

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები ენდომეტრიუმის სიმსივნისწინარე და სიმსივნურ პროცესებში

ლიტერატურის კრიტიკული მიმოხილვა

ნათია ყიფიანი¹ მარიამ ხარაიშვილი² ზაზა ბოხუა³ გიორგი ბურკაძე⁴ შოთა კეპულაძე⁵

¹ნიუ ვიჟენის უნივერსიტეტის დოქტორანტი, მეან-გინეკოლოგი (კლინიკა ლიდერმედი);
²ასოცირებული პროფესორი მეან-გინეკოლოგიის მიმართულებით ნიუ ვიჟენის უნივერსიტეტი;
³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დიპლომისშემდგომი სამედიცინო
განათლების და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტის დირექტორი; ⁴თბილისის
სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის
ხელმძღვანელი; პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი; - ⁵თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი;
ექიმი პათოლოგანატომი

აბსტრაქტი

მელატონინი არის მრავალფუნქციური ნეიროენდოკრინული ჰორმონი, რომელიც ძირითადად გამოიშვება ეპიფიზის მიერ და ფართოდ არის აღიარებული მისი როლით ცირკადული რიტმების რეგულირებაში. ქრონობიოლოგიური ფუნქციის გარდა, მელატონინი ახდენს მრავალფეროვან ბიოლოგიურ ეფექტებს, მათ შორის ანტიოქსიდანტურ აქტივობას, იმუნურ მოდულაციას, უჯრედების პროლიფერაციის რეგულირებასა და აპოპტოზის ინდუქციას. ამ თვისებებმა მიიპყრო მზარდი ყურადღება ონკოლოგიურ კვლევებში, განსაკუთრებით ჰორმონდამოკიდებული ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევებში. **ენდომეტრიუმის კარცინომა** მსოფლიოში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული გინეკოლოგიური კიბოა და ხშირად ვითარდება მრავალსაფეხურიანი პროცესით, რომელიც მოიცავს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიუმის ქსოვილში პროგრესულ მოლეკულურ ცვლილებებს. ენდომეტრიუმის სიმსივნეების პათოგენეზზე ძლიერ გავლენას ახდენს ჰორმონური რეგულირება, განსაკუთრებით ესტროგენის და პროგესტერონის სასიგნალო გზების მეშვეობით. თუმცა, ახალი მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ დამატებითმა ჰორმონურმა რეგულატორებმა, მათ შორის მელატონინმა, შეიძლება წვლილი შეიტანონ ენდომეტრიუმის კანცეროგენეზის კომპლექსურ მექანიზმებში.

მელატონინი ახდენს თავისი ბიოლოგიური ეფექტების უმეტესობას სპეციფიკური მემბრანული რეცეპტორების, ძირითადად MT1 და MT2-ის მეშვეობით, რომლებიც გამოხატულია მრავალ ქსოვილში, მათ შორის ქალის რეპროდუქციულ ტრაქტში. მიუხედავად ამისა, მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის ნიმუშები და ბიოლოგიური მნიშვნელობა კიბოსწინარე და ავთვისებიანი ენდომეტრიუმის დაზიანებებში ჯერ კიდევ არასაკმარისად არის შესწავლილი. ამ ურთიერთობების გაგებამ შეიძლება მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვცეს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიიდან კარცინომამდე პროგრესირების მოლეკულური მექანიზმების შესახებ. გარდა ამისა, მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის შეფასება, ენდომეტრიუმის პათოლოგიის სხვადასხვა ეტაპზე შეიძლება ხელი შეუწყოს დიაგნოსტიკური ან პროგნოზული ღირებულების მქონე ახალი ბიომარკერების იდენტიფიცირებას.

არსებული ლიტერატურის ანალიზი ხაზს უსვამს მელატონინის რეცეპტორების სიგნალიზაციის პოტენციურ მნიშვნელობას ენდომეტრიუმის სიმსივნეების განვითარებასა და პროგრესირებაში.

საკვანძო სიტყვები: მელატონინი; მელატონინის რეცეპტორები; MT1; MT2; ენდომეტრიუმი; ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია; ენდომეტრიუმის კარცინომა; ჰორმონული რეცეპტორები; ღეროვანი უჯრედები;

მელატონინი არის ენდოგენური ინდოლამინის ჰორმონი, რომელიც ძირითადად სინთეზირდება და გამოიყოფა ეპიფიზის მიერ ჰიპოთალამუსის ცირკადული დროის სისტემის მიერ გენერირებული სიგნალების საპასუხოდ.(1) მისი სეკრეცია მიჰყვება მაღალრეგულირებულ ცირკადულ რიტმს, რომელიც ხასიათდება დღის მანძილზე დაბალი დონით და ღამის პიკით, რომელიც ემთხვევა სიბნელეს. (2) მიუხედავად იმისა, რომ მელატონინი თავდაპირველად აღწერილი იყო, როგორც ჰორმონი, რომელიც პასუხისმგებელია ძილ-ღვიძილის ციკლებისა და ცირკადული რიტმების რეგულირებაზე, ათწლეულების განმავლობაში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მისი ბიოლოგიური მნიშვნელობა გაცილებით სცილდება ქრონობიოლოგიურ რეგულირებას.(3) მელატონინი მონაწილეობს ფიზიოლოგიური პროცესების ფართო სპექტრში, მათ შორის იმუნური ფუნქციის მოდულაციაში, მეტაბოლური აქტივობის რეგულირებაში, ანტიოქსიდანტური თავდაცვის მექანიზმებში, ნეიროპროტექციასა და რეპროდუქციულ პროცესებში.(4) ბოლო დროს ყურადღება სულ უფრო მეტად ექცევა მელატონინის პოტენციურ როლს სიმსივნის ბიოლოგიაში, განსაკუთრებით მისი უნარის გამო, გავლენა მოახდინოს უჯრედულ პროლიფერაციაზე, აპოპტოზზე, ანგიოგენეზსა და დიფერენციაციაზე. ეს პროცესები წარმოადგენს კანცეროგენეზის საფუძვლად მყოფ ფუნდამენტურ მექანიზმებს და შესაბამისად, მელატონინის სიგნალიზაციის შესწავლა კიბოს კვლევაში კვლევის მნიშვნელოვან სფეროდ იქცა.(5)

მელატონინის ბიოლოგიური მოქმედებები ხორციელდება როგორც რეცეპტორ-დამოკიდებული, ასევე რეცეპტორ-დამოუკიდებელი მექანიზმებით. რეცეპტორებით

განპირობებული მოქმედებები მოიცავს მაღალი აფინურობის მქონე G ცილასთან დაკავშირებულ რეცეპტორებს, რომლებიც ცნობილია როგორც მელატონინის რეცეპტორი ტიპი 1 (MT1) და მელატონინის რეცეპტორი ტიპი 2 (MT2). (6) ეს რეცეპტორები კოდირებულია MTNR1A და MTNR1B გენებით და ექსპრესირდება ადამიანის ქსოვილებისა და ორგანოების ფართო სპექტრში. (7) როგორც MT1, ასევე MT2 რეცეპტორები განლაგებულია უჯრედის მემბრანაში და ფუნქციონირებენ უჯრედშიდა სასიგნალო გზებით, რომლებიც მოიცავს ციკლურ ადენოზინ მონოფოსფატის ინჰიბირებას, ცილოვანი კინაზას აქტივობის მოდულაციას და ტრანსკრიფციის ფაქტორების რეგულირებას. (8) ამ რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს სასიგნალო კასკადებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ უჯრედულ მეტაბოლიზმზე, გენის ექსპრესიასა და უჯრედული ციკლის რეგულირებაზე. მემბრანასთან დაკავშირებული რეცეპტორების გარდა, მელატონინს შეუძლია ურთიერთქმედება უჯრედშიდა ცილებთან და ბირთვულ რეცეპტორებთან, რაც საშუალებას აძლევს მას პირდაპირ გავლენა მოახდინოს ტრანსკრიფციულ პროცესებზე. ეს რეცეპტორებისგან დამოუკიდებელი მექანიზმები მოიცავს მელატონინის როლს, როგორც ძლიერი თავისუფალი რადიკალების შემგროვებელს და მის უნარს, დაარეგულიროს ჟანგვითი სტრესი მიტოქონდრიულ ფუნქციასთან და ანტიოქსიდანტურ ფერმენტებთან ურთიერთქმედების გზით. (9)

მელატონინის რეცეპტორების განაწილება მრავალ ორგანოთა სისტემაში მიუთითებს, რომ მელატონინი მოქმედებს როგორც ფიზიოლოგიური პროცესების სისტემური რეგულატორი. რეპროდუქციულ ქსოვილებში მელატონინის რეცეპტორები აღმოჩენილია საკვერცხეში, პლაცენტაში, მიომეტრიუმსა და ენდომეტრიუმში. (10) ენდომეტრიუმში მელატონინის რეცეპტორების არსებობამ მნიშვნელოვანი სამეცნიერო ინტერესი გამოიწვია, რადგან ენდომეტრიუმის ქსოვილი რეპროდუქციული წლების განმავლობაში განიცდის უწყვეტ ციკლურ რემოდელირებას. (11,12) ენდომეტრიუმი ხასიათდება პროლიფერაციის, დიფერენციაციისა და დესქვამციის განმეორებითი ფაზებით ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-საკვერცხეების ღერძიდან მომდინარე ჰორმონალური სიგნალების საპასუხოდ. ეს ციკლური ცვლილებები მოითხოვს უჯრედების პროლიფერაციის, აპოპტოზის, ანგიოგენეზისა და იმუნური ურთიერთქმედების ზუსტ რეგულირებას ენდომეტრიუმის მიკროგარემოს ფარგლებში. იმის გამო, რომ მელატონინს შეუძლია გავლენა მოახდინოს ამ პროცესების უმეტესობაზე, მისი როლი ენდომეტრიუმის ფიზიოლოგიასა და პათოლოგიაში კვლევის სულ უფრო მნიშვნელოვანი კვლევის საგანი გახდა. (13)

ენდომეტრიუმის კარცინომა წარმოადგენს ქალის რეპროდუქციული სისტემის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს და მსოფლიოში წამყვან გინეკოლოგიურ კიბოს შორისაა. (14,15) ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა ენდომეტრიუმის კიბოს შემთხვევების უწყვეტი ზრდა ბოლო ათწლეულების განმავლობაში, განსაკუთრებით ინდუსტრიულ ქვეყნებში. ამ მზარდ შემთხვევების ზრდას რამდენიმე ფაქტორი უწყობს ხელს, მათ შორის სიმსუქნის, მეტაბოლური სინდრომის, შაქრიანი დიაბეტის, მენოპაუზის დაგვიანებისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებლების ზრდა. (14)

სიმსუქნე ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორად ითვლება, რადგან ცხიმოვანი ქსოვილი მოქმედებს როგორც ენდოკრინული ორგანო, რომელსაც შეუძლია ანდროგენების ესტროგენებად გარდაქმნა არომატაზას აქტივობის მეშვეობით. ეს პროცესი იწვევს მოცირკულირე ესტროგენის დონის მატებას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ენდომეტრიუმის ჭარბი პროლიფერაცია. როდესაც ესტროგენის სტიმულაცია ხდება პროგესტერონის საკმარისი ბალანსის არარსებობის შემთხვევაში, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკი მნიშვნელოვნად იზრდება.(16)

ენდომეტრიუმის კარცინომა წარმოიქმნება საშვილოსნოს ღრუს ეპითელიური გარსიდან და ვითარდება მრავალსაფეხურიანი პროცესით, რომელიც მოიცავს ენდომეტრიუმის ქსოვილში პროგრესულ მოლეკულურ და მორფოლოგიურ ცვლილებებს. ენდომეტრიუმის კარცინოგენეზის კლასიკური მოდელი განასხვავებს ენდომეტრიუმის კიბოს ორ ძირითად პათოგენეტიკურ ტიპს. I ტიპის ენდომეტრიუმის კარცინომა, რომელსაც ასევე ენდომეტრიოიდულ კარცინომას უწოდებენ, როგორც წესი, ესტროგენზე დამოკიდებულია და ხშირად წარმოიქმნება ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის კონტექსტში. ეს სიმსივნეები ხშირად ასოცირდება შედარებით ხელსაყრელ პროგნოზთან და ჩვეულებრივ პერიმენოპაუზურ ქალებში შეინიშნება.(17) II ტიპის ენდომეტრიუმის კარცინომა მოიცავს სეროზულ და ნათელ უჯრედულ კარცინომებს და ზოგადად ესტროგენ-დამოუკიდებლად ითვლება. ეს სიმსივნეები უფრო აგრესიულია, უპირატესად პოსტმენოპაუზურ ქალებში გვხვდება და უფრო ცუდ კლინიკურ შედეგებთან ასოცირდება. მიუხედავად იმისა, რომ ეს ორი კატეგორია წარმოადგენს განსხვავებულ პათოგენეტიკურ გზებს, ენდომეტრიუმის კარცინომის ორივე ფორმა მოიცავს კომპლექსურ მოლეკულურ ცვლილებებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ მრავალ უჯრედულ სასიგნალო გზაზე.

ნორმალური ენდომეტრიუმი მაღალი მგრძობელობით გამოირჩევა ჰორმონალურ რეგულაციის მიმართ, განსაკუთრებით ესტროგენისა და პროგესტერონის მოქმედებაზე. მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციული ფაზის დროს, ესტროგენი ასტიმულირებს ეპითელიური და სტრომული უჯრედების სწრაფ პროლიფერაციას ენდომეტრიუმის ქსოვილში. ეს პროცესი აუცილებელია ენდომეტრიუმის ლორწოვანი გარსის რეგენერაციისთვის მენსტრუაციის შემდეგ. შემდგომი სეკრეტორული ფაზის დროს, პროგესტერონი ხელს უწყობს ენდომეტრიუმის ჯირკვლებისა და სტრომული უჯრედების დიფერენციაციას, ამზადებს ქსოვილს ემბრიონის პოტენციური იმპლანტაციისთვის. ეს ჰორმონალური ეფექტები განპირობებულია ესტროგენის რეცეპტორებით და პროგესტერონის რეცეპტორებით, რომლებიც ფუნქციონირებენ როგორც ლიგანდ-აქტივირებული ტრანსკრიფციის ფაქტორები, რომლებიც არეგულირებენ გენის ექსპრესიას სამიზნე უჯრედებში. ესტროგენსა და პროგესტერონის სიგნალიზაციას შორის დელიკატური ბალანსის დარღვევა წარმოადგენს ენდომეტრიუმის პათოლოგიის საფუძვლად მყოფ ფუნდამენტურ მექანიზმს.(18,19)

პროგნოსტიკის ადეკვატური წინააღმდეგობის გარეშე ესტროგენის მუდმივმა სტიმულაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ენდომეტრიუმის უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაცია. დროთა განმავლობაში, ამ ჭარბმა პროლიფერაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის განვითარება, რომელიც ენდომეტრიუმის კარცინომის წინამორბედ დაზიანებად ითვლება. ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია ხასიათდება ჯირკვლებისა და სტრომის თანაფარდობის ზრდით და ენდომეტრიუმის ჯირკვლების არქიტექტურული ანომალიებით. ჰისტოლოგიურად, ჰიპერპლაზიურმა დაზიანებებმა შეიძლება აჩვენოს ჯირკვლების შეჯგუფება, ჯირკვლების არარეგულარული ფორმები და უჯრედული ატიპიის სხვადასხვა ხარისხი. ავთვისებიანი პროგრესირების რისკი დიდწილად დამოკიდებულია ციტოლოგიური ატიპიის არსებობაზე ან არარსებობაზე. ატიპიის გარეშე ჰიპერპლაზია, როგორც წესი, კარცინომაში პროგრესირების შედეგით დაბალ რისკს შეიცავს, ხოლო ატიპიური ჰიპერპლაზია, რომელსაც ასევე ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზია ეწოდება, წარმოადგენს ნამდვილ კიბოსწინარე დაზიანებას ინვაზიურ კარცინომაში განვითარების მნიშვნელოვნად მაღალი ალბათობით.(16,20)

ნორმალური ენდომეტრიუმის ქსოვილიდან ჰიპერპლაზიასა და საბოლოოდ კარცინომაში გადასვლა მოიცავს მრავალ მოლეკულურ ცვლილებას. ენდომეტრიუმის კარცინომაში ხშირად შეინიშნება სიმსივნის სუპრესორული გენებისა და ონკოგენების ზეგავლენის მქონე გენეტიკური მუტაციები. მაგალითად, PTEN სიმსივნის სუპრესორული გენის მუტაციები ენდომეტრიოიდულ ენდომეტრიუმის კარცინომაში გამოვლენილ ყველაზე ხშირ მოლეკულურ ცვლილებებს შორისაა. დამატებითი მოლეკულური მოვლენები შეიძლება მოიცავდეს PI3K/AKT სასიგნალო გზის აქტივაციას, შეუსაბამობის აღდგენის გენების ცვლილებებს და TP53-ის მუტაციებს, განსაკუთრებით სეროზულ კარცინომაში.(21–23) ეს გენეტიკური ცვლილებები ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციის დისრეგულაციას, აპოპტოზის დარღვევას, გენომურ არასტაბილურობას და სიმსივნური უჯრედების ინვაზიური პოტენციალის ზრდას.

გენეტიკური ფაქტორების გარდა, სიმსივნის მიკროგარემო გადამწყვეტ როლს ასრულებს ენდომეტრიუმის კანცეროგენეზში. მიკროგარემო შედგება სტრომული ფიბრობლასტებისგან, იმუნური უჯრედებისგან, ენდოთელიური უჯრედებისგან და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებისგან, რომლებიც დინამიურად ურთიერთქმედებენ ეპითელიურ უჯრედებთან. ეს ურთიერთქმედებები გავლენას ახდენს უჯრედების პროლიფერაციაზე, იმუნურ მეთვალყურეობაზე, ანგიოგენეზსა და ქსოვილების რემოდელირებაზე. სიმსივნის მიკროგარემოში ცვლილებებმა შეიძლება ხელი შეუწყოს ავთვისებიან ტრანსფორმაციას და სიმსივნის პროგრესირებას. ბოლოდროინდელმა კვლევებმა ხაზი გაუსვა იმუნური უჯრედების პოპულაციების მნიშვნელობას ენდომეტრიუმის მიკროგარემოში, მათ შორის ლიმფოციტების, მაკროფაგების და ბუნებრივი კილერი უჯრედების, რომლებიც მონაწილეობენ სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხებში.(24–27)

მელატონინი გავლენას ახდენს სიმსივნის მიკროგარემოში არსებულ მრავალ კომპონენტზე. ექსპერიმენტული კვლევები მიუთითებს, რომ მელატონინს შეუძლია იმუნური პასუხების მოდულირება ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტების და ბუნებრივი კილერი უჯრედების აქტივობის გაძლიერებით, ამავდროულად პროანთებითი ციტოკინების წარმოების დათრგუნვით. ამ იმუნომოდულატორული მოქმედებების მეშვეობით, მელატონინი შეიძლება ხელს უწყობდეს სიმსივნის განვითარებისა და პროგრესირების დათრგუნვას. გარდა ამისა, დადასტურებულია, რომ მელატონინი აფერხებს ანგიოგენეზს, პროცესს, რომლის დროსაც ახალი სისხლძარღვები წარმოიქმნება არსებული სისხლძარღვოვანი სისტემიდან. ანგიოგენეზი აუცილებელია სიმსივნის ზრდისთვის, რადგან ავთვისებიანი უჯრედები საჭიროებენ ჟანგბადის და საკვები ნივთიერებების უწყვეტ მიწოდებას მათი პროლიფერაციის შესანარჩუნებლად. დადასტურებულია, რომ მელატონინი ამცირებს პროანგიოგენურ ფაქტორებს, როგორცაა სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი, რითაც ზღუდავს სიმსივნის ვასკულარიზაციას.(28)

მელატონინის ბიოლოგიური აქტივობის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტი დაკავშირებულია მის ძლიერ ანტიოქსიდანტურ შესაძლებლობებთან. ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კანცეროგენეზში დნმ-ის დაზიანების გამოწვევით, მუტაგენეზის ხელშეწყობით და ონკოგენური სასიგნალო გზების გააქტიურებით. მელატონინი ფუნქციონირებს, როგორც ძლიერი თავისუფალი რადიკალების გამწმენდი.(29,30) მას შეუძლია რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების და რეაქტიული აზოტის სახეობების ნეიტრალიზება. თავისუფალი რადიკალების პირდაპირი ნეიტრალიზების გარდა, მელატონინი ასტიმულირებს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების, როგორცაა სუპეროქსიდდისმუტაზა, კატალაზა და გლუტათიონ პეროქსიდაზა, აქტივობას.(31,32) ჟანგვითი სტრესის შემცირებით, მელატონინს შეუძლია დაეხმაროს უჯრედული დნმ-ის დაცვას მუტაციური მოვლენებისგან, რომლებიც ხელს უწყობენ ავთვისებიან ტრანსფორმაციას.

ჰორმონდამოკიდებული კიბოს დროს, მელატონინი ურთიერთქმედებს ესტროგენის სასიგნალო გზებთან. ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია დათრგუნოს ესტროგენის რეცეპტორების ექსპრესია და დათრგუნოს ესტროგენით გამოწვეული პროლიფერაცია სიმსივნურ უჯრედებში. ეს ანტიესტროგენული თვისებები განსაკუთრებით აქტუალურია ენდომეტრიუმის კიბოსთვის, რადგან ესტროგენი ცენტრალურ როლს ასრულებს ენდომეტრიუმის უჯრედების პროლიფერაციის ხელშეწყობაში. ესტროგენის სასიგნალო გზების მოდულირებით, მელატონინს შეუძლია გავლენა მოახდინოს ესტროგენდამოკიდებული სიმსივნეების განვითარებასა და პროგრესირებაზე.

ბოლოდროინდელმა კვლევებმა ასევე ხაზი გაუსვა მელატონინის სიგნალიზაციასა და კიბოს ღეროვან უჯრედებს შორის პოტენციურ კავშირს. კიბოს ღეროვანი უჯრედები წარმოადგენენ სიმსივნური უჯრედების მცირე პოპულაციას, რომლებიც ხასიათდება თვითგანახლებისა და ჰეტეროგენული სიმსივნური უჯრედების პოპულაციების

გენერირების უნარით.(33) ითვლება, რომ ეს უჯრედები ხელს უწყობენ სიმსივნის წარმოქმნას, მეტასტაზირებას და ტრადიციული თერაპიის მიმართ რეზისტენტობას.(34–36) სიმსივნეებში კიბოს ღეროვანი უჯრედების არსებობა დაკავშირებულია ცუდ კლინიკურ შედეგებთან და რეციდივის გაზრდილ რისკთან. ექსპერიმენტული კვლევები ვარაუდობენ, რომ მელატონინმა შეიძლება შეაფერხოს კიბოს ღეროს მსგავსი უჯრედების პროლიფერაცია და ხელი შეუწყოს მათ დიფერენციაციას ნაკლებად აგრესიულ ფენოტიპებად. მიუხედავად იმისა, რომ ზუსტი მექანიზმები გაურკვეველი რჩება, მელატონინის რეცეპტორების სიგნალიზაცია, როგორც ჩანს, გავლენას ახდენს ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებასა და დიფერენციაციაში ჩართულ გზებზე.

ენდომეტრიუმის ქსოვილებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის ნიმუშები მიმდინარე კვლევის საგანია. ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა მელატონინის რეცეპტორების შემცირებული ექსპრესია ავთვისებიან ენდომეტრიუმში ნორმალურ ენდომეტრიუმთან შედარებით, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ მელატონინის სიგნალიზაციის დარღვევამ შეიძლება ხელი შეუწყოს სიმსივნის განვითარებას. სხვა კვლევებმა აჩვენა ექსპრესიის ცვალებადი ნიმუშები, რაც დამოკიდებულია სიმსივნის ქვეტიპსა და სტადიაზე. ეს შეუსაბამობები შეიძლება ასახავდეს კვლევის დიზაინში, ქსოვილების შერჩევასა და მეთოდოლოგიურ მიდგომებში არსებულ განსხვავებებს. მიუხედავად ამისა, არსებული მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებებმა შეიძლება როლი ითამაშოს ენდომეტრიუმის სიმსივნის ბიოლოგიაში.

იმუნოჰისტოქიმია წარმოადგენს აუცილებელ მეთოდოლოგიურ ინსტრუმენტს ქსოვილის ნიმუშებში რეცეპტორების ექსპრესიის შესაფასებლად. ეს ტექნიკა საშუალებას იძლევა ვიზუალიზაცია მოხდეს ცილის ლოკალიზაციის კონკრეტულ უჯრედულ კომპარტმენტებში და საშუალებას იძლევა შევადაროთ ექსპრესიის ნიმუშები სხვადასხვა პათოლოგიურ პირობებში. ენდომეტრიუმის პათოლოგიის კონტექსტში, იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის გამოყენება შესაძლებელია მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის შესაფასებლად, უჯრედების პროლიფერაციასთან, აპოპტოზთან და ჰორმონალურ სიგნალიზაციასთან დაკავშირებული სხვა მარკერებთან ერთად. ასეთი ანალიზები მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაწვდის დაავადების პროგრესირების საფუძვლად მყოფი მოლეკულური მექანიზმების შესახებ.

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის კვლევამ კიბოსწინარე და ავთვისებიანი ენდომეტრიუმის დაზიანებების დროს შესაძლოა ხელი შეუწყოს ენდომეტრიუმის კანცეროგენეზში ჩართული მოლეკულური გზების უკეთ გაგებას. დაავადების პროგრესირების სხვადასხვა ეტაპზე რეცეპტორების ექსპრესიის ნიმუშების შედარებით, შესაძლებელია ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის გაზრდილ რისკთან დაკავშირებული ბიომარკერების იდენტიფიცირება. გარდა ამისა, ენდომეტრიუმის სიმსივნის ბიოლოგიაში მელატონინის სიგნალიზაციის როლის გარკვევამ შესაძლოა ახალი გზები გახსნას თერაპიული ჩარევებისთვის, რომლებიც მიზნად ისახავს ჰორმონალურ და ცირკადულ მარეგულირებელ გზებს.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008 Jul;85(3):335–53. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.04.001 PubMed PMID: 18571301.
2. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2006 Nov;57(SUPPL. 5):19–39. doi:10.1056/nejm199701163360306 PubMed PMID: 17218758.
3. Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA, et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res.* 2005 Dec 1;65(23):11174–84. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1945 PubMed PMID: 16322268.
4. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Esquifino AI, Cardinali DP, et al. Melatonin, environmental light, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Apr;108(3):339–50. doi:10.1007/s10549-007-9617-5 PubMed PMID: 17541739.
5. Cao Y, Zhang H, Chen X, Li C, Chen J. Melatonin: a natural guardian in cancer treatment. *Front Pharmacol.* 2025;16:1617508. doi:10.3389/fphar.2025.1617508 PubMed PMID: 40756978.
6. Yuan L, Collins AR, Dai J, Dubocovich ML, Hill SM. MT1 melatonin receptor overexpression enhances the growth suppressive effect of melatonin in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Jun 28;192(1–2):147–56. doi:10.1016/S0303-7207(02)00029-1 PubMed PMID: 12088876.
7. Vijayalaxmi, Thomas CR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: From basic research to cancer treatment clinics. *Journal of Clinical Oncology.* 2002 May 15;20(10):2575–601. doi:10.1200/JCO.2002.11.004 PubMed PMID: 12011138.
8. Del Río B, García Pedrero JM, Martínez-Campa C, Zuazua P, Lazo PS, Ramos S. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor α via calmodulin. *Journal of Biological Chemistry.* 2004 Sep 10;279(37):38294–302. doi:10.1074/jbc.M403140200 PubMed PMID: 15229223.
9. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S. Anti-warburg effect of melatonin: A proposed mechanism to explain its inhibition of multiple diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 2;22(2):1–24. doi:10.3390/ijms22020764 PubMed PMID: 33466614.

10. Barrenetxe J, Delagrange P, Martínez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem*. 2004;60(1):61–72. doi:10.1007/BF03168221 PubMed PMID: 15352385.
11. Travis RC, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ. Melatonin and breast cancer: A prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Mar 17;96(6):475–82. doi:10.1093/jnci/djh077 PubMed PMID: 15026473.
12. Dana PM, Sadoughi F, Mobini M, Shafabakhsh R, Chaichian S, Moazzami B, et al. Molecular and Biological Functions of Melatonin in Endometrial Cancer. *Curr Drug Targets*. 2019 Sep 27;21(5):519–26. doi:10.2174/1389450120666190927123746 PubMed PMID: 31560286.
13. Wurtman RJ, Axelrod J. The Formation, Metabolism, and Physiologic Effects of Melatonin. *Adv Pharmacol*. 1968;6(C):141–51. doi:10.1016/S1054-3589(08)61167-9 PubMed PMID: 4874443.
14. Kumari A, Quraishi R, Kumar A, Singh S, Singhal S, Singh N. Association of sleep quality and urinary melatonin levels with endometrial cancer: A case control pilot study. *Ind Psychiatry J*. 2026 Jan;35(1):173–5. doi:10.4103/ipj.ipj_222_25
15. Molecular and Biological Functions of Melatonin in Endometrial Cancer | Bentham Science Publishers [Internet]. [cited 2026 Mar 16]. Available from: <https://www.benthamdirect.com/content/journals/cdt/10.2174/1389450120666190927123746>
16. Melatonin alleviates progression of uterine endometrial cancer by suppressing estrogen/ubiquitin C/SDHB-mediated succinate accumulation - ScienceDirect [Internet]. [cited 2026 Mar 16]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383520300719>
17. Grin W, Grünberger W. A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;45(1):62–5. doi:10.1159/000009926 PubMed PMID: 9473168.
18. Gu C, Yang H, Chang K, Zhang B, Xie F, Ye J, et al. Melatonin alleviates progression of uterine endometrial cancer by suppressing estrogen/ubiquitin C/SDHB-mediated succinate accumulation. *Cancer Lett*. 2020 Apr 28;476:34–47. doi:10.1016/j.canlet.2020.02.009 PubMed PMID: 32061949.
19. Nagata C, Nagao Y, Yamamoto S, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Light exposure at night, urinary 6-sulfatoxymelatonin, and serum estrogens and androgens in

- postmenopausal Japanese women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2008 Jun;17(6):1418–23. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0656 PubMed PMID: 18559557.
20. Cos S, González A, Güezmes A, Mediavilla MD, Martínez-Campa C, Alonso-González C, et al. Melatonin inhibits the growth of DMBA-induced mammary tumors by decreasing the local biosynthesis of estrogens through the modulation of aromatase activity. *Int J Cancer*. 2006 Jan 15;118(2):274–8. doi:10.1002/ijc.21401 PubMed PMID: 16080194.
 21. Kepuladze S, Burkadze G, Kokhreidze I, Kepuladze S, Burkadze G, Kokhreidze I. Epithelial-Mesenchymal Transition Indexes in Triple-Negative Breast Cancer Progression and Metastases. *Cureus*. 2024 Sep 6;16(9). doi:10.7759/CUREUS.68761
 22. Shengelaia K, Kokhreidze I, Burkadze G, Kepuladze S, Tevzadze N. Challenges of Androgen Receptor Expression in Epithelial Tumors of the Breast and Ovary. *ქართველი მეცნიერები*. 2023 Aug 4;5(3):75–84. doi:10.52340/2023.05.03.09
 23. Turashvili T, Tevdorashvili G, Burkadze G, Kepuladze S. Evaluation of proliferative activity of endometrial metaplasias by AgNor technology. *ქართველი მეცნიერები*. 2023 Jul 9;5(3):10–20. doi:10.52340/2023.05.03.02
 24. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol*. 2006 Nov 13;6(11):836–48. doi:10.1038/nri1961 PubMed PMID: 17063185.
 25. Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chrétien AS, Fattori S, Gorvel L, Provansal M, et al. Endometrial Carcinoma: Immune Microenvironment and Emerging Treatments in Immuno-Oncology. *Biomedicines*. 2021 Jun 1;9(6). doi:10.3390/BIOMEDICINES9060632 PubMed PMID: 34199461.
 26. Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chrétien AS, Fattori S, Gorvel L, Provansal M, et al. Endometrial Carcinoma: Immune Microenvironment and Emerging Treatments in Immuno-Oncology. *Biomedicines*. 2021 Jun 1;9(6):632. doi:10.3390/BIOMEDICINES9060632 PubMed PMID: 34199461.
 27. Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chrétien AS, Fattori S, Gorvel L, Provansal M, et al. Endometrial Carcinoma: Immune Microenvironment and Emerging Treatments in Immuno-Oncology. *Biomedicines*. 2021 Jun 1;9(6):632. doi:10.3390/BIOMEDICINES9060632 PubMed PMID: 34199461.
 28. A Gonzalez-Gonzalez AGCAGJMMCMCSC. Complementary actions of melatonin on angiogenic factors, the angiotensin/Tie2 axis and VEGF, in cocultures of human endothelial and breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2018;39:433–41.

29. RJ Reiter SRCDTMJAGBX. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:3863–81.
30. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Molecular Medicine.* 2009 Jan;15(1–2):43–50. doi:10.2119/MOLMED.2008.00117 PubMed PMID: 19011689.
31. 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.
32. 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.
33. Wellner U, Schubert J, Burk UC, Schmalhofer O, Zhu F, Sonntag A, et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol.* 2009 Dec;11(12):1487–95. doi:10.1038/NCB1998 PubMed PMID: 19935649.
34. Kepuladze S, Nikolaishvili N, Chichua G, Burkadze G. Molecular markers of the progression of conjunctival neoplastic epithelial lesions and its correlation with P16 and HPV expression. *Indian Journal of Pathology and Oncology.* 2023 Mar 28;10(1):40–3. doi:10.18231/J.IJPO.2023.007
35. 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. doi:10.18231/J.IJPO.2022.076
36. Kepuladze S, Dzotsenidze T, Gvenetadze A, Gachechiladze M, Burkadze G. Immunohistochemical phenotype of fallopian tubes in patients with different grades of serous ovarian carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Oncology.* 2022 Dec 28;9(4):301–5. doi:10.18231/J.IJPO.2022.073

Features of Melatonin Receptor Expression in Endometrial Precancerous and Neoplastic Processes

Critical Literature Review

Natia Kipiani¹; Mariam Kharashvili²; Zaza Bokhua³; Giorgi Burkadze⁴; Shota Kepuladze⁵;

¹PhD Student at New Vision University, Obstetrician-Gynecologist (Clinic LeaderMed);

²Associate Professor in Obstetrics and Gynecology at New Vision University; ³Director of the Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development at Tbilisi State Medical University; ⁴Head of the Department of Molecular Pathology at Tbilisi State Medical University; Professor; Medical Pathologist; ⁵Associate Professor of the Department of Molecular Pathology at Tbilisi State Medical University; Medical Pathologist;

Abstract

Melatonin is a multifunctional neuroendocrine hormone produced primarily by the pineal gland and widely recognized for its role in the regulation of circadian rhythms. In addition to its chronobiological function, melatonin exerts a variety of biological effects, including antioxidant activity, immune modulation, regulation of cell proliferation, and induction of apoptosis. These properties have attracted increasing attention in oncology research, particularly in hormone-dependent malignancies. Endometrial carcinoma is one of the most common gynecological cancers worldwide and often develops through a multistep process involving endometrial hyperplasia and progressive molecular changes in endometrial tissue. The pathogenesis of endometrial tumors is strongly influenced by hormonal regulation, particularly through estrogen and progesterone signaling pathways. However, emerging evidence suggests that additional hormonal regulators, including melatonin, may contribute to the complex mechanisms of endometrial carcinogenesis.

Melatonin exerts most of its biological effects through specific membrane receptors, mainly MT1 and MT2, which are expressed in many tissues, including the female reproductive tract. However, the expression patterns and biological significance of melatonin receptors in precancerous and malignant endometrial lesions are still poorly understood. Understanding these relationships may provide important insights into the molecular mechanisms of progression from endometrial hyperplasia to carcinoma. Furthermore, assessment of melatonin receptor expression at different stages of endometrial pathology may help identify novel biomarkers with diagnostic or prognostic value.

A review of the existing literature highlights the potential importance of melatonin receptor signaling in the development and progression of endometrial tumors.

Keywords: melatonin; melatonin receptors; MT1; MT2; endometrium; endometrial hyperplasia; endometrial carcinoma; hormone receptors; stem cells;

ავტორების შესახებ ინფორმაცია

ნათია ყიფიანი - ნიუ ვიჟენის უნივერსიტეტის დოქტორანტი, მეან- გინეკოლოგი (კლინიკა ლიდერმედი);

Natia Kipiani – PhD Student at New Vision University, OBG (Clinic LiederMed);

Email: Kipiani.natia@gmail.com

ORCID: -

მარიამ ხარაიშვილი - ასოცირებული პროფესორი მეან-გინეკოლოგიის მიმართულებით ნიუ ვიჟენის უნივერსიტეტი;

Mariam Kharaiashvili - Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, New Vision University

Email: Mkharaiashvili@newvision.ge

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7995-3853>

ზაზა ბოხუა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დიპლომისშემდგომი სამედიცინო განათლების და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტის დირექტორი

Zaza Bokhua - Director of the Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development of Tbilisi State Medical University

Email: Zbokhua@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-4513>

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

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, პათოლოგანატომი;

Shota Kepuladze – Associate Professor at Tbilisi State Medical University, Pathologist;

Email: Shota.kepuladze@gmail.com

Phone Number: +995598297600

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