



მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში

კრიტიკული მიმოხილვა

ნინო იმერლიშვილი¹; ზაზა ბოხუა²; გიორგი ბურკაძე³; შოთა კეპულაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი გინეკოლოგი;

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიისა და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი; პათოლოგანატომი;

აბსტრაქტი

მელატონინი წარმოადგენს ცირკადული რითმების ჰორმონს, რომელსაც მრავალმხრივი ბიოლოგიური მოქმედება ახასიათებს, მათ შორის ანტიოქსიდანტური, ანტიპროლიფერაციული და იმუნომოდულაციური. ბოლო წლებში განსაკუთრებული ინტერესი უკავშირდება მის როლს ჰორმონ-დამოკიდებულ სიმსივნეებში, განსაკუთრებით საკვერცხის ეპითელურ კარცინომებში, სადაც მისი რეცეპტორული სისტემა (MT1, MT2) შესაძლოა ასრულებდეს მნიშვნელოვან ონკოსტატიკურ ფუნქციას.

მიმდინარე კრიტიკული მიმოხილვა აერთიანებს თანამედროვე ლიტერატურის ანალიზს მელატონინის ბიოლოგიური როლის, რეცეპტორული მექანიზმების, პროლიფერაციულ-აპოპტოზური ბალანსის, EMT-ის, ანგიოგენეზისა და ქიმიოთერაპიის რეგულაციის შესახებ. შეფასებულია კვლევების შედეგები, მათი შეზღუდვები და მეთოდოლოგიური ხარვეზები, რაც აჩვენებს საჭიროებას სამომავლო უფრო ღრმა, ინტეგრირებული კვლევებისთვის.

საკვანძო სიტყვები: მელატონინი, MT1/MT2 რეცეპტორები, საკვერცხის კიბო, აპოპტოზი, EMT, ER/PR, CD44, ბიომარკერები.

საკვერცხის ავთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეები მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე ლეტალური გინეკოლოგიური ონკოლოგიური პათოლოგიაა, რომლის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა დღესაც მნიშვნელოვან გამოწვევად რჩება. დაავადება ხშირად მიმდინარეობს უსიმპტომოდ და დიაგნოსტირდება გვიან სტადიაზე, რაც განაპირობებს სიკვდილიანობის მაღალ მაჩვენებელს. მსოფლიო სტატისტიკური მონაცემებით, საკვერცხის კიბო ქალთა სიმსივნით სიკვდილიანობის მეშვიდე მიზეზია და ყოველწლიურად იწვევს ასობით ათას სიკვდილის შემთხვევას.(1)

პათომორფოლოგიურად, საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეები ჰეტეროგენული ჯგუფია, რომელიც მოიცავს მრავალი ტიპის ეპითელურ, სტრომულ და მეზენქიმურ წარმონაქმნს. ეპითელური წარმოშობის სიმსივნეები შეადგენენ ყველა შემთხვევის დაახლოებით 90%-ს, მათ შორის ყველაზე გავრცელებულია სეროზული კარცინომები, რომლებიც შეადგენენ საერთო შემთხვევების 70%-მდე. საკვერცხის ეპითელური კარცინომები იყოფა დაბალი (Low-Grade) და მაღალი ხარისხის (High-Grade) ფორმებად, რაც ასახავს მათ მოლეკულურ განსხვავებებს, აგრესიულობასა და ქიმიოთერაპიისადმი მგრძნობელობას. მიუხედავად ქირურგიული და ქიმიოთერაპიული მიდგომების განვითარებისა, საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი უკანასკნელი სამი ათწლეულის განმავლობაში მნიშვნელოვნად არ გაუმჯობესებულა და კვლავაც შეადგენს დაახლოებით 47%-ს ხუთწლიანი პერიოდისათვის.(2)

მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა, საკვერცხის სიმსივნეების ეტიოპათოგენეზი ბოლომდე გარკვეული არ არის. ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ცირკადული რითმების დარღვევასა და მელატონინის ბიოლოგიური ფუნქციების შესწავლას, როგორც პოტენციურ ონკოსტატიკურ ფაქტორს. თანამედროვე ცხოვრების წესით გამოწვეული ცირკადული რითმის დარღვევა (ღამის ცვლებში მუშაობა, სინათლის ხელოვნური ზემოქმედება, ქრონიკული სტრესი) მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ენდოკრინულ და რეპროდუქციულ სისტემებზე. ამერიკის კიბოს საზოგადოების მონაცემებით, ღამის ცვლაში დასაქმებულ ქალებში საკვერცხის ინვაზიური და მოსაზღვრე სიმსივნეების განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად მაღალია.(3)

მელატონინი, ფიზიოლოგიური ჰორმონი, რომელსაც გამოყოფს ეპიფიზი, არეგულირებს ძილისა და ცირკადულ ციკლს, მაგრამ ამასთანავე მონაწილეობს უჯრედული ციკლის, აპოპტოზის, ანგიოგენეზისა და იმუნური რეაქციების რეგულაციაში. მისი ონკოსტატიკური მოქმედება ხორციელდება როგორც მემბრანული (MT1, MT2), ისე ბირთვული (ROR/RZR) რეცეპტორების მეშვეობით. რიგი ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევები მიუთითებს, რომ მელატონინი ახდენს სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვას, ზრდის აპოპტოზს

და ამცირებს მეტასტაზური პოტენციალის მაჩვენებლებს სხვადასხვა ორგანოს კარცინომებში, მათ შორის საკვერცხის კიბოშიც.(4)

მელატონინის რეცეპტორული სისტემის როლი საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების ბიოლოგიაში ნაკლებადაა შესწავლილი. მიუხედავად იმისა, რომ ცალკეულ კვლევებში აღწერილია მელატონინის პროლიფერაციულ-აპოპტოზური და ანტიანგიოგენური მოქმედება *in vitro* და *in vivo* მოდელებში, კლინიკურ მასალაზე დაფუძნებული იმუნოჰისტოქიმიური მტკიცებულებები მწირია. ასევე, მცირეა ინფორმაცია MT1/MT2 რეცეპტორების ექსპრესიის ხარისხსა და სიმსივნის ხარისხის, ჰორმონული სტატუსისა და ღეროვანი უჯრედულობის მაჩვენებლებს შორის კავშირებზე.(5)

მელატონინის ცირკადული რეგულაციის დარღვევა აღინიშნება მრავალი სიმსივნის განვითარებისას, მათ შორის ძუძუს, ენდომეტრიუმის და საკვერცხის კიბოებში. ეს ასოციაცია განსაკუთრებით საინტერესოა იმ ფონზე, რომ ჰორმონ-დამოკიდებული სიმსივნეების პათოგენეზში ენდოკრინული ბალანსის დარღვევა უკვე დადასტურებული ფაქტორია. ამდენად, მელატონინის რეცეპტორების შესწავლა საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში შეიძლება გახდეს მნიშვნელოვანი ნაბიჯი როგორც მოლეკულური დიაგნოსტიკის, ისე სამიზნე თერაპიის განვითარების მიმართულებით.

ამ კვლევის კრიტიკული მიმოხილვა მიზნად ისახავს არსებული ლიტერატურის შეფასებას მელატონინის როლის შესახებ საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში, რეცეპტორული მექანიზმების ანალიზს, მათ ურთიერთკავშირს პროლიფერაციულ-აპოპტოზურ და ჰორმონულ ფაქტორებთან, ასევე იმ ასპექტების გამოვლენას, რომლებიც დღემდე რჩება არასრულყოფილად შესწავლილი.(6)

მელატონინი (N-აცეტილ-5-მეთოქსიტრიპტამინი) წარმოადგენს ინდოლამინურ ნაერთს, რომელსაც ძირითადად გამოყოფს ეპიფიზი და რომლის სინთეზი დამოკიდებულია სინათლე-სიბნელის ცირკადულ ციკლზე. მიუხედავად იმისა, რომ მელატონინის არსებობა პირველად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში იქნა აღწერილი, შემდგომ დადგინდა მისი ექსტრაპინური წარმოშობაც, საკვერცხეებში, ენდომეტრიუმში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ძვლის ტვინში და იმუნურ უჯრედებში. ეს მიუთითებს, რომ ჰორმონის მოქმედება გაცილებით ფართოა, ვიდრე მხოლოდ ძილის რეგულაცია.(7)

მელატონინი მოქმედებს როგორც ენდოგენური ანტიოქსიდანტი და თავისუფალი რადიკალების დამშლელი. ის ამცირებს ლიპიდური პეროქსიდაციის პროცესს, აძლიერებს გლუტათიონ-პეროქსიდაზისა და სუპეროქსიდ-დისმუტაზის აქტივობას და ამით იცავს უჯრედულ მემბრანებს ჟანგვითი დაზიანებისგან. გარდა ამისა, მელატონინი ჩართულია უჯრედულ მეტაბოლიზმში, აპოპტოზის და

პროლიფერაციის რეგულაციაში, რაც განსაზღვრავს მის შესაძლო ონკოსტატიკურ ფუნქციას.

ჰორმონის ეფექტები რეალიზდება ორ მთავარ რეცეპტორზე, **MT1** და **MT2**, რომლებიც მიეკუთვნებიან G-პროტეინთან შეკავშირებულ რეცეპტორთა ოჯახს. მათი გააქტიურება იწვევს ციკლური AMP-ის დონის შემცირებას და იმ სიგნალების ინჰიბირებას, რომლებიც დაკავშირებულია პროტეინ კინაზა A-სა და C-ს გააქტიურებასთან. შედეგად ჩახშობილია მრავალი პროლიფერაციული და ანგიოგენური მექანიზმი, მათ შორის MAPK- და PI3K/Akt-სიგნალები, რომლებიც განსაკუთრებით აქტიურია ავთვისებიან უჯრედებში.(7,8)

გარდა მემბრანული რეცეპტორებისა, მელატონინი ურთიერთქმედებს ბირთვულ რეცეპტორებთან, **ROR/RZR-თან**, რომლებიც მოქმედებენ ტრანსკრიფციის ფაქტორების მსგავსად და არეგულირებენ მრავალ გენეტიკურად განპირობებულ პროცესებს, მათ შორის იმუნურ და მეტაბოლურ პასუხებს. ერორმაგი რეგულაციის მექანიზმი, მემბრანული და ბირთვული, სწორედ ის საფუძველია, რის გამოც მელატონინი ითვლება მრავალფუნქციურ ბიორეგულატორად, რომელსაც შეუძლია იმოქმედოს როგორც ენდოკრინული, ისე პარაკრინული გზით.(9)

საინტერესოა, რომ მელატონინის და სქესობრივი ჰორმონების ურთიერთობა ორმხრივია: ესტროგენები ამცირებენ MT1/MT2 რეცეპტორების ექსპრესიას, ხოლო მელატონინი თავის მხრივ თრგუნავს არომატაზის აქტივობას და ამცირებს ესტროგენული სტიმულაციის გავლენას სამიზნე ქსოვილებზე. ეს ურთიერთმიმართება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰორმონ-დამოკიდებულ სიმსივნეებში: ძუძუს, ენდომეტრიუმის და საკვერცხის კიბოებში, სადაც ენდოკრინული ბალანსის დარღვევა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პათოგენეზში. (10)

ბოლო წლებში მელატონინი განიხილება როგორც პოტენციური ონკოსტატიკური აგენტი არა მხოლოდ პროლიფერაციის დათრგუნვის, არამედ აპოპტოზის სტიმულაციის, ანგიოგენეზისა და მეტაბოლური პროცესების მოდულაციის გზით. მისი მოქმედება აღწერილია მრავალ მოდელზე: *in vitro* საკვერცხის კიბოს უჯრედულ ხაზებზე (SKOV-3, OVCAR-3, PA-1) და *in vivo* ცხოველურ მოდელებში, სადაც ნაჩვენებია სიმსივნის ზომისა და ვასკულარიზაციის შემცირება.

თუმცა, ამ შედეგების მიუხედავად, მელატონინის ზუსტი მოლეკულური სამიზნეები საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში ჯერაც ბუნდოვანია. ზოგიერთი ავტორი მიუთითებს, რომ MT1/MT2 რეცეპტორების ექსპრესია მნიშვნელოვნად ქვეითდება მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს სიმსივნური უჯრედების დიფერენციაციის დაკარგვასთან და ცირკადული კონტროლის მოშლასთან. სხვა კვლევებში კი ნაჩვენებია, რომ

მელატონინით მკურნალობისას MT1 რეცეპტორების დონე იზრდება, რაც თეორიულად შეიძლება ასახავდეს ჰორმონის კომპენსატორულ ეფექტს.(11,12)

მიუხედავად ამისა, ამ მექანიზმების დიდი ნაწილი დადასტურებულია მხოლოდ ექსპერიმენტულ გარემოებებში, ხოლო კლინიკურ ნიმუშებზე არსებული მონაცემები ხასიათდება ფრაგმენტულობითა და მცირე რაოდენობით. სწორედ ეს ხარვეზი ქმნის საჭიროებას ახალი იმუნოჰისტოქიმიური კვლევებისათვის, რომლებიც მიზნად დაისახავენ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის კორელაციას პროლიფერაციულ, აპოპტოზურ და ჰორმონულ მარკერებთან.

ამრიგად, მელატონინი უნდა ჩაითვალოს როგორც პოტენციური მოდულატორი საკვერცხის კიბოს ბიოლოგიაში, რომლის ზუსტი მოქმედების გზები და კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ მოითხოვს ღრმა, მრავალსაფეხურიან შესწავლას.(13,14)

საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეები წარმოადგენს პათოლოგიურად და მოლეკულურად ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომლის განვითარება დაკავშირებულია როგორც გენეტიკურ მუტაციებთან (TP53, BRCA1/2, KRAS, BRAF), ისე ენდოკრინულ და ეპიგენეტიკურ მექანიზმებთან. მიუხედავად მოლეკულური ონკოლოგიის პროგრესისა, კვლავაც ბუნდოვანია ის ბიოლოგიური ბალანსი, რომელიც ნორმალური ეპითელიური უჯრედის გარდაქმნას კარცინომულ ფენოტიპად განაპირობებს. ამ კონტექსტში, მელატონინის სისტემას შეიძლება ჰქონდეს რეპრესორული, ანუ კანცეროგენეზის დამთრგუნველი ფუნქცია, რომლის დარღვევაც ხელს უწყობს სიმსივნის ინიცირებას და პროგრესს.(14)

მელატონინის მოქმედება ძირითადად ხორციელდება ორი ტიპის რეცეპტორის მეშვეობით, MT1 და MT2. მათი აქტივაცია იწვევს იმ სიგნალების ინჰიბირებას, რომლებიც პასუხისმგებელია უჯრედული ციკლის გაგრძელებაზე და პროლიფერაციის ხელშეწყობაზე. MT1 რეცეპტორის აქტივაციისას მცირდება ციკლური AMP-ის დონე და დათრგუნულია პროტეინ კინაზა A/C გზები, რაც იწვევს პროლიფერაციული გენების ექსპრესიის დათრგუნვას. შედეგად, უჯრედები გროვდებიან G1 ფაზაში, აქტიურდება ციკლინ-დამოკიდებული კინაზების ინჰიბიტორები (p21, p27), იზრდება p53-ისა და BAX-ის დონე, ხოლო მცირდება ანტიაპოპტოზური ცილების, როგორიცაა Bcl-2 და survivin, აქტივობა.(15)

ბოლო წლებში ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა ცხადყო, რომ მელატონინის რეცეპტორების აქტივაცია საკვერცხის კიბოს უჯრედულ ხაზებში (OVCAR-3, SKOV3, PA-1) იწვევს არა მხოლოდ პროლიფერაციის შენელებას, არამედ უჯრედების ინვაზიურობისა და მეტასტაზური პოტენციალის დაქვეითებას. აღნიშნული პროცესები დაკავშირებულია ეპითელიურ-მეზენქიმიური ტრანსფორმაციის (EMT) რევერსიასთან, ანუ იმ მოლეკულური ცვლილებების განეიტრალებაზე, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან სიმსივნის აგრესიულობაზე.

კონკრეტულად, მელატონინი ზრდის E-cadherin-ის და ამცირებს vimentin-ის, Snail-ისა და ZEB1/ZEB2-ის ექსპრესიას, რაც მიუთითებს EMT-ს დათრგუნვაზე.(16)

მელატონინის რეცეპტორების გავლენა საკვერცხის სიმსივნურ უჯრედებზე მჭიდროდ უკავშირდება მის ანტიანგიოგენურ და იმუნომოდულაციურ მოქმედებას. ცნობილია, რომ MT1-ის გააქტიურება თრგუნავს VEGF-ის, TGF- β 1-ისა და HIF-1 α -ს ექსპრესიას, იმ ფაქტორებს, რომლებიც ხელს უწყობენ სისხლძარღვთა ნეოგენეზს და სიმსივნის ზრდას. ამასთანავე, მელატონინი ასუსტებს Toll-like რეცეპტორების (განსაკუთრებით TLR4) მიერ გამოწვეულ ანთებით რეაქციას, რაც შესაძლოა ამცირებდეს ქიმიოთერაპიის ტოქსიკობას და აუმჯობესებდეს თერაპიულ პასუხს.(17)

მიუხედავად მრავალი დადებითი მტკიცებულებისა, არსებული კვლევების უმეტესობა მხოლოდ *in vitro* ან ცხოველურ მოდელებზეა დაფუძნებული. კლინიკური მასალით ჩატარებული კვლევები შეზღუდულია მცირე ნიმუშებით, ხოლო იმუნოჰისტოქიმიური შეფასებები ხშირად არ მოიცავს ყველა რეცეპტორის ტიპს. ამასთან, არ არსებობს ერთიანი სტანდარტი MT1/MT2 ექსპრესიის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის, სხვადასხვა კვლევაში გამოყენებულია განსხვავებული ანტისხეულები და შეფასების სკალები, რაც ართულებს შედეგების შედარებას.

გარდა ამისა, MT1 და MT2 რეცეპტორების როლი შესაძლოა განსხვავებული იყოს სიმსივნის ტიპისა და დიფერენციაციის ხარისხის მიხედვით. ზოგიერთ ნაშრომში აღწერილია, რომ დაბალი ხარისხის სეროზულ სიმსივნეებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია მაღალია, ხოლო მაღალი ხარისხის ფორმებში მკვეთრად ქვეითდება. ეს ტენდენცია შესაძლოა ასახავდეს ცირკადული კონტროლის დაკარგვას და მეტაბოლური რეპროგრამირების გაძლიერებას ავთვისებიანობის პროგრესირებასთან ერთად.(18)

მნიშვნელოვანია ისიც, რომ მელატონინის მოქმედება არ შემოიფარგლება მხოლოდ რეცეპტორული გზებით. ის პირდაპირ ახდენს ოქსიდაციურ სტრესზე დამოკიდებული პროცესების მოდულაციას, ამცირებს რეაქტიული ჟანგბადის წარმოებას და ახდენს მიტოქონდრიული დისფუნქციის პრევენციას. შედეგად მცირდება დნმ-ის დაზიანება და გენომური არასტაბილურობა, ფაქტორები, რომლებიც კრიტიკულია საკვერცხის კანცეროგენეზის ადრეულ ეტაპზე.(19)

თუმცა, მიუხედავად აღნიშნული მონაცემებისა, დღემდე ბუნდოვანია მელატონინის როლის ზუსტი მოცულობა რეალურ სიმსივნურ ქსოვილებში. არ არის საკმარისად შესწავლილი მისი ურთიერთქმედება ჰორმონულ რეცეპტორებთან (ER, PR), პროლიფერაციულ (Ki67) და აპოპტოზურ (Bcl2, p53) მარკერებთან. სწორედ ამ სფეროში დგას საჭიროება ფართო იმუნოჰისტოქიმიური

კვლევის ჩატარებისა, რომელიც გააერთიანებს მელატონინის რეცეპტორების, ჰორმონული სტატუსისა და სიმსივნური უჯრედების ფენოტიპის ანალიზს.(20)

ამრიგად, არსებული ლიტერატურა მიუთითებს, რომ მელატონინის რეცეპტორების სისტემა მნიშვნელოვან პოტენციალს შეიცავს როგორც დიაგნოსტიკური, ისე თერაპიული თვალსაზრისით, თუმცა მისი კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ დაუზუსტებელია. მომავალმა კვლევებმა უნდა დაადგინონ, წარმოადგენს თუ არა მელატონინის რეცეპტორული პროფილი პროგნოსტიკურ და პრედიქტულ მარკერს საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში.(21)

მელატონინის ერთ-ერთ მთავარ ანტიკანცეროგენულ მოქმედებად მიიჩნევა უჯრედული ციკლის კონტროლი და აპოპტოზის გააქტიურება. სიმსივნურ უჯრედებში ეს მექანიზმები დარღვეულია, პროლიფერაციული სიგნალები დომინირებს და აპოპტოზური პასუხი დაქვეითებულია. შესაბამისად, ნებისმიერი ბიოლოგიური აგენტი, რომელსაც შეუძლია ამ ბალანსის აღდგენა, წარმოადგენს პოტენციურ თერაპიულ სამიზნეს.

მელატონინი ახდენს უჯრედული ციკლის რეგულაციას სხვადასხვა დონეზე. მისი გავლენა პროლიფერაციულ პროცესებზე ძირითადად ხორციელდება ციკლინ-დამოკიდებული კინაზების (CDK2, CDK4) ინჰიბირებით და შესაბამისი ინჰიბიტორების (p21, p27) გააქტიურებით. ამ გზით მელატონინი იწვევს უჯრედების დაგროვებას G1 ფაზაში და აფერხებს DNA-ის სინთეზის ფაზაში (S ფაზაში) გადასვლას. შედეგად ხდება სიმსივნური უჯრედების ზრდის შენელება და პროლიფერაციული აქტივობის დაქვეითება.(22)

დამტკიცებულია, რომ საკვერცხის კიბოს უჯრედულ ხაზებში (OVCA-3, PA-1, SKOV3) მელატონინით მკურნალობის შემდეგ მნიშვნელოვნად მცირდება Ki67-ის ექსპრესია, რაც წარმოადგენს პროლიფერაციის ერთ-ერთ ძირითად მარკერს. ეს ეფექტი დოზაზე და დროზე დამოკიდებულია, რაც მიუთითებს მელატონინის პირდაპირ გავლენაზე უჯრედული ციკლის მარეგულირებელ ცილებზე.(23)

გარდა პროლიფერაციის დათრგუნვისა, მელატონინი ასტიმულირებს აპოპტოზურ მექანიზმებს. მისი გავლენა აღინიშნება p53-ის, BAX-ის და კასპაზა-3-ის გააქტიურებით, პარალელურად კი მცირდება ანტიაპოპტოზური ცილების, Bcl2 და survivin-ის დონე. p53-ისა და BAX-ის მომატებული ექსპრესია ხელს უწყობს მიტოქონდრიულ მემბრანებზე გამავლობის გაზრდას, რაც იწვევს ციტოქრომ C-ის გამოთავისუფლებას და კასპაზური ჯაჭვის გააქტიურებას. ამ მექანიზმის შედეგად მელატონინი რეალურად უბიძგებს სიმსივნურ უჯრედს პროგრამირებული სიკვდილისკენ, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტულ უჯრედებში.

აღსანიშნავია, რომ მელატონინის ეს ეფექტები დამოკიდებულია MT1/MT2 რეცეპტორების ფუნქციურ მდგომარეობაზე. რეცეპტორების ბლოკირებისას (სპეციფიკური ანტაგონისტებით) მელატონინის აპოპტოზური მოქმედება სუსტდება, რაც ადასტურებს, რომ პროცესი რეცეპტორ-დამოკიდებულია. ამასთანავე, მელატონინი ამცირებს პროტეინ კინაზა B (Akt)-ისა და mTOR-ის ფოსფორილაციას, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს აპოპტოზის მიმდინარეობას.(24)

არსებული ექსპერიმენტული მტკიცებულებები აჩვენებს, რომ მელატონინი ცისპლატინთან კომბინაციაში აძლიერებს ამ ქიმიოთერაპიული აგენტის ეფექტურობას. ასეთი კომბინირებული თერაპია იწვევს უჯრედების დაგროვებას G1 ფაზაში, ზრდის კასპაზა-3-ის აქტივაციას და ამცირებს რეზისტენტობის მექანიზმების (მაგალითად, HSP27, p90RSK) აქტივობას. ეს მიგნება მნიშვნელოვან საფუძველს ქმნის მელატონინის გამოყენებისთვის როგორც ქიმიოსენსიტიზატორისთვის.(24)

თუმცა, ამ მექანიზმების კვლევაში კვლავ არსებობს მრავალი შეზღუდვა. პირველი ის, რომ უჯრედული ხაზების გამოყენება ყოველთვის არ ასახავს რეალურ სიმსივნურ მიკროშემოწვევას, რომელიც მოიცავს იმუნურ, სტრომულ და ანგიოგენურ კომპონენტებს. მეორე, მელატონინის დოზა და ექსპოზიციის ხანგრძლივობა განსხვავებულია სხვადასხვა ექსპერიმენტში, რის გამოც შედეგები ხშირად ურთიერთგამომრიცხავია. მესამე, აპოპტოზის ინდუქციის შეფასება ხშირ შემთხვევაში ეფუძნება მხოლოდ მოლეკულურ მარკერებს (მაგ. p53, BAX), მაგრამ არა მორფოლოგიურ ან ციფრულ ანალიზს, რაც აუცილებელია რეალური შეფასებისთვის.

კლინიკური ნიმუშების დონეზე კი, ჯერ კიდევ მწირია იმუნოჰისტოქიმიური მონაცემები მელატონინის რეცეპტორების, Ki67-ის, p53-ისა და Bcl2-ის თანაფარდობების შესახებ. ამგვარი შეფასება აუცილებელია იმის დასადგენად, უკავშირდება თუ არა მელატონინის რეცეპტორების მაღალი ექსპრესია სიმსივნის ნაკლებ აგრესიულ ფორმებს და უკეთეს პროგნოზს.(25)

მელატონინი ახდენს საკვერცხის კიბოს უჯრედებში პროლიფერაციულ-აპოპტოზური ბალანსის მოდულაციას მრავალმხრივი გზებით, რეცეპტორული, ენზიმური და მიტოქონდრიული მექანიზმების საშუალებით. მიუხედავად მრავალი დადებითი მიგნების, აუცილებელია უფრო ღრმა, სტანდარტიზებული კვლევები ნიმუშებზე, რათა განისაზღვროს ამ პროცესების ზუსტი კლინიკური მნიშვნელობა.(26)

საკვერცხის ეპითელური კარცინომების ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მორფოლოგიურ-ფენოტიპური თვისება არის მათი უნარი განიცადონ ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია (EMT), რომელიც წარმოადგენს უჯრედის დიფერენცირებული ეპითელური ფენოტიპიდან მობილურ და ინვაზიურ

მეზენქიმურ მდგომარეობაში გადასვლას. EMT პროცესს მიიჩნევენ სიმსივნის ინვაზიურობისა და მეტასტაზირების ერთ-ერთ მთავარ მექანიზმად.

EMT ხასიათდება ისეთი მარკერების ცვლილებით, როგორიცაა E-cadherin-ის დაკარგვა და vimentin-ის, Snail-ის, ZEB1/ZEB2-ის ექსპრესიის ზრდა. ამ პროცესს თან ახლავს უჯრედთშორისი კავშირების დარღვევა, პოლარობის დაკარგვა და მატრიქსში მიგრაციის უნარის გაძლიერება. შედეგად, სიმსივნური უჯრედები იძენენ ინვაზიურ და მეტასტაზურ თვისებებს.(27)

ბოლო წლებში კვლევებმა აჩვენა, რომ EMT მჭიდროდ უკავშირდება სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების (Cancer Stem Cells – CSCs) ფორმირებას. ეს უჯრედები გამოირჩევიან თვითგანახლებადობით, ქიმიოთერაპიის რეზისტენტობით და მეტასტაზური პოტენციალით. CSC-ების მარკერებად ითვლება CD44, CD133, SOX2 და ALDH1, რომელთა მომატებული ექსპრესია დაკავშირებულია სიმსივნის აგრესიულ მიმდინარეობასთან და მკურნალობისადმი რეზისტენტობასთან.

მელატონინი, როგორც აღმოჩნდა, ახდენს EMT-ისა და CSC-ების რეგულაციას სხვადასხვა გზით. In vitro ექსპერიმენტებმა (SKOV3, OVCAR-3 უჯრედულ ხაზებზე) აჩვენა, რომ მელატონინის მკურნალობა იწვევს E-cadherin-ის ექსპრესიის ზრდას და ამავდროულად ამცირებს vimentin-ის, Snail-ის და ZEB1-ის დონეს. ეს ცვლილებები მოწმობს EMT-ის რევერსიას ანუ “mesenchymal-to-epithelial transition” (MET)-ს, რაც განიხილება სიმსივნის აგრესიულობის შესუსტების ერთ-ერთ შესაძლო მექანიზმად.(28)

გარდა ამისა, მელატონინი ამცირებს CD44-ისა და CD133-ის მაღალი ექსპრესიის მქონე უჯრედების სუბპოპულაციას, რაც მიუთითებს CSC კომპონენტის დათრგუნვაზე. აღნიშნული ეფექტი ნაწილობრივ დამოკიდებულია MT1/MT2 რეცეპტორების გააქტიურებაზე, ხოლო მათი ბლოკირებისას ეს ეფექტი მცირდება. სხვა ავტორებმა ასევე აღწერეს, რომ მელატონინი იწვევს CSC-ების პროლიფერაციის შემცირებას Ki67-ის ექსპრესიის მკვეთრი დაქვეითებით და ამცირებს მათი ინვაზიურობის მაჩვენებელს მატრიქსში.(29)

მელატონინის ეს ანტინეოპლაზიური გავლენა სავარაუდოდ ხორციელდება PI3K/Akt და MAPK გზების ინჰიბირების მეშვეობით. ამ სიგნალების დათრგუნვა ხელს უშლის EMT-ის ინდუქციაში ჩართულ ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს (Snail, Twist, ZEB). შედეგად მცირდება უჯრედების მიგრაციული პოტენციალი და მატრიქსის მეტალოპროტეაზების (MMP-2, MMP-9) აქტივობა, რაც საბოლოოდ აფერხებს ინვაზიასა და მეტასტაზს.

მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ CSC და EMT პროცესების ურთიერთკავშირი ხშირად წარმოადგენს ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობის საფუძველს. ამდენად, მელატონინის უნარი ამ მექანიზმების დათრგუნვისა აძლევს მას დამატებით

თერაპიულ მნიშვნელობას. ექსპერიმენტულად დადასტურებულია, რომ მელატონინი ზრდის ცისპლატინისა და პაკლიტაქსელის ეფექტურობას EMT-დამოკიდებულ სიმსივნურ მოდელებში.(30)

თუმცა, ამ იმედის მომცემ მიგნებების მიუხედავად, ჯერ კიდევ ნაკლებადაა შესწავლილი EMT და CSC მარკერების ურთიერთკავშირი მელატონინის რეცეპტორულ პროფილთან პაციენტთა ქსოვილებში. არსებული კვლევები ძირითადად უჯრედულ კულტურებზეა დაფუძნებული და იშვიათად იყენებს იმუნოჰისტოქიმიურ ან ციფრულ ანალიზს, რომელიც საშუალებას იძლევა შეფასდეს მელატონინის რეცეპტორების, CD44-ის, Vimentin-ის და E-cadherin-ის ერთობლივი გამოხატულება სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ტიპში.

გარდა ამისა, არ არსებობს თანმიმდევრული მონაცემები იმის შესახებ, არის თუ არა MT1/MT2 ექსპრესიის ცვლილება EMT-ის მარკერებთან კორელაციაში. ამ საკითხის გადაწყვეტა მნიშვნელოვანია, ვინაიდან ეს განსაზღვრავს მელატონინის როლს როგორც პოტენციურ პროგნოსტიკურ ფაქტორს: შესაძლოა MT1/MT2 დადებით სიმსივნეებს ახასიათებდეთ ნაკლები EMT აქტივობა და შესაბამისად უფრო კეთილთვისებიანი მიმდინარეობა.(25,27)

ამრიგად, მელატონინის გავლენა EMT-ზე და სიმსივნურ ღეროვან უჯრედებზე წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე პერსპექტიულ მიმართულებას, რომლის კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ დაუდგენელია. მისი დეტალური შესწავლა ადამიანის პოსტოპერაციულ ნიმუშებზე არა მხოლოდ გააფართოებს ცოდნას მელატონინის ონკოსტატიკურ როლზე, არამედ შეიძლება გახდეს ახალი პროგნოსტიკური და თერაპიული მიდგომების საფუძველი საკვრცხის კიბოს მართვაში.

სიმსივნური უჯრედების არსებობისა და ზრდის ერთ-ერთი ძირითადი პირობაა ადეკვატური სისხლმომარაგება. ავთვისებიანი სიმსივნეები ქმნიან ახალ მიკროცირკულაციურ ქსელს, ანგიოგენეზს, რომლის საშუალებითაც ხდება ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების მიწოდება და მეტასტაზური გავრცელება. საკვრცხის კიბოებში ანგიოგენეზის აქტივაცია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სიმსივნის პროგრესსა და ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობაზე.

მელატონინი აღიარებულია როგორც ძლიერი ანტიანგიოგენური აგენტი. ის თრგუნავს ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციასა და მიგრაციას VEGF (vascular endothelial growth factor)-ზე მოქმედების მეშვეობით. MT1 რეცეპტორის გააქტიურებისას მცირდება VEGF-ისა და მისი რეცეპტორის (VEGFR2) ექსპრესია, რაც ამცირებს ახალ სისხლძარღვთა ფორმირების უნარს სიმსივნურ ქსოვილში. ამასთანავე, მელატონინი აფერხებს TGF- β 1-ისა და HIF-1 α -ს მიერ გაშუალებულ ჰიპოქსიურ რეაქციებს, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეოვასკულარიზაციაში.(31)

ექსპერიმენტულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ მელატონინის ინექცია საკვერცხის კიბოს ცხოველურ მოდელებში ამცირებს სისხლძარღვთა სიმკვრივესა და მიკროვასკულარიზაციას. მიკროსკოპული შეფასებით, მკურნალობის შემდეგ აღინიშნება მიკროსისხლმილთა სიმკვრივის (MVD) კლება და სიმსივნური ქსოვილის ცენტრალური ნეკროზის გაძლიერება, რაც მიუთითებს მისი ანტიანგიოგენური ეფექტის ძლიერ ბიოლოგიურ შედეგზე.

მელატონინის გავლენა არ შემოიფარგლება მხოლოდ სისხლძარღვთა წარმოქმნით. ის მნიშვნელოვანად მოქმედებს სიმსივნური უჯრედების მეტაბოლურ პროფილზე. ცნობილია, რომ ავთვისებიანი უჯრედები იყენებენ „ვარზურგის ეფექტს“, ენერგიის გამომუშავება მიმდინარეობს გლიკოლიზის გზით ჟანგბადის არსებობის შემთხვევაშიც კი. მელატონინი თრგუნავს გლიკოლიზური ფერმენტების (hexokinase II, pyruvate kinase M2) აქტივობას და ზრდის მიტოქონდრიულ სუნთქვას, რითაც არღვევს სიმსივნური უჯრედების ენერგეტიკულ ადაპტაციას. შედეგად მცირდება ATP-ის გამომუშავება და უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობა.

ასევე აღსანიშნავია მელატონინის ანტიოქსიდანტური თვისებები, რომლებიც პრევენციულად მოქმედებენ დნმ-ის დაზიანებისა და ოქსიდაციური სტრესის გამომწვევად. იგი ამცირებს რეაქტიული ჟანგბადის (ROS) რაოდენობას, ზრდის გლუტათიონის დონეს და ამით ხელს უშლის გენომური არასტაბილურობის გაღრმავებას, რაც საკვერცხის კანცეროგენეზის ერთ-ერთი საწყისი ეტაპია.(24,32)

მელატონინის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქცია არის ქიმიოთერაპიისტენტობის დაძლევა. ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობა წარმოიშობა სხვადასხვა მექანიზმით: წამლის ტრანსპორტერების (ABC-მულტიფუნქციური პომპები) აქტივაციით, ანტიაპოპტოზური ცილების გადამეტებული ექსპრესიით (Bcl-2, survivin) და დნმ-ის რეპარაციის გაძლიერებით. მელატონინი ამცირებს ამ მექანიზმების ინტენსივობას: იგი თრგუნავს MDR1 გენისა და P-gp ცილის ექსპრესიას, ამცირებს survivin-ის დონეს და აძლიერებს ცისპლატინის ციტოტოქსიურ ეფექტს.(33,34)

მელატონინის კომბინაცია ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებთან, განსაკუთრებით ცისპლატინთან და პაკლიტაქსელთან, აღმოჩნდა ეფექტური სხვადასხვა in vitro და in vivo მოდელებში. ასეთი კომბინაცია არა მხოლოდ ამცირებს პროლიფერაციულ აქტივობას და ზრდის აპოპტოზს, არამედ მნიშვნელოვნად ამცირებს ქიმიოთერაპიისგან გამოწვეულ გვერდით ეფექტებს, განსაკუთრებით ჰეპატო- და ნეფროტოქსიურობას. ეს მიუთითებს მელატონინის პოტენციურ როლზე როგორც ადიუვანტურ აგენტზე საკვერცხის კიბოს მკურნალობაში.

თუმცა, კლინიკურ დონეზე მელატონინის ანტიანგიოგენური და ქიმიოსენსიტიზაციის მოქმედება ჯერ კიდევ არასაკმარისადაა დადასტურებული. არსებული კვლევები ძირითადად მცირე ზომისაა და არ მოიცავს

სტანდარტიზებულ დოზირებასა და მონიტორინგს. გარდა ამისა, ბევრ კვლევაში არ არის გაწერილი პაციენტთა ჰორმონული სტატუსი, მელატონინის რეცეპტორული პროფილი ან სიმსივნის მოლეკულური ქვეპროფილი, რაც ზღუდავს შედეგების ზოგად ინტერპრეტაციას.(22)

ამრიგად, მელატონინი შესაძლოა იყოს მრავალმხრივი ბიოლოგიური მოდულატორი, რომელსაც გააჩნია ანტიანგიოგენური, მეტაბოლური და ქიმიოსენსიტიზაციის უნარი, თუმცა ამ მექანიზმების რეალური კლინიკური მნიშვნელობა საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში კვლავაც ღია საკითხია.

საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პათოგენეზში ჰორმონულ ფაქტორებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ. ესტროგენებისა და პროგესტერონის ბალანსის დარღვევა ასოცირებულია ეპითელური უჯრედების დიფერენცირების დაკარგვასთან, პროლიფერაციის გაზრდასთან და ნეოპლაზიის რისკის მატებასთან. ამ პროცესებში მელატონინი შეიძლება ჩაითვალოს ბუნებრივ ენდოკრინულ მოდულატორად, რომელიც არეგულირებს სქესობრივი ჰორმონების ბიოლოგიურ აქტივობას და მათ რეცეპტორულ ექსპრესიას სამიზნე ქსოვილებში.

მელატონინი თრგუნავს არომატაზის (CYP19A1) ფერმენტის აქტივობას, რომელიც ანდროგენებს გარდაქმნის ესტროგენებად. შედეგად მცირდება ადგილობრივი ესტროგენული სტიმულაცია საკვერცხის სტრომაში და ეპითელურ უჯრედებში. ამ მექანიზმით მელატონინი ამცირებს ესტროგენით გაშუალებულ პროლიფერაციას და ხელს უშლის უჯრედების ტრანსფორმაციას. გარდა ამისა, მელატონინი ზემოქმედებს თავად ესტროგენის რეცეპტორებზე (ER α და ER β), ამცირებს ER α -ის ექსპრესიას და აძლიერებს ER β -ის როლს, რომელიც დაკავშირებულია ანტიპროლიფერაციულ პასუხთან.(21,35)

მეორე მხრივ, მელატონინი აძლიერებს პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) ექსპრესიას, რაც ხელს უწყობს დიფერენცირების პროცესებს და ამცირებს უჯრედთა პროლიფერაციულ პოტენციალს. ექსპერიმენტულ მოდელებში დადასტურებულია, რომ მელატონინის მიღება ზრდის PR-ის დონეს ენდომეტრიუმსა და საკვერცხის ეპითელურ უჯრედებში, რაც მიუთითებს მის დიფერენცირების სტიმულაციაზე. ეს ცვლილებები განსაკუთრებით აქტუალურია მენოპაუზის შემდგომ ქალებში, სადაც ესტროგენული დომინირება პროლიფერაციულ დისბალანსს ქმნის.

მელატონინის და სქესობრივი ჰორმონების ურთიერთობა ორმხრივია: ესტროგენები ამცირებენ MT1/MT2 რეცეპტორების ექსპრესიას, მაშინ როცა მელატონინი თრგუნავს ესტროგენის ბიოსინთეზს და ER α -ის აქტივაციას. აღნიშნული მექანიზმი ქმნის რეგულაციის წრიულ ბალანსს, რომლის დარღვევა შეიძლება გახდეს ნეოპლაზიის განვითარების ერთ-ერთი ბიოქიმიური საფუძველი. მაგალითად, MT1/MT2 ექსპრესიის შემცირება სიმსივნურ ქსოვილში იწვევს

მელატონინის რეგულატორული ზემოქმედების დაკარგვას, რაც შედეგად აძლიერებს ესტროგენულ სიგნალს და უჯრედული ციკლის აქტივაციას.(20,36)

კლინიკური კვლევების მიხედვით, ER/PR სტატუსი საკვერცხის კარცინომებში მნიშვნელოვნად განსხვავდება ჰისტოლოგიური ტიპისა და სიმსივნის ხარისხის მიხედვით. დაბალი ხარისხის სეროზულ და ენდომეტრიოიდულ ფორმებში ER და PR ხშირად დადებითია, მაშინ როცა მაღალი ხარისხის ფორმებში მათი ექსპრესია მნიშვნელოვნად ქვეითდება. ამავე დროს, არსებული მონაცემები მელატონინის რეცეპტორების პროფილზე ასეთ სიმსივნეებში უკიდურესად შეზღუდულია. სწორედ ამიტომ, მათი პარალელური შეფასება (ER, PR, MT1, MT2) საშუალებას მისცემს მკვლევარს დაადგინოს, როგორ იცვლება ჰორმონულ-რეცეპტორული ურთიერთობა სიმსივნის პროგრესიისას.

მელატონინის დამატებითი ფუნქციაა შეამციროს ესტროგენ-რეცეპტორ-დამოკიდებული გენების ტრანსკრიფცია. კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინი თრგუნავს c-Myc, Cyclin D1 და TGF α გენების ექსპრესიას ER α -ის სიგნალის ინჰიბირებით. ამ მექანიზმის წყალობით ის მოქმედებს როგორც ბუნებრივი „სელექტიური ესტროგენ-რეცეპტორ-მოდულატორი“ (SERM), რაც ამცირებს ჰორმონ-დამოკიდებული სიმსივნეების ზრდას.

თუმცა, მიუხედავად ამ მტკიცებულებებისა, ჰორმონულ და მელატონინის რეცეპტორულ სისტემებს შორის კავშირი საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში ჯერ კიდევ არასაკმარისადაა შესწავლილი. განსაკუთრებით ნაკლებია მონაცემები იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით შეფასებული კორელაციების შესახებ, რაც საჭიროა იმის დასადგენად, ქმნის თუ არა მელატონინის რეცეპტორული პროფილი დამოუკიდებელ პროგნოსტიკურ ჯგუფს ჰორმონული სტატუსისგან დამოუკიდებლად.(18,37)

ამრიგად, მელატონინის და ჰორმონული რეცეპტორების ურთიერთქმედება წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე საინტერესო ბიოლოგიურ ბალანსს, რომელიც შესაძლოა გახდეს ახალი სამკურნალო სამიზნე და პროგნოსტიკური ინდიკატორი საკვერცხის ონკოპათოლოგიაში.

მიუხედავად იმისა, რომ მელატონინის როლი სიმსივნურ ბიოლოგიაში აქტიურად შესწავლილია ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში, არსებული მონაცემები საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებზე კვლავ ფრაგმენტულია. კვლევები განსხვავდებიან დიზაინით, გამოყენებული მოდელებით, ანალიზის მეთოდოლოგიითა და შეფასების კრიტერიუმებით, რის გამოც შედეგების ინტერპრეტებული ინტერპრეტაცია რთულია.

პირველი და ყველაზე მნიშვნელოვანი შეზღუდვა უკავშირდება ექსპერიმენტულ მოდელებს. არსებული მონაცემების უდიდესი ნაწილი ეფუძნება in vitro უჯრედულ

ხაზებს ან ცხოველურ მოდელებს, რომლებიც ვერ ასახავენ ადამიანური სიმსივნეების რეალურ მიკროშემოწვევას. საკვრების სიმსივნეებში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება იმუნურ, სტრომულ და ვასკულარულ კომპონენტებს, რომელთა ურთიერთქმედებაც შეუძლებელია მხოლოდ უჯრედულ კულტურაში გამოსაკვლევად.(17)

მეორე შეზღუდვა ეხება გამოყენებულ მეთოდებს. ბევრ ნაშრომში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია შეფასებულია მხოლოდ mRNA დონეზე ან სპეციფიკური ანტისხეულებით. შედეგად, მიღებული შედეგები ხშირად ურთიერთგამომრიცხავია, ზოგიერთ ავტორთან MT1-ის ექსპრესია მაღალია ავთვისებიან ფორმებში, სხვებთან კი მკვეთრად დაქვეითებული. იმუნოჰისტოქიმიური სტანდარტიზაცია პრაქტიკულად არ არსებობს: განსხვავებულია ანტისხეულების კლონები, განზავებები, კონტროლი და შეფასების სისტემა.

მესამე პრობლემა დაკავშირებულია კლინიკურ მონაცემებთან. არსებული ნაშრომების უმეტესობა არ მოიცავს პაციენტთა კლინიკურ და ჰორმონულ პროფილს, რაც შეუძლებელს ხდის მელატონინის რეცეპტორული სტატუსის კორელაციას პროგნოზთან ან მკურნალობის შედეგებთან. აგრეთვე, არ ხდება სტრატეგიკაცია სიმსივნის ხარისხის, ჰისტოლოგიური ტიპის და მოლეკულური ქვეჯგუფების მიხედვით, რაც აუცილებელია სიზუსტისთვის.(16)

მეოთხე შეზღუდვა არის ნიმუშების მცირე რაოდენობა. ბევრ კვლევაში გამოყენებულია მხოლოდ 10–30 შემთხვევა, რაც სტატისტიკურად არასაკმარისია მყარი დასკვნების გასაკეთებლად. ასევე ხშირია ნაშრომები, სადაც არ არის შედარება ნორმალურ, მოსაზღვრე და ავთვისებიან ქსოვილებს შორის, რაც ართულებს ცვლილებების დინამიკის შეფასებას.

დამატებით, არცერთმა ფართომასშტაბიანმა კვლევამ არ შეისწავლა მელატონინის რეცეპტორების ურთიერთობა სხვა მარკერებთან კომპლექსურად, მაგალითად, EMT-ის, აპოპტოზის, ანგიოგენეზის და ჰორმონულ რეგულაციასთან ერთდროულად. თითოეული ამ ასპექტი დამოუკიდებლადაა განხილული, რაც ხელს უშლის მელატონინის სისტემის ბიოლოგიური მნიშვნელობის სრულ გაგებას.

მომავალი კვლევების ერთ-ერთი მთავარი ამოცანა უნდა იყოს სწორედ ასეთი ინტეგრირებული მიდგომის დანერგვა, იმუნოჰისტოქიმიური, მოლეკულურ-გენეტიკური და კლინიკური მონაცემების კომბინაციით. სასურველია ჩატარდეს მრავალცენტრული კვლევები, სადაც სტანდარტიზებული მეთოდით შეფასდება MT1/MT2 რეცეპტორების ექსპრესია, მათი კორელაცია პროლიფერაციულ (Ki67), აპოპტოზურ (Bcl2, p53), EMT (E-cadherin, vimentin, CD44) და ჰორმონულ (ER, PR) მარკერებთან.

ასევე მნიშვნელოვანია მელატონინის დონეების შეფასება პაციენტთა შრატში ან ქსოვილში, რათა დადგინდეს, უკავშირდება თუ არა ცირკადული დისრეგულაცია სიმსივნის პროგრესს. ამასთანავე, საჭიროა ქიმიოთერაპიულად მკურნალობამიღებულ პაციენტებში მელატონინის როლის შეფასება როგორც ადიუვანტური ან ქიმიოსენსიტიზატორის აგენტის, რაც შესაძლოა გაზარდოს თერაპიული ეფექტურობა.

ტექნოლოგიური პროგრესის ფონზე პერსპექტიულია ციფრული პათოლოგიის ალგორითმების გამოყენება, რაც საშუალებას მისცემს მკვლევრებს ზუსტად განსაზღვრონ რეცეპტორული ექსპრესიის ხარისხი და სივრცული განაწილება სიმსივნის სხვადასხვა უბანში. ასეთი მიდგომა შეამცირებს სუბიექტურ შეცდომებს და გაზარდის მონაცემთა სიზუსტეს.

ამრიგად, არსებული ლიტერატურის ანალიზი ცხადყოფს, რომ მელატონინის როლის გააზრება საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში ჯერ კიდევ საწყის სტადიაზეა. საჭიროა უფრო ფართო, მრავალმხრივი კვლევები, რომლებიც გააერთიანებს მორფოლოგიურ, იმუნოჰისტოქიმიურ და კლინიკურ ინფორმაციას, რათა მელატონინის რეცეპტორული სისტემა დამკვიდრდეს როგორც დიაგნოსტიკური და პროგნოზური ბიომარკერი.

მელატონინი, როგორც მრავალფუნქციური ბიოლოგიური რეგულატორი, ბოლო წლებში იქცა ინტენსიური სამეცნიერო ინტერესის საგნად ონკოლოგიაში. მისი უნარი გავლენა მოახდინოს უჯრედულ ციკლზე, აპოპტოზზე, ანგიოგენეზზე, მეტაბოლიზმზე და იმუნურ პასუხებზე მას ანიჭებს განსაკუთრებულ როლს სიმსივნის ბიოლოგიის სისტემურ გააზრებაში.

საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეები გამოირჩევიან მორფოლოგიური და მოლეკულური ჰეტეროგენულობით, რაც ართულებს პროგნოზირებას და მკურნალობის ინდივიდუალიზაციას. არსებული მონაცემები ცხადყოფს, რომ მელატონინის რეცეპტორების (MT1, MT2) სისტემა შესაძლოა იყოს ერთ-ერთი ის რეგულატორული მექანიზმი, რომელიც ახდენს სიმსივნის ბიოლოგიური ქცევის მოდულაციას. მისი მოქმედება რეცეპტორული და არარეცეპტორული გზებით იწვევს პროლიფერაციის დათრგუნვას, აპოპტოზის გააქტიურებას, EMT-ის შემცირებას, ანგიოგენეზის ინჰიბირებას და ქიმიოსენსიტიზაციას.(14,16)

თუმცა, არსებული კვლევების უმეტესობა მაინც პრეკლინიკურ დონეზეა და ადამიანის ქსოვილზე დაფუძნებული მონაცემები ჯერ კიდევ მწირია. ლიტერატურის კრიტიკული მიმოხილვა აჩვენებს, რომ დღემდე არ არსებობს სტანდარტიზებული იმუნოჰისტოქიმიური მიდგომა მელატონინის რეცეპტორების განსასაზღვრად და არც ერთმა კვლევამ არ შეისწავლა მათი ურთიერთკავშირი პროლიფერაციულ, აპოპტოზურ, ჰორმონულ და EMT მარკერებთან ერთობლივად.

ეს მიდგომა იძლევა შესაძლებლობას დადგინდეს, შეიძლება თუ არა MT1/MT2 რეცეპტორები ჩაითვალოს პროგნოსტიკულ ან თერაპიულ სამიზნედ.

კვლევის შედეგები, მოსალოდნელია, გააძლიერებს მელატონინის აღქმას არა მხოლოდ როგორც ჰორმონის, არამედ როგორც ცირკადული ბიოლოგიის ცენტრალური კომპონენტის, რომელსაც შეუძლია გავლენა მოახდინოს სიმსივნურ პროცესებზე სისტემურ დონეზე. ასეთმა ხედვამ შესაძლოა განაპირობოს ახალი ინტეგრირებული მიდგომების ჩამოყალიბება ონკოლოგიაში, სადაც ბიოლოგიური რითმების, ენდოკრინული ბალანსის და უჯრედული სიგნალების თანხვედრა განისაზღვრება როგორც პათოგენეზისა და თერაპიის საფუძველი.

ამრიგად, მელატონინის როლის კვლევა საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში წარმოადგენს ერთ-ერთ იმ დისციპლინათაშორის მიმართულებას, რომელიც აერთიანებს მოლეკულურ პათოლოგიას, ენდოკრინოლოგიას, ონკოლოგიასა და ცირკადულ ბიოლოგიას. ამ სფეროში დაგროვილი ცოდნა არა მხოლოდ გააღრმავებს სიმსივნის განვითარების მექანიზმების გაგებას, არამედ შეიძლება გახდეს კლინიკური პროგნოზის და მკურნალობის ახალი სტრატეგიების საფუძველი.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Cuciello MS, Freire PP, Emílio-Silva MT, Romagnoli GG, Carvalho RF, Kaneno R, et al. Melatonin enhances cell death and suppresses the metastatic capacity of ovarian cancer cells by attenuating the signaling of multiple kinases. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Oct 29];248. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37356221/>
2. Reiter RJ, Sharma RN, Chuffa LG de A, Silva DGH da, Rosales-Corral S. Intrinsically synthesized melatonin in mitochondria and factors controlling its production. *Histol Histopathol*. 2025 Mar 1;40(3):271–82.
3. Cao Y, Zhang H, Chen X, Li C, Chen J. Melatonin: a natural guardian in cancer treatment. *Front Pharmacol* [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 29];16:1617508. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40756978>
4. Chen Q, Li C, Wei W, Li J, Liu F, Fu Y, et al. Endoplasmic reticulum stress response pathway-mediated cell death in ovarian cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 29];14:1446552. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39319052>
5. Cataldo D, Aravena G, Escobar A, Tapia JC, Peralta OA, Torres CG. Effect of Melatonin on Chemoresistance Exhibited by Spheres Derived from Canine Mammary Carcinoma Cells. *Animals (Basel)* [Internet]. 2024 Apr 19 [cited 2025 Oct 29];14(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38672378>

6. კეპულაძე შოთა, კობრიძე ირაკლი, ბურკაძე გიორგი. ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მეონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში (კრიტიკული მიმოხილვა). ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jun 26];16(1):39–43. Available from: <https://journals.4science.ge/index.php/jecm/article/view/334>
7. RS Barberino VMARRPXJJS. Melatonin protects against cisplatin-induced ovarian damage in mice via the MT1 receptor and antioxidant activity. *Biol Reprod.* 2017;96:1244–55.
8. LG Chuffa LLJFSMMRDPP. Quantitative proteomic profiling reveals that diverse metabolic pathways are influenced by melatonin in an in vivo model of ovarian carcinoma. *J Proteome Res.* 2016;15:3872–82.
9. Q Wang LSDC. MiR-766 induces p53 accumulation and G2/M arrest by directly targeting MDM4. *Oncotarget.* 2017;8:29914–24.
10. M Ortiz-Franco EPBQDACIRGE. Effect of melatonin supplementation on antioxidant status and DNA damage in high intensity trained athletes. *Int J Sports Med.* 2017;38:1117–25.
11. LGA Chuffa RRLL. Melatonin as a promising agent to treat ovarian cancer: molecular mechanisms. *Carcinogenesis.* 2017;38:945–52.
12. C Martinez-Campa JMMCAGAGVAGSC. What is known about melatonin, chemotherapy and altered gene expression in breast cancer. *Oncol Lett.* 2017;13:2003–14.
13. NH Goradel MAMMBNHHAMA. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: mechanistic evidence. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;335:56–63.
14. Barreta A, Sarian LO, Ferracini AC, Costa LBE, Mazzola PG, de Angelo Andrade L, et al. Immunohistochemistry expression of targeted therapies biomarkers in ovarian clear cell and endometrioid carcinomas (type I) and endometriosis. *Hum Pathol.* 2019 Mar 1;85:72–81.
15. Kepuladze S, Devadze R, Gvenetadze A, Burkadze G. Distribution of tumor-associated macrophages and M1/M2 polarization in different types and grades of ovarian tumors. *Indian Journal of Pathology and Oncology.* 2022 Dec 28;9(4):318–21.
16. L Mao RDDBEDLSSB. Melatonin suppression of aerobic glycolysis (Warburg effect), survival signalling and metastasis in human leiomyosarcoma. *J Pineal Res.* 2016;60:167–77.
17. L Hong SWWLDWWC. Tumor-associated macrophages promote the metastasis of ovarian carcinoma cells by enhancing CXCL16/CXCR6 expression. *Pathol Res Pract.* 2018;214:1345–51.
18. T Okumura EMMTYTSTMM. Anaplastic carcinoma in ovarian seromucinous cystic tumor of borderline malignancy. *J Ovarian Res.* 2018;11:77.

19. Muzashvili Teona KSGMBG. DISTRIBUTION OF SEX HORMONES AND LYMPHOCYTES IN REPRODUCTIVE WOMAN WITH THYROID PAPILLARY CARCINOMA AND HASHIMOTO'S THYROIDITIS. Georgian Med News [Internet]. 2020 [cited 2025 Jun 26];193–200. Available from: <https://www.geomednews.com/v307i10.html>
20. RJ Reiter SRCDTMJAGBX. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. Cell Mol Life Sci. 2017;74:3863–81.
21. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin: A versatile protector against oxidative DNA damage. Molecules. 2018;23(3).
22. M Zhao JWKZMTALJD. The reduction in circulating melatonin level may contribute to the pathogenesis of ovarian cancer: a retrospective study. J Cancer. 2016;7:831–6.
23. Kepuladze S, Burkadze G, Kokhraidze I, Kepuladze S, Burkadze G, Kokhraidze I. Epithelial-Mesenchymal Transition Indexes in Triple-Negative Breast Cancer Progression and Metastases. Cureus [Internet]. 2024 Sep 6 [cited 2025 Jun 26];16(9). Available from: <https://www.cureus.com/articles/292556-epithelial-mesenchymal-transition-indexes-in-triple-negative-breast-cancer-progression-and-metastases>
24. Shabeeb D, Najafi M, Musa AE, Keshavarz M, Shirazi A, Hassanzadeh G, et al. Biochemical and Histopathological Evaluation of the Radioprotective Effects of Melatonin Against Gamma Ray-Induced Skin Damage. Curr Radiopharm. 2018 Nov 29;12(1):72–81.
25. Sánchez DI, González-Fernández B, Crespo I, San-Miguel B, Álvarez M, González-Gallego J, et al. Melatonin modulates dysregulated circadian clocks in mice with diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma. J Pineal Res. 2018 Oct 1;65(3).
26. Devadze R, Gvenetadze A, Burkadze G, Kepuladze S. Features of distribution of intratumoral lymphocytes in ovarian epithelial tumours of different histological types and degree of malignancy. ქართველი მეცნიერები [Internet]. 2022 Dec 27 [cited 2025 Jun 26]; 4(5):383–93.
27. Moniruzzaman M, Ghosal I, Das D, Chakraborty SB. Melatonin ameliorates H₂O₂-induced oxidative stress through modulation of Erk/Akt/NFκB pathway. Biol Res. 2018 Jan 3;51(1):17.
28. Rosso M, Majem B, Devis L, Lapyckyj L, Besso MJ, Llauroadó M, et al. E-cadherin: a determinant molecule associated with ovarian cancer progression, dissemination and aggressiveness. PLoS One. 2017 Sep 1;12(9).
29. Barbakadze L, Kintraia N, Burkadze G, Kepuladze S. Expression Patterns of CDK4 and Cyclin D1 in Uterine Stromal Tumors and Sarcomas: Diagnostic and Prognostic Implications. ქართველი მეცნიერები [Internet]. 2025 Apr 8 [cited 2025 Jun 26];7(2):43–55.
30. Zare H, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects. Journal of Ovarian Research 2019 12:1 [Internet].

- 2019 Mar 26 [cited 2025 Oct 29];12(1):1–8. Available from:
<https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0502-8>
31. Cutruzzolà F, Giardina G, Marani M, Macone A, Paiardini A, Rinaldo S, et al. Glucose metabolism in the progression of prostate cancer. *Front Physiol.* 2017 Feb 21;8(FEB):97.
 32. Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26:55–62.
 33. Farhood B, Goradel NH, Mortezaee K, Khanlarkhani N, Najafi M, Sahebkar A. Melatonin and cancer: From the promotion of genomic stability to use in cancer treatment. *J Cell Physiol.* 2019 May 1;234(5):5613–27.
 34. Mendiola ARVHSJHABAH. Predicting response to standard first-line treatment in high-grade serous ovarian carcinoma by angiogenesis-related genes. *Anticancer Res.* 2018;38:5393–400.
 35. Z Ma YYCFJHDWS Di. Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016;7:46768–84.
 36. M Akbarzadeh RRENAMDSBFAM. The impact of different extracellular matrices on melatonin effect in proliferation and stemness properties of ovarian cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2017;87:288–95.
 37. Zhang L, Zhang Z, Wang F, Tian X, Ji P, Liu G. Effects of melatonin administration on embryo implantation and offspring growth in mice under different schedules of photoperiodic exposure. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017 Oct 2;15(1):78.

Features of Melatonin Receptor Expression in Epithelial Ovarian Tumors Critical Review

Nino Imerlishvili¹; Zaza Bokhua²; Giorgi Burkadze³; Shota Kepuladze⁴

¹PhD Candidate at Tbilisi State Medical University; Gynecologist; ²Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Health, Tbilisi State Medical University; ³Professor, Head of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State

Medical University; Pathologist; ⁴Associate Professor, Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; MD, Pathologist

Abstract

Melatonin, a key regulator of circadian rhythms, exhibits pleiotropic biological effects, including antioxidant, antiproliferative, and immunomodulatory activities. Recent studies highlight its potential role in hormone-dependent malignancies, particularly epithelial ovarian carcinomas, where its receptor system (MT1, MT2) may exert significant oncostatic influence.

This critical review synthesizes current evidence on melatonin's molecular and cellular functions, emphasizing its regulation of cell proliferation, apoptosis, epithelial–mesenchymal transition (EMT), angiogenesis, and chemoresistance. The review identifies key methodological limitations in existing studies and underscores the need for comprehensive, integrated analyses based on human tissue samples.

Keywords: Melatonin, MT1/MT2 receptors, ovarian carcinoma, apoptosis, EMT, ER/PR, CD44, biomarkers.

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ნინო იმერლიშვილი - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი გინეკოლოგი;

Nino Imerlishvili – PhD Student at Tbilisi State Medical University, MD, OBG;

Email: z.bokhua@tsmu.edu

ზაზა ბოხუა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიისა და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი;

Zaza Bokhua – Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department OBG,

Email: z.bokhua@tsmu.edu

გიორგი ბურკაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

George Burkadze - Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular Pathology;

E-mail: burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu

Phone Number: 599578833

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

შოთა კეპულაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის
მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი
პათოლოგანატომი;

Shota Kepuladze – Associate Professor at Tbilisi State Medical University Molecular
Pathology Department, MD, Clinical Pathologist;

E-mail: shota.kepuladze@gmail.com Sh.kepuladze@tsmu.edu

Phone Number: +995 598297600

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>