წარმოიქმნება საკვერცხის ზედაპირის ეპითელიუმისგან. თუმცა, ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, ფალოპის მილების ფიმბრიები განიხილებოდა ავთვისებიანი სიმსივნეების, განსაკუთრებით საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის (High-grade Serous Ovarian Cancer - HGSOC) წარმოშობის სავარაუდო ადგილად. აღსანიშნავია, რომ საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი, რომელიც ავლენს მეზენქიმურის მსგავს თვისებებს, მიუღერის სადინრის ეპითელიუმთან მორფოლოგიური, ფუნქციური და ანტიგენური მსგავსებიდან გამომდინარე, საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეები (Epithelial Ovarian Cancer - EOC) იყოფა ხუთ ძირითად ქვეტიპად, რომლებიც ჰისტოლოგიურად განისაზღვრება შემდეგნაირად: მუცინური (3%), ნათელუჯრედოვანი (10%), ენდომეტროიდული (10%), დაბალი ხარისხის სეროზული (Low-grade Serous Ovarian Cancer - LGSOC; <5%) და მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომები (70%).(13–15) საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის განვითარების ადგილს წარმოადგენს ფალოპის მილის ფიმბრიული ბოლო და მისი მახასიათებლები მოიცავს საერთო TP53 მუტაციებს და აბერაციებს გენებში, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედული ციკლის კონტროლში [მაგ., ნეიროფიბრომინი 1 (NF1), რეტინობლასტომა 1 (RB1) და ციკლინ E1 (CCNE1)], ან დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე გენების ინაქტივაციას (მაგ. BRCA1 და BRCA2).(16) საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა შეიძლება იყოს ჩართული MAPK გზის გააქტიურებაში NRAS, KRAS ან BRAF მუტაციების მეშვეობით და ასოცირდება ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების ჭარბ ექსპრესიასთან. საკვერცხის ენდომეტროიდული და ნათელუჯრედოვანი კარცინომები შეიძლება ასოცირებული იყოს ენდომეტრიოზთან, მაშინ როდესაც ზოგიერთი გარემო ფაქტორი (მაგ., მოწევა) შესამჩნევად ზრდის საკვერცხის მუცინური კარცინომის (17) განვითარების რისკს. გარდა ამისა, საკვერცხის კიბოს პათოგენეზი ასევე ასოცირდება AT-ით მდიდარი დომენის 1A (ARID1A), ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-ბისფოსფატ 3-კინაზას კატალიზური ქვედანაყოფის ალფა (PIK3CA) და ფოსფატაზას და ტენსინის ჰომოლოგიური (PTEN) გენების მუტაციებთან.(18) საკვერცხის ჩანასახოვანუჯრედული სიმსივნეები ვითარდება ემბრიონული გონადების პრიმორდიული ჩანასახოვანი უჯრედებიდან და ყველაზე გავრცელებული ჩანასახოვანი უჯრედების ავთვისებიანი სიმსივნეებია ყვითრის პარკის სიმსივნე, ტერატომა და დისგერმინომა.

სტრომული ახალწარმონაქმნები შეიძლება წარმოიშვას სასქესო ჭიმისა და გონადური სტრომის უჯრედების ფართო სპექტრიდან. გრანულოზურ უჯრედული სიმსივნეები (Granulosa Cell Tumors - GCTs) ყველაზე გავრცელებულია ამ ჯგუფში და შეადგენს საკვერცხის კიბოს ყველა შემთხვევის დაახლოებით 5%-ს.

ნაჩვენებია, რომ ანდროგენული რეცეპტორები ექსპრესირებს უჯრედების მრავალ ტიპში და დადგინდა, რომ ანდროგენ/ანდროგენული რეცეპტორის სიგნალი ხელს უწყობს სიმსივნის წარმოქმნას და მეტასტაზირებას საკვერცხის სიმსივნეებში. მტკიცებულებებით დასტურდება ანდროგენული რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია საკვერცხის სიმსივნეებში. იმუნოჰისტოქიმიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესია გამოვლენილია საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების დაახლოებით 43,5-86%-ში. ნაჩვენებია, რომ ანდროგენული რეცეპტორები თამაშობს გადამწყვეტ როლს საკვერცხის კიბოს პროგრესირებაში და შესაძლოა წარმოადგენდეს პოტენციურ თერაპიულ სამიზნეს აღნიშნული სიმსივნის მკურნალობისთვის.

სავარაუდოა, რომ ანდროგენული რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს საკვერცხის კიბოს განვითარებაში. კერძოდ, ანდროგენული რეცეპტორების გააქტიურება დაკავშირებულია საკვერცხის კიბოს განვითარებისა და სიმსივნის პროგრესირების გაზრდილ რისკთან. თუმცა, ასევე გამოვლინდა ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებები. მიუხედავად იმისა, რომ საკვერცხის კიბოს ანდროგენული რეცეპტორების ფუნქციების ძირითადი მოლეკულური მექანიზმები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გასაგები, სასურველია გამოვლენილი იქნას ეფექტური ქიმიოპრევენციული და თერაპიული მიდგომები, ანდროგენული რეცეპტორების აქტივობის მოდულაციის გზით საკვერცხის კიბოს წინააღმდეგ (19).

კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენული რეცეპტორების დაკარგვამ თავების საკვერცხის გრანულოზურ უჯრედებში გამოიწვია მათი დიფერენცირებისა და ფოლიკულის ზრდა/მომწიფების დარღვევა. იმავდროულად, მტკიცებულებების მზარდი რაოდენობა მიუთითებს ანდროგენული რეცეპტორების და მასთან დაკავშირებული სიგნალების მონაწილეობაზე საკვერცხის კიბოს განვითარებასა და პროგრესირებაში.

საკვერცხის კიბოს განვითარებისა და პროგრესირების მარეგულირებელი ფაქტორები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გასაგები.(20,21) საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკი BRCA1 მუტაციის მქონე ქალებისთვის არის 20-40%, ხოლო 10-20% BRCA2 მუტაციის შემთხვევაში. ზოგად პოპულაციაში ქალებში საკვერცხის კარცინომის განვითარების რისკი <2% შეადგენს. (22) საკვერცხის ენდოკრინული რეგულირება ძირითადად ეყრდნობა ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზის-საკვერცხის ღერძის ნეიროენდოკრინულ მოქმედებას. ექსპერიმენტული და კლინიკოპათოლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ ჰორმონული რეცეპტორები გამოხატულია საკვერცხის ნორმალურ ზედაპირულ ეპითელიუმში, ისევე როგორც საკვერცხის კიბოს უჯრედებში და შუალედურ რგოლს წარმოადგენენ სხვადასხვა ჰორმონების მასტიმულირებელი ან ინჰიბიტორული ეფექტის განხორციელებაში. გარდა ამისა, ჰორმონული თერაპიული აგენტები კლინიკურად იქნა შეფასებული მორეციდივე ან

რეფრაქტერული საკვერცხის სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში. ნაჩვენებია, რომ ჰორმონული რეცეპტორების ანალიზის გამოყენებით გამოვლინდა ER-ისა და PR-ის პროგნოზული როლი. სავარაუდოა, რომ იმ მექანიზმების უკეთ გაგებამ, რომლითაც ჰორმონები გავლენას ახდენენ საკვერცხის კიბოს უჯრედების განვითარებაზე, შეიძლება გააუმჯობესოს ჰორმონოთერაპიის ეფექტურობა ამ ტიპის კიბოს მქონე პაციენტებისთვის (23).

ეპიდემიოლოგიური და ექსპერიმენტული მტკიცებულებებით სავარაუდოა ანდროგენების მონაწილეობა საკვერცხის სიმსივნეების განვითარებაში. ნაჩვენებია, რომ მოციკულირე ანდროგენების დონე ასოცირდება საკვერცხის ენდომეტროიდული და მუცინური კარცინომის განვითარების რისკთან (24, 25). თუმცა, ანდროგენის რეცეპტორის გავლენა საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების მქონე პაციენტების გადარჩენის მაკვენებელზე ჯერ კიდევ დაუზუსტებელია. სხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანდროგენის რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია გადარჩენის კარგ მაჩვენებელთან. ასევე არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც, რაიმე მნიშვნელოვანი კავშირი სტეროიდების რეცეპტორების ექსპრესიასა და საერთო გადარჩენის მაჩვენებელთან არ გამოვლენილა.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
2. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი
3. Kolyvas EA, Caldas C, Kelly K, Ahmad SS. Androgen receptor function and targeted therapeutics across breast cancer subtypes. *Breast Cancer Research.* 2022 Nov 14;24(1):79.
4. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):44–59.
5. Kepuladze S, Kokhraidze I, Burkadze G. COMPARING CHANGES IN EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION MARKERS IN DIFFERENT TUMOR SITES OF BREAST CANCER WITH HER2-POSITIVE MOLECULAR SUBTYPE. *GEORGIAN SCIENTISTS.* 2023 May 16;
6. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):803–29.

7. Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jul;68:102–10.
8. Kepuladze S, Kokhraidze I, Burkadze G. Comparative analysis of phenotypic features in the primary tumor, tumour buds and metastatic lymph nodes within Luminal A and Luminal B molecular subtypes of invasive ductal carcinoma of the breast. *GEORGIAN SCIENTISTS*. 2022 Apr 11;
9. Gucalp A, Traina TA. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jul 30];40(2–4):141–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816190/>
10. Barton VN, Christenson JL, Gordon MA, Greene LI, Rogers TJ, Butterfield K, et al. Androgen Receptor Supports an Anchorage-Independent, Cancer Stem Cell-like Population in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res*. 2017 Jul 1;77(13):3455–66.
11. Varas-Godoy M, Rice G, Illanes SE. The Crosstalk between Ovarian Cancer Stem Cell Niche and the Tumor Microenvironment. *Stem Cells Int* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 30];2017. Available from: [/pmc/articles/PMC5551518/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3551518/)
12. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jul 30];68(4):284–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21456>
13. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Anglesio M, Wicklund K, Bentley R, Berchuck A, et al. Histotype classification of ovarian carcinoma: A comparison of approaches. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jul 30];151(1):53. Available from: [/pmc/articles/PMC6292681/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306292681/)
14. Duska LR, Kohn EC. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Jul 30];28(suppl\_8):viii8–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232468/>
15. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 30];293(4):695–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26894303/>
16. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* [Internet]. 2015 May 28 [cited 2023 Jul 30];521(7553):489–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017449/>
17. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 30];35(1):110–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049216/>



18. Hollis RL, Gourley C. Genetic and molecular changes in ovarian cancer. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jul 30];13(2):236–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27458531/>
19. Mizushima T, Miyamoto H. The Role of Androgen Receptor Signaling in Ovarian Cancer. *Cells*. 2019 Feb 19;8(2):176.
20. Yarmolinsky J, Relton CL, Lophatananon A, Muir K, Menon U, Gentry-Maharaj A, et al. Appraising the role of previously reported risk factors in epithelial ovarian cancer risk: A Mendelian randomization analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 30];16(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390370/>
21. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 30];26(1):55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731563/>
22. Liao Y, Tu C, Song X, Cai L. Case report: Analysis of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in a hereditary ovarian cancer family. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 30];37(6):1489. Available from: </pmc/articles/PMC7311593/>
23. Li H, Liu Y, Wang Y, Zhao X, Qi X. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncol Rep*. 2021 Aug 26;46(4):223.
24. Ose J, Poole EM, Schock H, Lehtinen M, Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Androgens Are Differentially Associated with Ovarian Cancer Subtypes in the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Cancer Res* [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2023 Jul 30];77(14):3951–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381542/>
25. Trabert B, Michels KA, Anderson GL, Brinton LA, Falk RT, Geczik AM, et al. Circulating androgens and postmenopausal ovarian cancer risk in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Int J Cancer* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2023 Jul 30];145(8):2051. Available from: </pmc/articles/PMC6660427/>

# Challenges of Androgen Receptor Expression in Epithelial Tumors of the Breast and Ovary

K. Shengelaia, I. Kokhreidze, N. Tevzadze, Sh.Kepuladze, G. Burkadze,

Tbilisi State Medical University

## Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide with more than 2.2 million newly diagnosed cases and more than 650,000 deaths annually. Triple-negative breast cancer accounts for 15-20% of all breast cancer cases and is characterized by aggressive behavior. Androgen receptor is considered as a possible new biomarker and potential therapeutic target in the treatment of breast cancer. Androgen receptor inhibitors may be considered a therapeutic option for specific subtypes of breast cancer. It plays a particularly important role in the carcinogenesis of triple-negative breast cancer. However, the issue of its active implementation in management is still controversial. Ovarian cancer is a gynecological malignancy diagnosed at an advanced stage in most cases and has different cellular origin, histological characteristics and therapeutic response. Epidemiological and experimental evidence suggests the involvement of androgens in the development of ovarian tumors. However, the influence of the androgen receptor in patients with epithelial ovarian tumors is still a subject of active study. Some studies have shown that androgen receptor overexpression is associated with good survival rates. There are also studies that show no significant association between steroid receptor expression and overall survival.

**Key words:** androgen receptors; Breast Cancer; ovarian cancer;