

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები სხვადასხვა ტიპის კოლორექტულ პოლიპებში, მისი კავშირი პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიასა და ღეროვან უჯრედულ მახასიათებლებთან

(ლიტერატურის კრიტიკული მიმოხილვა)

ლაშა ჩინჩალაძე¹; თამარ სალაძე²; გიორგი ბურკაძე³; შოთა კეპულაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი; ⁴თსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

აბსტრაქტი

კოლორექტული პოლიპები წარმოადგენს ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელიც მოიცავს როგორც კეთილთვისებიან, ასევე კიბოსწინარე დაზიანებებს და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კოლორექტული კარცინოგენეზის პროცესში. ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მელატონინისა და მისი რეცეპტორების (MT1, MT2) მონაწილეობას სიმსივნური პროცესების რეგულაციაში. მელატონინის რეცეპტორები დაკავშირებულია უჯრედული პროლიფერაციის, აპოპტოზის, ანგიოგენეზის, იმუნური პასუხისა და ღეროვანი უჯრედების ბიოლოგიის კონტროლთან, რაც მათ პერსპექტიულ ბიომარკერებად აქცევს სხვადასხვა ნეოპლაზიური პროცესის შეფასებისათვის.

წინამდებარე ლიტერატურული მიმოხილვის მიზანია კოლორექტულ პოლიპებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის თანამედროვე მონაცემების ანალიზი და მათი კავშირის შეფასება დისპლაზიის ხარისხთან, პროლიფერაციულ-აპოპტოზურ აქტივობასთან, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიასა და ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლებთან. განხილულია MT1 და MT2 რეცეპტორების ბიოლოგიური როლი, მათი მონაწილეობა Wnt/ β -კატენინის, MAPK/ERK და სხვა სასიგნალო გზების რეგულაციაში, აგრეთვე მათი გავლენა კოლორექტული ნეოპლაზიის განვითარებასა და პროგრესირებაზე.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება შეიძლება ასოცირებული იყოს დისპლაზიის პროგრესირებასთან, უჯრედული პროლიფერაციის გაძლიერებასთან, აპოპტოზის დათრგუნვასთან და უფრო აგრესიული ბიოლოგიური ქცევის ფორმირებასთან. ასევე სავარაუდოა მათი კავშირი ჰორმონული რეგულაციისა და ღეროვანი უჯრედების მარკერებთან, რაც დამატებით უსვამს ხაზს მელატონინის სასიგნალო სისტემის მნიშვნელობას კოლორექტალური კარცინოგენეზის პროცესში.

მელატონინის რეცეპტორების დეტალური შესწავლა შეიძლება გახდეს ახალი პროგნოზული ბიომარკერების იდენტიფიკაციის საფუძველი და ხელი შეუწყოს პერსონალიზებული თერაპიული მიდგომების განვითარებას კოლორექტული პოლიპებისა და კოლორექტული კიბოს მართვაში.

საკვანძო სიტყვები: მელატონინი, მელატონინის რეცეპტორები, MT1, MT2, კოლორექტული პოლიპები, დისპლაზია, კოლორექტული კიბო, β -კატენინი, პროლიფერაცია, აპოპტოზი, ღეროვანი უჯრედები, ჰორმონული რეცეპტორები.

მელატონინი, ეს არის ჰორმონი, რომელიც ძირითადად წარმოიქმნება თავის ტვინის ჰიპოფიზში გადამწყვეტ როლს ასრულებს სხეულის ცირკადული რიტმის, მათ შორის ძილ-ღვიძილის ასევე სითხური ბალანსის რეგულირებაში. ეს ჰორმონი აუცილებელია სხეულის ბუნებრივი ძილ-ღვიძილის პატერნის შესანარჩუნებლად, რადგან მისი სინთეზი და გამოყოფა მჭიდრო კავშირშია სინათლისა და სიბნელის ციკლთან. ღამის განმავლობაში, სინათლის არარსებობის შემთხვევაში, მელატონინის დონე იზრდება, რაც ორგანიზმს ძილისთვის მომზადების სიგნალს აძლევს. სინათლის ზემოქმედება აფერხებს მელატონინის გამომუშავებას, რაც ხელს უწყობს სიფხიზლის განვითარებას.[1] ძილის რეგულაციის ცნობილი ფუნქციის გარდა, მელატონინს გააჩნია ბიოლოგიური თვისებების მრავალფეროვნება. ის მოქმედებს როგორც ძლიერი ანტიოქსიდანტი, ხელს უწყობს მავნე თავისუფალი რადიკალების განეიტრალებას და ამცირებს ოქსიდაციურ სტრესს ორგანიზმში. მელატონინი ასევე თამაშობს გადამწყვეტ როლს იმუნური სისტემის მოდულაციაში, იმუნური უჯრედების აქტივობის გაძლიერებაში და სხეულის ბუნებრივი თავდაცვის მექანიზმების მხარდაჭერაში. გარდა ამისა, ეს ჰორმონი მონაწილეობს რეპროდუქციული ჰორმონების რეგულირებაში, გავლენას ახდენს სექსუალური ფუნქციისა და ნაყოფიერების სხვადასხვა ასპექტზე.[2]

მელატონინი თავის ეფექტს ახდენს სპეციფიკური რეცეპტორების მეშვეობით, უპირველეს ყოვლისა MT1 და MT2 რეცეპტორების მეშვეობით, რომლებიც წარმოადგენს უჯრედების ზედაპირზე განლაგებულ G- პროტეინთან დაწყვილებულ რეცეპტორებს. ეს რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული მთელ სხეულში, მათ შორის ტვინში, გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში, ღვიძლში და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. ამ რეცეპტორებთან შეკავშირებით, მელატონინი გავლენას ახდენს ფიზიოლოგიური პროცესების

მრავალფეროვნებაზე და გადამწყვეტ როლს ასრულებს სხეულის ცირკადული რიტმის, ძილ-ღვიძილის ციკლების, განწყობის, იმუნური ფუნქციისა და სიმსივნის ზრდის რეგულირებაში. ამ რეცეპტორებთან მელატონინის შეკავშირება იწვევს კომპლექსურ სასიგნალო კასკადებს, რომლებიც საბოლოოდ მოდულირებენ გენის ექსპრესიას და უჯრედულ აქტივობას, რაც მათ მნიშვნელოვან სამიზნეებად აქცევს ჯანმრთელობის სხვადასხვა მდგომარეობის გასაგებად და პოტენციურად სამკურნალოდ, მათ შორის ავთვისებიანი პროცესების დროს.[2], [3]

მელატონინის როლმა კიბოს ბიოლოგიაში მნიშვნელოვანი ინტერესი გამოიწვია ბოლო წლებში. ვრცელი კვლევა ვარაუდობს, რომ მელატონინის რეცეპტორები, განსაკუთრებით MT1 და MT2 ქვეტიპები, გადამწყვეტ როლს თამაშობენ კიბოს უჯრედების გამრავლების ინჰიბირებაში, აპოპტოზის (უჯრედების დაპროგრამებული სიკვდილი) ხელშეწყობაში და მეტასტაზების ჩახშობაში. მელატონინის რეცეპტორების ეს ძლიერი კიბოს საწინააღმდეგო თვისებები აქცევს მათ მიმზიდველ სამიზნედ თერაპიული ინტერვენციებისთვის სხვადასხვა ტიპის კიბოს, მათ შორის კოლორექტული კიბოს დროს. სპეციფიკური სასიგნალო გზებისა და მოლეკულური მექანიზმების გაგებით, რომლითაც მელატონინის რეცეპტორები ახდენენ თავის სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტს, მკვლევარები ცდილობენ ახალი თერაპიული საშუალებების შემუშავებას, რომელსაც შეუძლია გამოიყენოს ამ რეცეპტორების დამცავი შესაძლებლობები კოლორექტული კიბოს პრევენციისა და მკურნალობის უფრო ეფექტურად წარმართვისათვის.[3], [4], [5]

კოლორექტული კიბო კიბოს ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული და ლეტალური ფორმაა მთელს მსოფლიოში. კოლორექტული კიბოს განვითარება, როგორც წესი, მიჰყვება ეტაპობრივ პროგრესს, იწყება კეთილთვისებიანი კიბოსწინარე პოლიპების წარმოქმნით, რომლებიც საბოლოოდ შეიძლება გარდაიქმნას ავთვისებიან სიმსივნედ. ამ მრავალსაფეხურიან კანცეროგენულ პროცესზე გავლენას ახდენს გენეტიკური, ეპიგენეტიკური და გარემო ფაქტორების რთული ურთიერთქმედება. ამ პროგრესირების საფუძველში მოლეკულური მექანიზმების გაგება გადამწყვეტია კოლორექტული კიბოს პროფილაქტიკისთვის, ადრეული გამოვლენისა და დამიზნებითი მკურნალობის უფრო ეფექტური სტრატეგიების შემუშავებისთვის.[6]

ახალი მტკიცებულებები ვარაუდობენ, რომ მელატონინის რეცეპტორებმა შესაძლოა გადამწყვეტი როლი შეასრულონ კოლორექტული კიბოს პროგრესირებაში, ცნობილია, რომ მას გააჩნია სხვადასხვა კიბოს საწინააღმდეგო თვისებები, მათ შორის უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვის, აპოპტოზის ხელშეწყობისა და მეტასტაზების ჩახშობის უნარი. მელატონინის შეკავშირება მის სპეციფიკურ რეცეპტორებთან, ძირითადად MT1 და MT2, იწვევს რთულ სასიგნალო კასკადებს, რომლებსაც შეუძლიათ გენის ექსპრესიისა და უჯრედული პროცესების მოდულირება. ამ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის, განაწილებისა და ფუნქციური მნიშვნელობის გამოკვლევა კოლორექტალურ ქსოვილებში შეიძლება მოგაწოდოთ ღირებული ინფორმაცია მოლეკულური მექანიზმების შესახებ, რომლებიც ხელს უწყობენ კეთილთვისებიანი პოლიპების

ტრანსფორმაციას ავთვისებიან სიმსივნეებად. ამ ცოდნამ შეიძლება გზა გაუხსნას ახალი თერაპიული მიდგომების შემუშავებას, რომლებიც მიზნად ისახავს მელატონინის რეცეპტორების შუამავლობით გზებს, პოტენციურად გვთავაზობს ახალ გზებს კოლორექტული კიბოს პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის.[6], [7]

მელატონინი თავის ბიოლოგიურ ეფექტს ახორციელებს ძირითადად ორი რეცეპტორის ქვეტიპის მეშვეობით: MT1 (Mel1a) და MT2 (Mel1b). ეს რეცეპტორები მიეკუთვნება G-პროტეინ-დაწყვილებული რეცეპტორების ოჯახს (GPCR), რომელიც არის ერთ-ერთი ყველაზე დიდი და მრავალფეროვანი რეცეპტორების ოჯახი ადამიანის გენომში.

MT1 რეცეპტორი (Mel1a): MT1 რეცეპტორი არის GPCR, რომელიც შედგება შვიდი ტრანსმემბრანული ხვეულისგან. ის კოდირებულია MTNR1A გენით, რომელიც მდებარეობს 4q35.1 ქრომოსომაზე. MT1 რეცეპტორი გამოხატულია სხვადასხვა ქსოვილებში, მათ შორის ტვინში (განსაკუთრებით სუპრაქიაზიმურ ბირთვში), გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში, ღვიძლში, თირკმელებში და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში.

MT1 რეცეპტორი უპირველეს ყოვლისა შუამავალია მელატონინის ძილის გამამდიერებელ ეფექტებზე, ცირკადული რიტმის რეგულირებით. ის ასევე თამაშობს როლს ვაზოკონსტრიქციაში, იმუნური პასუხის მოდულაციაში და კიბოს უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბირებაში.[8]

MT2 რეცეპტორი (Mel1b): MT1-ის მსგავსად, MT2 რეცეპტორი არის GPCR შვიდი ტრანსმემბრანული დომენით. ის კოდირებულია MTNR1B გენით, რომელიც მდებარეობს 11q21-q22 ქრომოსომაზე. MT2 რეცეპტორი ფართოდ არის გავრცელებული ბადურაზე, ტვინში, სისხლძარღვებში და სხვადასხვა პერიფერიულ ქსოვილებში, მათ შორის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. [8], [9] MT2 რეცეპტორი ჩართულია ცირკადული რიტმის ფაზის ცვლაში, გლუკოზის ცვლის მოდულაციაში და იმუნურ პასუხებში. ის ასევე გავლენას ახდენს კიბოს ბიოლოგიაზე აპოპტოზის ხელშეწყობით, ანგიოგენეზის ინჰიბირებით და სიმსივნის ზრდის ჩახშობით.

სხვა პოტენციური მელატონინის რეცეპტორები: მიუხედავად იმისა, რომ MT1 და MT2 არის პირველადი რეცეპტორები, რომელთა მეშვეობითაც მელატონინი ახორციელებს თავის ეფექტს, არსებობს მტკიცებულება, რომელიც მიუთითებს მელატონინის დამაკავშირებელი სხვა ადგილების არსებობაზე, როგორცაა MT3, რომელიც შეიძლება დაკავშირებული იყოს ქინონ რედუქტაზა 2-თან (QR2). ამ დამატებითი რეცეპტორების როლი კიბოს ბიოლოგიაში ჯერ კიდევ გამოკვლევის პროცესშია და რჩება აქტიური შესწავლის სფეროდ.[10]

ორივე MT1 და MT2 რეცეპტორები არის GPCR, რომლებიც ააქტიურებენ უჯრედშიდა სასიგნალო კასკადებს მელატონთან შეკავშირებისას. ამ რეცეპტორებთან დაკავშირებული ძირითადი სასიგნალო გზები მოიცავს:

G-პროტეინის სიგნალის გადაცემა : მელატონინის შებოჭვისას, MT1 და MT2 რეცეპტორები წყვილდება სხვადასხვა ტიპის G-პროტეინებთან, კონკრეტულად ინჰიბიტორულ Gi პროტეინებთან და მასტიმულირებელ Gq პროტეინებთან. ეს ორმაგი

შეერთება იწვევს კომპლექსურ სასიგნალო კასკადებს, რომლებიც კონვერტირდება ადენილილ ციკლაზას აქტივობის მოდულაციაზე.

მელატონინის დაკავშირება მის რეცეპტორებთან იწვევს ადენილილ ციკლაზას, ფერმენტის დათრგუნვას, რომელიც პასუხისმგებელია ციკლური AMP-ის (cAMP) სინთეზზე. უჯრედშიდა cAMP დონის შემდგომი შემცირება იწვევს პროტეინ კინაზა A-ს, სხვადასხვა უჯრედული პროცესების ძირითადი რეგულატორის აქტივაციის შემცირებას.

ეს G-პროტეინის შუამავლობით სასიგნალო გზა გადამწყვეტია სხეულის ცირკადული რიტმის რეგულირებისთვის, ძილ-ღვიძილის ციკლის კონტროლისთვის, ასევე უჯრედების გამრავლების მოდულაციისთვის. cAMP/PKA სიგნალის ინჰიბირებით, მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ დათრგუნონ კიბოს უჯრედების პროლიფერაცია, რაც ამ გზას აქცევს ცენტრალურ მექანიზმად, რომლის მეშვეობითაც მელატონინი ახდენს თავის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტს.

ფოსფოლიპაზა C (PLC) გზა: მელატონინის რეცეპტორების მიერ Gq ცილების გააქტიურებამ ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ფოსფოლიპაზა C (PLC) სტიმულირება, რაც იწვევს ინოზიტოლ ტრიფოსფატის (IP3) და დიაცილგლიცეროლის (DAG) გამომუშავებას. ეს მოლეკულები ზრდის უჯრედშიდა კალციუმის დონეს და ააქტიურებს პროტეინ კინაზა C (PKC), რომელიც ჩართულია სხვადასხვა უჯრედულ პროცესებში, მათ შორის აპოპტოზსა და იმუნურ პასუხებში.[11], [12]

MAPK/ERK გზა: მელატონინის რეცეპტორებს ასევე შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ მიტოგენით გააქტიურებულ პროტეინ კინაზაზე/უჯრედგარე სიგნალით რეგულირებულ კინაზაზე (MAPK/ERK) გზაზე. ეს გზა გადამწყვეტ როლს ასრულებს უჯრედების დიფერენციაციაში, პროლიფერაციაში და გადარჩენაში. კიბოს უჯრედებში MAPK/ERK გზის მოდულაციას მელატონინის რეცეპტორებით შეუძლია დათრგუნოს სიმსივნის ზრდა და ხელი შეუწყოს აპოპტოზს.

ბირთვული სიგნალის გადაცემა: მემბრანასთან დაკავშირებული რეცეპტორების გარდა, მელატონინს შეუძლია გავლენა მოახდინოს ბირთვული რეცეპტორების მეშვეობით, როგორცაა რეტინოიდებთან დაკავშირებული რეცეპტორების ოჯახი (ROR). ეს რეცეპტორები მონაწილეობენ იმუნურ ფუნქციასთან, ანთეზასთან და კიბოსთან დაკავშირებული გენების ტრანსკრიპციულ რეგულირებაში.

მელატონინის რეცეპტორების როლი კანცეროგენეზში მრავალმხრივია და მოიცავს სხვადასხვა მექანიზმებს, რომლებსაც შეუძლიათ დათრგუნონ ან ხელი შეუწყონ კიბოს განვითარებას. [12], [13]

ნაჩვენებია, რომ მელატონინის რეცეპტორები აფერხებენ კიბოს უჯრედების პროლიფერაციას ციკლინის D1-ის, უჯრედული ციკლის მთავარი რეგულატორის დაქვეითებით. ეს ეფექტი ხდება cAMP/PKA სიგნალიზაციის ჩახშობისა და MAPK/ERK გზის მოდულაციის გზით .

აპოპტოზის ხელშეწყობა: მელატონინის რეცეპტორების გააქტიურებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს აპოპტოზს კიბოს უჯრედებში პრო-აპოპტოზური ცილების (მაგ., ბაქსი) და

ანტიაპოპტოზური ცილების (მაგ., Bcl-2) რეგულაციის გზით. ეს აპოპტოზური ეფექტი ხშირად შუამავლობს PLC/PKC გზის და კასპაზების გააქტიურების მეშვეობით.[14]

მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ დათრგუნონ კიბოს მეტასტაზები მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების (MMPs) ექსპრესიის შემცირებით, რომლებიც წარმოადგენენ ფერმენტებს, რომლებიც ანადგურებენ უჯრედგარე მატრიქსს და ხელს უწყობენ სიმსივნის შეჭრას. გარდა ამისა, მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ დათრგუნონ ანგიოგენეზი, ახალი სისხლძარღვების ფორმირება, რომლებიც აწვდიან საკვებ ნივთიერებებს სიმსივნეებს, სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) ექსპრესიის დაქვეითებით.

მელატონინის რეცეპტორები თამაშობენ როლს იმუნური პასუხის მოდულაციაში, რაც გადამწყვეტია კარცინოგენეზში. მელატონინს შეუძლია გააძლიეროს ბუნებრივი მკვლელი (NK) უჯრედების, ციტოტოქსიური T ლიმფოციტების და მაკროფაგების აქტივობა, რაც ხელს უწყობს იმუნური სისტემის უნარს, მიზანმიმართოს და გაანადგუროს კიბოს უჯრედები.

მიუხედავად იმისა, რომ მელატონინის რეცეპტორები ზოგადად განიხილება კიბოს საწინააღმდეგოდ, ზოგიერთი კვლევა ვარაუდობს, რომ გარკვეულ პირობებში, მელატონინის სიგნალის გადაცემას შეიძლება ჰქონდეს პრო-სიმსივნური ეფექტი. მაგალითად, ჰორმონზე დამოკიდებულ კიბოებში, როგორცაა ძუძუს კიბო, მელატონინს შეუძლია ურთიერთქმედება ესტროგენის რეცეპტორებთან და გავლენა მოახდინოს სიმსივნის ზრდაზე სხვადასხვა კომპლექსური გზებით.

კოლორექტული კიბოს ქსოვილებში მელატონინის რეცეპტორების იმუნოჰისტოქიმიურმა ანალიზმა შეიძლება მოგვაწოდოს ღირებული ინფორმაცია სიმსივნეების ბიოლოგიური ქცევის შესახებ. მაგალითად, კვლევებმა აჩვენა, რომ MT1 და MT2 რეცეპტორების ექსპრესია კოლორექტულ სიმსივნეებში ხშირად მცირდება ნორმალურ ქსოვილებთან შედარებით, რაც მიუთითებს მელატონინის სიგნალის პოტენციურ დაკარგვაზე კიბოს პროგრესირებაში. ამ რეცეპტორების ექსპრესიის დონე შეიძლება იყოს დაკავშირებული სხვადასხვა კლინიკურ პარამეტრებთან, როგორცაა სიმსივნის ხარისხი, სტადია და პაციენტის ზოგადი პროგნოზი.[15]

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის პროგნოზული მნიშვნელობა შესწავლილია სხვადასხვა ტიპის შემთხვევებში. მელატონინის რეცეპტორების მაღალი ექსპრესია, განსაკუთრებით MT1, დაკავშირებულია ხელსაყრელ პროგნოზთან ზოგიერთ კვლევაში, სავარაუდოდ, ამ რეცეპტორების შუამავლობით გამოწვეული ანტიპროლიფერაციული და პრო-აპოპტოზური ეფექტების გამო. პირიქით, მელატონინის რეცეპტორების შემცირებული ან არარსებობა შეიძლება დაკავშირებული იყოს უფრო აგრესიულ სიმსივნის ქცევასთან და ცუდ შედეგებთან.

β-კატენინის გზა, რომელიც ასევე ცნობილია როგორც Wnt სასიგნალო გზა, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედების პროლიფერაციის, დიფერენციაციისა და გადარჩენის რეგულირებაში. კოლორექტული კიბოს კონტექსტში, β-კატენინის გზის არასწორად გააქტიურება სიმსივნის წარმოქმნის მთავარი მამოძრავებელია. APC გენში ან

თავად β -კატენინის მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს ბირთვში β -კატენინის დაგროვება, სადაც ის მოქმედებს როგორც ტრანსკრიპციული კო-აქტივატორი უჯრედების პროლიფერაციასა და გადარჩენაში ჩართული გენებისთვის.[16]

უახლესმა კვლევამ ხაზგასმით გამოავლინა პოტენციური ურთიერთქმედება მელატონინის სიგნალიზაციასა და β -კატენინის გზას კოლორექტული კიბოს დროს. მელატონინს, მისი რეცეპტორების მეშვეობით, შეუძლია β -კატენინის გზის მოდულირება β -კატენინის სტაბილურობაზე და ლოკალიზაციაზე ზემოქმედებით. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ მელატონინი ხელს უწყობს β -კატენინის დეგრადაციას მისი ფოსფორილებისა და შემდგომი უბიქვიტინაციის გაძლიერებით. ეს იწვევს ბირთვული β -კატენინის დონის შემცირებას, რითაც აფერხებს ონკოგენების ტრანსკრიფციას, როგორცაა c-Myc და ციკლინი D1.[17]

მელატონინის უნარი, დათრგუნოს β -კატენინის გზა, ვარაუდობს, რომ მელატონინი ან მისი ანალოგები შეიძლება იყოს შესწავლილი, როგორც პოტენციური თერაპიული აგენტები კოლორექტული კიბოს დროს, განსაკუთრებით სიმსივნეებში, რომლებსაც ახასიათებთ ჰიპერაქტიური Wnt/ β -კატენინის სიგნალიზაცია. როგორც მელატონინის რეცეპტორების, ასევე β -კატენინის იმუნოჰისტოქიმიურმა ანალიზმა კოლორექტული კიბოს ქსოვილებში შეიძლება უზრუნველყოს ამ გზების ურთიერთქმედების შესახებ დამატებითი ინფორმაცია და დაეხმაროს პაციენტების იდენტიფიცირებას, რომლებსაც შეუძლიათ ისარგებლონ მელატონინზე დაფუძნებული თერაპიებით.

ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა პოტენციური კავშირი მელატონინის დონესა და კოლორექტური კიბოს განვითარების რისკს შორის. მაგალითად, პოპულაციებს, რომლებსაც აქვთ უფრო მაღალი დამის მელატონინის გამომუშავება, როგორცაა ის, ვინც ცხოვრობს მცირედ განათებულ ადგილებში, ან პირები, რომლებიც ინარჩუნებენ ძილის რეგულარულ რეჟიმს, შეიძლება ჰქონდეთ შემცირებული კოლორექტული კიბოს რისკი. ამ დაკვირვებას მხარს უჭერს ცხოველური მოდელების და უჯრედული ხაზების ექსპერიმენტული კვლევები, რომლებმაც აჩვენეს, რომ მელატონინს შეუძლია შეაფერხოს კოლორექტული კიბოს უჯრედების ზრდა.

მსხვილი ნაწლავის კიბოს დროს მელატონინის დამცავი ეფექტი ძირითადად განპირობებულია MT1 და MT2 რეცეპტორებთან მისი ურთიერთქმედებით. შემოთავაზებულია შემდეგი მექანიზმები: 1. უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვა: მელატონინს, მისი რეცეპტორების მეშვეობით, შეუძლია შეაფერხოს კოლორექტული კიბოს უჯრედების პროლიფერაცია ციკლინის D1-ის და სხვა უჯრედული ციკლის რეგულატორების ექსპრესიის დაქვეითებით. ეს ეფექტი ნაწილობრივ განპირობებულია cAMP/PKA სასიგნალო გზის დათრგუნვით და MAPK/ERK გზის მოდულირებით. 2. აპოპტოზის ხელშეწყობა: მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ გამოიწვიონ აპოპტოზი კოლორექტული კიბოს უჯრედებში პრო-აპოპტოზური ცილების გააქტიურებით, როგორცაა Bax და ამცირებენ ანტი-აპოპტოზურ ცილებს, როგორცაა Bcl-2. PLC/PKC გზა და კასპაზის აქტივაცია გადამწყვეტია ამ პროცესისთვის. 3. ანგიოგენეზის დათრგუნვა: VEGF და სხვა პრო-ანგიოგენური ფაქტორების დაქვეითებით,

მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ შეამცირონ სიმსივნეების სისხლით მომარაგება, აფერხონ მათი ზრდა და მეტასტაზები. 4. იმუნური მოდულაცია: მელატონინს შეუძლია გააძლიეროს იმუნური პასუხი კოლორექტული კიბოს უჯრედების წინააღმდეგ NK უჯრედების, ციტოტოქსიური T უჯრედების და მაკროფაგების აქტივობის გაზრდით. ეს იმუნიტეტის გამაძლიერებელი ეფექტი ხდება მელატონინის რეცეპტორების მეშვეობით და გადამწყვეტია სიმსივნის ზრდის კონტროლისა და მეტასტაზების თავიდან ასაცილებლად. 5. β -კატენინის ბილიკის რეგულირება: როგორც ადრე განვიხილეთ, მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ მოდულირება გაუკეთონ β -კატენინის გზას, რომელიც ხშირად დისრეგულირებულია კოლორექტული კიბოს დროს. β -კატენინის დეგრადაციის ხელშეწყობით და მისი ბირთვული ტრანსლოკაციების ინჰიბირებით, მელატონინს შეუძლია შეამციროს ონკოგენების ექსპრესია და დათრგუნოს სიმსივნის წარმოქმნა. 6. ანტიოქსიდანტური ეფექტი: მელატონინი არის ძლიერი ანტიოქსიდანტი და მის რეცეპტორებს შეუძლიათ გააძლიერონ ანტიოქსიდანტური თავდაცვის სისტემები კოლორექტალურ უჯრედებში. ოქსიდაციური სტრესის შემცირებით, მელატონინი იცავს უჯრედებს დნმ-ის დაზიანებისა და მუტაციებისგან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს კიბო. კოლორექტული კიბო არის ჰეტეროგენული დაავადება რამდენიმე ქვეტიპით, რომელთაგან თითოეული ხასიათდება განსხვავებული მოლეკულური და ჰისტოლოგიური თავისებურებებით. მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია შეიძლება განსხვავდებოდეს ამ ქვეტიპებს შორის, რაც პოტენციურად იმოქმედებს სიმსივნის ქცევაზე და პაციენტის შედეგებზე. [18], [19], [20]

ადენოკარცინომა: კოლორექტალურ ადენოკარცინომაში, ყველაზე გავრცელებული ქვეტიპი, მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია ხშირად მცირდება ნორმალურ კოლორექტალურ ქსოვილებთან შედარებით. ეს შემცირება შეიძლება დაკავშირებული იყოს უფრო აგრესიულ სიმსივნის მახასიათებლებთან, როგორცაა სიმსივნის დიფერენციაციის დაბალი ხარისხი და მაღალი სტადია და შესაბამისად ცუდი პროგნოზი.

მუცინური ადენოკარცინომა: კოლორექტული კიბოს ამ ქვეტიპს ახასიათებს მუცინის, ჟელეს მსგავსი ნივთიერების გამომუშავება. ზოგიერთი კვლევა ვარაუდობს, რომ მუცინურ ადენოკარცინომას შეიძლება ჰქონდეს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის უფრო დაბალი დონე, ვიდრე არამუცინოზურ ადენოკარცინომას, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს მათ განსხვავებულ ბიოლოგიურ ქცევას და რეზისტენტობას ჩვეულებრივი თერაპიის მიმართ.

ბეჭდიდესებურ უჯრედოვანი კარცინომა: კოლორექტული კიბოს იშვიათი და აგრესიული ქვეტიპი, ბეჭდიდესებურ უჯრედოვანი კარცინომა ხშირად ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან. ამ სიმსივნეებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია კარგად არ არის შესწავლილი, მაგრამ მათი როლის გაგებამ შეიძლება უზრუნველყოს პოტენციური თერაპიული სამიზნეების შესახებ ინფორმაცია.

მელატონინის რეცეპტორების დიფერენციალური გამოხატულება კოლორექტული კიბოს სხვადასხვა ქვეტიპებში ვარაუდობს, რომ ეს რეცეპტორები შეიძლება იყვნენ

ბიომარკერები პროგნოზისა და თერაპიული პასუხისთვის. მაგალითად, პაციენტებს სიმსივნეებით, რომლებიც აექსპრესირებენ მელატონინის რეცეპტორების მაღალ დონეს, შესაძლოა ისარგებლონ მელატონზე დაფუძნებული თერაპიებით ან მელატონინის რეცეპტორების აგონისტებით.

გარდა ამისა, მელატონინის ან მისი ანალოგების სტანდარტულ ქიმიოთერაპიასთან კომბინირებამ შეიძლება გააძლიეროს მკურნალობის ეფექტურობა კიბოს უჯრედების აპოპტოზისადმი სენსიბილიზაციის გზით, ანგიოგენეზის შეშუპებით და იმუნური პასუხის მოდულირებით. კლინიკური კვლევები, რომლებიც იკვლევენ ასეთ კომბინირებულ თერაპიას, მიზანმიმართულია მათი პოტენციური სარგებლის შესაფასებლად.

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია კოლორექტალურ სიმსივნეებში ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას პაციენტის შედეგების პროგნოზირებისთვის. MT1 და MT2 რეცეპტორების მაღალი ექსპრესია ასოცირდება ზოგიერთ კვლევაში უკეთეს საერთო გადარჩენასთან, სავარაუდოდ მელატონინის სიგნალიზაციის სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტის გამო. პირიქით, რეცეპტორების დაბალი ან არარსებობა გამოხატულება შეიძლება მიუთითებდეს უფრო აგრესიულ სიმსივნის ფენოტიპზე და რეციდივის უფრო მაღალ რისკზე.[21]

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის ცვალებადობა კოლორექტული კიბოს ქვეტიპებს შორის ხაზს უსვამს პერსონალიზებული მედიცინის მნიშვნელობას. ცალკეულ სიმსივნეებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის პროფილზე დაფუძნებული მკურნალობის სტრატეგიების შერჩევამ შეიძლება გააუმჯობესოს პაციენტის შედეგები და შეამციროს მკურნალობასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტების რისკი.

კოლორექტული პოლიპები არის სიმსივნური წარმონაქმნები, რომლებიც წარმოიქმნება მსხვილი ნაწლავის ან სწორი ნაწლავის ლორწოვანი გარსიდან. მიუხედავად იმისა, რომ პოლიპების უმეტესობა კეთილთვისებიანია, ზოგიერთს აქვს კოლორექტული კიბოს პროგრესირების პოტენციალი. პოლიპების კლასიფიკაცია ეფუძნება მათ ჰისტოლოგიურ მახასიათებლებს:

- 1. ჰიპერპლასტიური პოლიპები:** ეს არის კეთილთვისებიანი პოლიპების ყველაზე გავრცელებული ტიპი, როგორც წესი, პატარა და მდებარეობს დისტალურ მსხვილ ნაწლავში. მათ აქვთ მცირე ან საერთოდ არ აქვთ პოტენციალი კიბოსკენ გადასვლის.
- 2. ადენომატოზური პოლიპები (ადენომა):** ადენომა განიხილება კიბოსწინარე დაზიანებებად, კოლორექტული კიბოში ტრანსფორმაციის პოტენციალით. ისინი შემდგომში იყოფა:

ტუბულარული ადენომა: შედგება მილისმაგვარი ჯირკვლებისგან, ისინი ადენომის ყველაზე გავრცელებული ტიპია და აქვთ ავთვისებიანი სიმსივნეების შედარებით დაბალი რისკი.

ვილოზური ადენომა: ამ ადენომებს აქვთ კიბოს პროგრესირების მაღალი რისკი.

ტუბულოვილოზური ადენომა: მილაკოვანი და ვილოზური პატერნების ნაზავი, ამ პოლიპებს აქვთ ავთვისებიანი სიმსივნის საშუალო ხარისხის რისკი.

3. დაკბილული პოლიპები: მათ შორისაა ჰიპერპლასტიკური პოლიპები, მჯდომარე დაკბილული ადენომა (SSAs) და ტრადიციული დაკბილული ადენომა (TSAs). SSA-ს და TSA-ებს აქვთ კოლორექტული კიბოს პროგრესირების მაღალი რისკი.

4. ანთებითი პოლიპები: ხშირად ასოცირდება ნაწლავის ანთებით დაავადებასთან (IBD), როგორცაა წყლულოვანი კოლიტი ან კრონის დაავადება, ეს პოლიპები ზოგადად კეთილთვისებიანია, მაგრამ შეიძლება მიუთითებდეს კოლორექტული კიბოს გაზრდილ რისკზე ძირითადი ანთების გამო.

პოლიპების ტრანსფორმაცია კოლორექტალურ კიბოდ არის მრავალსაფეხურიანი პროცესი, რომელიც მოიცავს გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს. ადენომა, განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის დისპლაზიის მქონე ადენომა, უმეტესად კიბოსკენ ტრანსფორმირდება მკურნალობის გარეშე არსებულ შემთხვევებში. ადენომა-კარცინომის თანმიმდევრობა აღწერს ამ პროგრესირებას, სადაც კეთილთვისებიანი ადენომა აგროვებს მუტაციებს ონკოგენებსა და სიმსივნის სუპრესორულ გენებში, რაც იწვევს მის შემდგომ ავთვისებიანობას.[22], [23]

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია კოლორექტალურ პოლიპებში და მათი როლი კიბოს პროგრესირებაში მზარდი ინტერესის სფეროა. კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინის რეცეპტორები, განსაკუთრებით MT1 და MT2, ექსპრესირებულია სხვადასხვა ტიპის პოლიპებში, მათ შორის ადენომატოზურ და დაკბილულ პოლიპებში. ამ რეცეპტორების დაკარგვა ან შემცირება შეიძლება ასოცირებული იყოს კოლორექტული კიბოს პროგრესირების რისკთან.

1. ადენომატოზური პოლიპები: ადენომატოზურ პოლიპებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიამ შეიძლება შეაფერხოს ავთვისებიან სიმსივნეზე ტრანსფორმაცია უჯრედების პროლიფერაციის, აპოპტოზის და იმუნური რეაქციების მოდულირებით. ამ პოლიპებში მელატონინის რეცეპტორების არსებობა შეიძლება იყოს დამცავი ფაქტორი, რაც ამცირებს კიბოს პროგრესირების ალბათობას.

2. დაკბილული პოლიპები: დაკბილულ პოლიპებს, განსაკუთრებით SSA-ებს, აქვთ უფრო მაღალი ავთვისებიანი პოტენციალი, ვიდრე სხვა ტიპის პოლიპებს. მელატონინის რეცეპტორების როლი ამ პოლიპებში ნაკლებად არის შესწავლილი მაგრამ ვარაუდობენ, რომ მათ შეუძლიათ ხელი შეუწყონ დაკბილული ნეოპლაზიური გზის რეგულირებას, პოტენციურად შეამცირონ კიბოს პროგრესირების რისკი.

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია კოლორექტალურ სიმსივნეებსა და პოლიპებში შეიძლება იყოს ბიომარკერი კიბოს რეციდივის რისკის პროგნოზირებისთვის. პაციენტებს სიმსივნეებით, რომლებიც აექსპრესირებენ მელატონინის რეცეპტორების მაღალ დონეს, შეიძლება ჰქონდეთ რეციდივის დაბალი რისკი მელატონინის სიგნალიზაციის დამცავი ეფექტის გამო.

პროგნოზული მნიშვნელობა: მელატონინის რეცეპტორების მაღალი ექსპრესია პირველად კოლორექტალურ სიმსივნეებში ასოცირებულია საერთო გადარჩენის

უკეთესთან და რეციდივების დაბალ მაჩვენებელთან. ეს ვარაუდობს, რომ მელატონინის რეცეპტორები შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც პროგნოზული მარკერი პაციენტების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებსაც აქვთ რეციდივის დაბალი რისკი.

პოლიპებსა და სიმსივნეებში მელატონინის რეცეპტორების არსებობა ან არარსებობა ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას დაავადების პროგრესირების მონიტორინგისთვის. მაგალითად, მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის დაკარგვა ადენომატოზურ პოლიპებში შეიძლება მიუთითებდეს კიბოს პროგრესირების გაზრდილ რისკზე, რაც მოითხოვს უფრო აქტიურ მეთვალყურეობას.

მელატონინი შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც დამხმარე თერაპია ტრადიციულ მკურნალობასთან ერთად, როგორცაა ქიმიოთერაპია და რადიაცია, მათი ეფექტურობის გასაძლიერებლად და რეციდივის რისკის შესამცირებლად. მელატონზე დაფუძნებული თერაპიის ეფექტურობა შეიძლება იყოს უფრო მაღალი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში, რომლებიც აექსპრესირებენ მელატონინის რეცეპტორების მაღალ დონეს.

მაღალი რისკის მქონე პოლიპების ან კოლორექტული კიბოს ანამნეზის მქონე პაციენტებში, მელატონინი შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც პრევენციული აგენტი რეციდივის რისკის შესამცირებლად. ამ პაციენტებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიამ შეიძლება დაეხმაროს იმ ადამიანების იდენტიფიცირებას, ვინც ყველაზე მეტად ისარგებლებს ასეთი პრევენციული სტრატეგიებით.

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიამ კოლორექტალურ პოლიპებსა და სიმსივნეებში შეიძლება გავლენა მოახდინოს სკრინინგისა და ზედამხედველობის სტრატეგიებზე. მაგალითად, პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ პოლიპები, რომლებიც აექსპრესირებენ მელატონინის რეცეპტორების მაღალ დონეს, შეიძლება მოითხოვონ ნაკლებად ხშირი მეთვალყურეობა, ხოლო რეცეპტორების დაბალი ან არარსებობის მქონე პაციენტებს შეიძლება დასჭირდეთ უფრო ინტენსიური მონიტორინგი.

მელატონინის რეცეპტორების შესწავლას კოლორექტული კიბოსა და პოლიპებში აქვს ასევე მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა. ქსოვილის ნიმუშებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის იდენტიფიცირებამ შეიძლება უზრუნველყოს გადამწყვეტი ინფორმაცია სიმსივნეების ბიოლოგიური ქცევის შესახებ, რაც ხელს უწყობს კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი დაზიანებების დიფერენცირებას და დაავადების პროგრესირების შესახებ ინფორმაციას.

მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიამ შეიძლება ხელი შეუწყოს კოლორექტული სიმსივნის სხვადასხვა ქვეტიპებს შორის განსხვავებას, რაც აუცილებელია ზუსტი დიაგნოზისთვის და მკურნალობის დაგეგმვისთვის. მაგალითად, მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებამ შეიძლება მიუთითოს უფრო აგრესიული სიმსივნის ფენოტიპი, რაც იწვევს უფრო აგრესიულ თერაპიულ მიდგომას. სტანდარტიზაციის გამოწვევები: ამ სფეროში ერთ-ერთი გამოწვევაა მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის გამოვლენისა და ინტერპრეტაციის სტანდარტიზებული პროტოკოლების არარსებობა.

მიუხედავად პოტენციური სარგებლისა, არსებობს რამდენიმე გამოწვევა მელატონინის რეცეპტორების კვლევის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვისათვის. ონკოლოგებმა უნდა გაუმკლავდნენ ამ გამოწვევებს, რათა ეფექტურად ჩართონ მელატონინის რეცეპტორების კვლევა პაციენტების მოვლაში: 1. რეცეპტორების ექსპრესიის ცვალებადობა: ერთ-ერთი მთავარი გამოწვევაა მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის ცვალებადობა სხვადასხვა პაციენტებსა და სიმსივნის ქვეტიპებში. ეს ცვალებადობა ართულებს მკურნალობის უნივერსალური გაიდლაინების ჩამოყალიბებას და ხაზს უსვამს პერსონალიზებული მედიცინის მიდგომების საჭიროებას. 2. შეზღუდული კლინიკური მონაცემები: მიუხედავად იმისა, რომ პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა იმედისმომცემი შედეგები, კლინიკური მონაცემების შედარებით ნაკლებობაა მელატონინზე დაფუძნებული თერაპიის ეფექტურობის შესახებ კოლორექტული კიბოს დროს. საჭიროა მეტი კლინიკური კვლევები ამ აღმოჩენების დასადასტურებლად და საუკეთესო გზების დასადგენად მელატონინის რეცეპტორებზე დამიზნებითი თერაპიების ინტეგრირებისთვის ონკოლოგიურ პრაქტიკაში.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] T. H. Kim and S. G. Cho, “Melatonin-induced KiSS1 expression inhibits triple-negative breast cancer cell invasiveness,” *Oncol. Lett.*, vol. 14, no. 2, pp. 2511–2516, 2017, doi: 10.3892/OL.2017.6434.
- [2] D. M. Chitimus *et al.*, “Melatonin’s impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease,” *Biomolecules*, vol. 10, no. 9, pp. 1–28, Sep. 2020, doi: 10.3390/BIOM10091211.
- [3] E. Nooshinfar, A. Safaroghli-Azar, D. Bashash, and M. E. Akbari, “Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer,” *Breast Cancer*, vol. 24, no. 1, pp. 42–51, Jan. 2017, doi: 10.1007/s12282-016-0690-7.
- [4] M. Sánchez-Hidalgo, J. Guerrero, I. Villegas, G. Packham, and C. de la Lastra, “Melatonin, A Natural Programmed Cell Death Inducer in Cancer,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 19, no. 22, pp. 3805–3821, Jul. 2012, doi: 10.2174/092986712801661013.
- [5] R. J. Reiter, “Melatonin: The chemical expression of darkness,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 79, no. 1–3, 1991, doi: 10.1016/0303-7207(91)90087-9.
- [6] D. Acuña-Castroviejo *et al.*, “Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 71, no. 16, pp. 2997–3025, 2014, doi: 10.1007/S00018-014-1579-2.

- [7] E. J. Sanchez-Barcelo, M. D. Mediavilla, D. X. Tan, and R. J. Reiter, "Clinical Uses of Melatonin: Evaluation of Human Trials," *Curr. Med. Chem.*, vol. 17, no. 19, pp. 2070–2095, May 2010, doi: 10.2174/092986710791233689.
- [8] B. Claustrat, J. Brun, and G. Chazot, "The basic physiology and pathophysiology of melatonin," *Sleep Med. Rev.*, vol. 9, no. 1, pp. 11–24, 2005, doi: 10.1016/J.SMRV.2004.08.001.
- [9] G. A. Bubenik, "Localization of melatonin in the digestive tract of the rat. Effect of maturation, diurnal variation, melatonin treatment and pinealectomy," *Horm. Res.*, vol. 12, no. 6, pp. 313–323, 1980, doi: 10.1159/000179137.
- [10] R. Pariente, I. Bejarano, J. Espino, A. B. Rodríguez, and J. A. Pariente, "Participation of MT3 melatonin receptors in the synergistic effect of melatonin on cytotoxic and apoptotic actions evoked by chemotherapeutics," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 80, no. 5, pp. 985–998, Nov. 2017, doi: 10.1007/s00280-017-3441-3.
- [11] M. L. Dubocovich and M. Markowska, "Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals," *Endocrine*, vol. 27, no. 2, pp. 101–110, 2005, doi: 10.1385/ENDO:27:2:101.
- [12] V. N. Anisimov, I. G. Popovich, and M. A. Zabezhinski, "Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effect of melatonin on development of intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats," *Carcinogenesis*, vol. 18, no. 8, pp. 1549–1553, Aug. 1997, doi: 10.1093/CARCIN/18.8.1549.
- [13] J. Cipolla-Neto and F. G. Do Amaral, "Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights," *Endocr. Rev.*, vol. 39, no. 6, pp. 990–1028, Dec. 2018, doi: 10.1210/ER.2018-00084.
- [14] N. Kipiani, M. Kharaihvili, Z. Bokhua, G. Burkadze, and S. Kepuladze, "Features of Melatonin Receptor Expression in Endometrial Precancerous and Neoplastic Processes," *Georgian Scientists*, vol. 8, no. 1, pp. 227–239, Mar. 2026, doi: 10.52340/gS.2026.08.01.21.
- [15] K. J. Min, J. H. Jang, and T. K. Kwon, "Inhibitory effects of melatonin on the lipopolysaccharide-induced CC chemokine expression in BV2 murine microglial cells are mediated by suppression of Akt-induced NF- κ B and STAT/GAS activity," *J. Pineal Res.*, vol. 52, no. 3, pp. 296–304, Apr. 2012, doi: 10.1111/J.1600-079X.2011.00943.X.
- [16] H. Ishiguro *et al.*, "NOTCH1 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colon cancer," *Oncotarget*, vol. 8, no. 36, pp. 60378–60389, 2017, doi: 10.18632/ONCOTARGET.19534.

- [17] M. Fishman *et al.*, “Overall survival by clinical risk category for high dose interleukin-2 (HD IL-2) treated patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): data from the PROCLAIM(SM) registry,” *J. Immunother. Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 84, Mar. 2019, doi: 10.1186/s40425-019-0567-3.
- [18] V. Kannen *et al.*, “The melatonin action on stromal stem cells within pericryptal area in colon cancer model under constant light,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 405, no. 4, pp. 593–598, Feb. 2011, doi: 10.1016/J.BBRC.2011.01.074.
- [19] S. S. Joo and Y. M. Yoo, “Melatonin induces apoptotic death in LNCaP cells via p38 and JNK pathways: Therapeutic implications for prostate cancer,” *J. Pineal Res.*, vol. 47, no. 1, pp. 8–14, Aug. 2009, doi: 10.1111/J.1600-079X.2009.00682.X.
- [20] “Therapeutic potential of melatonin in colorectal cancer: Focus on lipid metabolism and gut microbiota - ScienceDirect.” Accessed: May 28, 2026. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443921002143>
- [21] H. Shibuya, H. Iinuma, R. Shimada, A. Horiuchi, and T. Watanabe, “Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer,” *Oncology*, vol. 79, no. 3–4, pp. 313–320, Mar. 2011, doi: 10.1159/000323283.
- [22] N. Arber *et al.*, “Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps,” *New Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 9, pp. 885–895, Aug. 2006, doi: 10.1056/nejmoa061652.
- [23] T. Higurashi *et al.*, “Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 4, pp. 475–483, Apr. 2016, doi: 10.1016/s1470-2045(15)00565-3.

Melatonin Receptor Expression in Colorectal Polyps: Associations with Proliferative-Apoptotic Activity, Hormone Receptor Expression, and Stem Cell Characteristics

(Critical Review of Literature)

Lasha Chinchaladze¹; Tamar Saladze²; Giorgi Burkadze³; Shota Kepuladze⁴

¹PhD student at Tbilisi State Medical University; ²Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; ³Professor, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; ⁴Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; MD; Pathologist;

Abstract

Colorectal polyps represent a heterogeneous group of lesions ranging from benign proliferations to precancerous conditions with significant malignant potential. In recent years, increasing attention has been directed toward the role of melatonin and its receptors (MT1 and MT2) in the regulation of tumorigenesis. Melatonin receptors are involved in the control of cellular proliferation, apoptosis, angiogenesis, immune responses, and stem-cell-related pathways, making them promising biomarkers in colorectal neoplasia.

The aim of this critical literature review is to evaluate current evidence regarding melatonin receptor expression in dysplastic and non-dysplastic colorectal polyps and to explore its relationship with dysplasia grade, proliferative-apoptotic activity, hormone receptor expression, and stem cell characteristics. The review discusses the biological functions of MT1 and MT2 receptors, their involvement in major signalling pathways including Wnt/ β -catenin and MAPK/ERK, and their potential contribution to colorectal tumor initiation and progression.

Available evidence suggests that reduced melatonin receptor expression may be associated with dysplastic progression, increased cellular proliferation, impaired apoptosis, and a more aggressive biological phenotype. Furthermore, melatonin signalling appears to interact with hormonal regulatory mechanisms and stem-cell-associated pathways, highlighting its potential role in colorectal carcinogenesis. A better understanding of melatonin receptor biology may contribute to the identification of novel diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers and support the development of personalised therapeutic strategies for patients with colorectal polyps and colorectal cancer.

Keywords: Melatonin, Melatonin Receptors, MT1, MT2, Colorectal Polyps, Dysplasia, Colorectal Cancer, β -Catenin, Cell Proliferation, Apoptosis, Stem Cells, Hormone Receptors.

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ლაშა ჩინჩალაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;
Lasha Chinchaladze - PhD student at Tbilisi State Medical University;
E-mail: lashachinchaladze1993@gmail.com
+995568 011 886

თამარ სალაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი
Tamar Saladze - Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University
E-mail: t.saladze@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 - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
Shota Kepuladze - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; MD; Pathologist;
E-mail: Shota.kepuladze@gmail.com sh.kepuladze@tsmu.edu
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>