



მელატონინის MT1 რეცეპტორის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის თავისებურებები საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში

ნინო იმერლიშვილი¹; ზაზა ბოხუა²; გიორგი ბურკამე³; 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 ახორციელებს მრავალ ბიოლოგიურ ეფექტს მისი მემბრანული რეცეპტორების მეშვეობით, განსაკუთრებით მელატონინის რეცეპტორ 1-ის (MT1)მონაწილეობით, რომელიც პასუხისმგებელია უჯრედების პროლიფერაციის, აპოპტოზის, ჟანგვითი სტრესის და სიმსივნის პროგრესირების რეგულირებაში. თუმცა, საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში MT1-ის ექსპრესიის პროფილი ჯერ კიდევ არასაკმარისად არის დახასიათებული.

აღნიშნული კვლევის მიზანია საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში MT1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შესწავლა და მისი განაწილების შეფასება სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებსა და სიმსივნის პროგრესირების სტადიებს შორის.

კვლევა წარმოადგენს რეტროსპექტულ კოჰორტულ იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევას საკვერცხის ეპითელურ ქსოვილის ნიმუშებზე, რომლებიც წარმოადგენენ ნორმალურ საკვერცხის ზედაპირულ ეპითელიუმს, კეთილთვისებიან სეროზულ ცისტადენომას, სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეს, დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომას, მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომას და ენდომეტრიოიდულ კარცინომას. MT1 ექსპრესია შეფასდა იმუნოჰისტოქიმიის გამოყენებით და რაოდენობრივად განისაზღვრა H-ქულის მეთოდოლოგიით, შედეგების ინტენსივობისა და დადებითი სიმსივნური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებლის საფუძველზე.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ MT1 ექსპრესია აღმოჩენილი იქნა ყველა გამოკვლეულ ჯგუფში, მაგრამ გამოავლინა მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობა ჰისტოლოგიურ

ქვეტიპებს შორის. ნორმალური საკვერცხის ეპითელიუმი ავლენდა დაბალ ექსპრესიას, ხოლო კეთილთვისებიანი სეროზული ცისტადენომები და სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები აჩვენებდნენ ზომიერ ექსპრესიას. MT1-ის ყველაზე მაღალი ექსპრესია დაფიქსირდა მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, ხოლო ენდომეტრიოიდულ კარცინომაში - ყველაზე დაბალი ექსპრესიის დონე. შესაბამისად, ჩვენს შესწავლილ კოჰორტაში MT1 ექსპრესია არ იყო დაკავშირებული ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის დროს თანდათანობით შემცირებასთან, არამედ ავლენდა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპ-სპეციფიკურ განაწილების ნიმუშს.

საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში MT1 ექსპრესია ხასიათდება მნიშვნელოვანი ჰისტოლოგიური ჰეტეროგენულობით. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა ავლენს MT1-ის გამოხატულ ზედმეტ ექსპრესიას სხვა ეპითელურ საკვერცხის სიმსივნის ქვეტიპებთან შედარებით.

საკვანძო სიტყვები: მელატონინის რეცეპტორი; MT1; საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეები; საკვერცხის კარცინომა; მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა; იმუნოჰისტოქიმია; საკვერცხის კიბო; სიმსივნის ჰეტეროგენულობა.

შესავალი

საკვერცხის კიბო ქალთა რეპროდუქციული სისტემის ერთ-ერთ ყველაზე ლეტალურ ავთვისებიან სიმსივნედ რჩება და მსოფლიოში გინეკოლოგიური კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან წილს შეადგენს. [1] საკვერცხის კიბოს არახელსაყრელი პროგნოზი ძირითადად განპირობებულია სპეციფიკური ადრეული კლინიკური გამოვლინებების არარსებობით, საკმარისად მგრძნობიარე სკრინინგის მეთოდების დეფიციტითა და დაავადების გვიან სტადიაზე დიაგნოზირების ტენდენციით. საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეები საკვერცხის ყველა ავთვისებიანი სიმსივნის დაახლოებით 90%-ს შეადგენს და მოიცავს ნეოპლაზმების ჰეტეროგენულ ჯგუფს განსხვავებული მორფოლოგიური, მოლეკულური და კლინიკური მახასიათებლებით. ძირითადი ჰისტოლოგიური ქვეტიპებია სეროზული, ენდომეტრიოიდული, მუცინური და ნათელ უჯრედული კარცინომა, რომელთაგან თითოეულს ახასიათებს სიმსივნის გენეზისა და პროგრესირების უნიკალური გზები.[2]

ამჟამინდელი მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეები არ წარმოადგენს ერთ დაავადებას, არამედ მოიცავს მრავალ ბიოლოგიურად განსხვავებულ ნეოპლაზიას, რომლებიც წარმოიქმნება სხვადასხვა მოლეკულური მექანიზმებით. მათ შორის, მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა (HGSC) ყველაზე გავრცელებული და კლინიკურად აგრესიული ქვეტიპია, რომელიც საკვერცხის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის უმრავლესობას შეადგენს. ამის საპირისპიროდ, დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა (LGSC), მოსაზღვრე სეროზული სიმსივნეები და

კეთილთვისებიანი სეროზული ნეოპლაზიები ავლენენ მნიშვნელოვნად განსხვავებულ ბიოლოგიურ ქცევასა და გენეტიკურ ცვლილებებს. შესაბამისად, თანამედროვე გინეკოლოგიური ონკოლოგიის მნიშვნელოვან მიზანს წარმოადგენს ახალი ბიომარკერების იდენტიფიცირება, რომლებიც ამ ბიოლოგიურ განსხვავებებს ასახავენ.[3]

მელატონინი (N-აცეტილ-5-მეტოქსიტრიპტამინი) არის ნეიროენდოკრინული ჰორმონი, რომელიც ძირითადად სინთეზირდება ეპიფიზის მიერ და გამოიყოფა ცირკადული რიტმების შესაბამისად. ძილის რეგულირებაში მისი კარგად დამკვიდრებული როლის გარდა, მელატონინმა მნიშვნელოვანი სამეცნიერო ინტერესი მიიპყრო მისი ანტიოქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო, იმუნომოდულატორული, ანტიანგიოგენური და ანტინეოპლასტიკური თვისებების გამო.[4] ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინი გავლენას ახდენს კანცეროგენეზში ჩართულ მრავალ უჯრედულ პროცესზე, მათ შორის უჯრედული ციკლის რეგულირებაზე, აპოპტოზზე, დნმ-ის აღდგენაზე, ჟანგვითი სტრესული რეაქციებისა და სიმსივნის მიკროგარემოს რემოდელირებაზე. ამ დაკვირვებებმა გაზარდა ინტერესი მელატონინის სიგნალის გადაცემის პოტენციური როლის მიმართ ადამიანის ავთვისებიან სიმსივნეებში.

მელატონინის ბიოლოგიური ეფექტები ძირითადად განპირობებულია ორი G-ცილასთან დაკავშირებული მემბრანული რეცეპტორის, მელატონინის რეცეპტორი 1-ის (MT1, კოდირებული MTNR1A-ს მიერ) და მელატონინის რეცეპტორი 2-ის (MT2, კოდირებული MTNR1B-ს მიერ) მეშვეობით. MT1 ფართოდ არის ექსპრესირებული ნორმალურ ქსოვილებში და მონაწილეობს უჯრედების პროლიფერაციის, დიფერენციაციისა და გადარჩენის რეგულირებაში. MT1 ექსპრესიის ცვლილებები აღინიშნა რამდენიმე ავთვისებიან სიმსივნეში, მათ შორის სარძევე ჯირკვლის, მსხვილი ნაწლავის, პროსტატის და ენდომეტრიუმის კიბოში. მრავალ ექსპერიმენტულ მოდელში, მელატონინის სიგნალის გადაცემა MT1-ის მეშვეობით ასოცირდება სიმსივნის ზრდის დათრგუნვასთან, ანგიოგენეზის ინჰიბირებასთან, ჰორმონდამოკიდებული გზების მოდულაციასთან და აპოპტოზის ინდუქციასთან.[5,6]

თუმცა, საკვრცხის კიბოს დროს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის მნიშვნელობა ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია შეაფერხოს საკვრცხის კიბოს უჯრედების პროლიფერაცია, შეამციროს მეტასტაზური პოტენციალი და გაზარდოს მგრძობელობა ქიმიოთერაპიული საშუალებების მიმართ. გარდა ამისა, ცნობილია, რომ მელატონინი გავლენას ახდენს ჟანგვითი სტრესის გზებსა და იმუნურ რეაქციებზე საკვრცხის სიმსივნის მიკროგარემოში. ამ დაკვირვებების მიუხედავად, შედარებით მცირე რაოდენობის კვლევამ შეაფასა MT1-ის ექსპრესია უშუალოდ ადამიანის საკვრცხის ეპითელურ სიმსივნეებში და არსებული მონაცემები კვლავ შეუსაბამოა.[7,8] ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს, რომ რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება შეიძლება თან ახლდეს

სიმსივნის პროგრესირებას, ზოგი კი აღნიშნავს რეცეპტორების ექსპრესიის მუდმივ ან თუნდაც გაზრდილ მატებას საკვერცხის კიბოს კონკრეტულ ქვეტიპებში.[9]

ეს შეუსაბამობები შეიძლება ნაწილობრივ ასახავდეს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების ბიოლოგიურ ჰეტეროგენულობას. ჰისტოლოგიური ქვეტიპები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან მოლეკულური ცვლილებების, ჰორმონალური რეგულირების, გენომური არასტაბილურობისა და სიმსივნის მიკროგარემოს შემადგენლობის თვალსაზრისით. შესაბამისად, MT1 ექსპრესიის შეფასება საკვერცხის ეპითელური დაზიანებების მთელ სპექტრში, მათ შორის კეთილთვისებიანი, მოსაზღვრე და ავთვისებიანი სიმსივნეების ჩათვლით, შეიძლება მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაწვდიდეს მელატონინის სიგნალის გადაცემასა და საკვერცხის კანცეროგენეზს შორის ურთიერთობის შესახებ.

განსაკუთრებული ინტერესი ბოლო დროს გაჩნდა მელატონინის რეცეპტორებსა და უჯრედების პროლიფერაციის, აპოპტოზის, ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებასა და ჰორმონების მიმართ მგრძობელობაში ჩართულ გზებს შორის პოტენციურ ურთიერთქმედებასთან დაკავშირებით.[10] ეს მექანიზმები კრიტიკულ როლს თამაშობენ საკვერცხის სიმსივნის განვითარებასა და პროგრესირებაში და შეიძლება ხელი შეუწყონ კლინიკური ქცევის განსხვავებებს ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებს შორის. საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში MT1 ექსპრესიის განაწილების გაგება წარმოადგენს აუცილებელ პირველ ნაბიჯს საკვერცხის ნეოპლაზიაში მელატონინის სიგნალის გადაცემის ბიოლოგიური მნიშვნელობის გარკვევისკენ.

ამ კვლევის მიზანს წარმოადგენდა MT1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის დადგენა ნორმალურ საკვერცხის ეპითელიუმის, საკვერცხის კეთილთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეების, მოსაზღვრე სიმსივნეებისა და ავთვისებიანი ეპითელური ნეოპლაზიების დროს. გარდა ამისა, კვლევის მიზანი იყო MT1 ექსპრესიის განაწილების დახასიათება ძირითად ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებს შორის და მისი კავშირის შეფასება კლინიკურ-პათოლოგიურ

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის დიზაინი და შემთხვევის შერჩევა: რეტროსპექტული დაკვირვებითი იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტსა და სამეცნიერო-დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიაში. ფორმალინით ფიქსირებული, პარაფინში ჩაყალიბებული (FFPE) ქსოვილის ნიმუშები, რომლებიც მიღებული იყო რუტინული დიაგნოსტიკური პრაქტიკიდან, ამოღებული იქნა დაწესებულების არქივიდან და შემდგომში დამატებით გაანალიზდა. კვლევა მოიცავდა საკვერცხის ეპითელური

დაზიანებებს, რომლებიც წარმოადგენდა სეროზული და ენდომეტრიოიდული ნეოპლაზიების სრულ სპექტრს, მათ შორის საკვერცხის ზედაპირის ნორმალურ ეპითელიუმს, კეთილთვისებიან სეროზულ ცისტადენომას, სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეს, დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომას (LGSC), მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომას (HGSC) და ენდომეტრიოიდულ კარცინომას.

შემთხვევები შეირჩა ადეკვატური ქსოვილოვანი მასალის ხელმისაწვდომობისა და შენარჩუნებული ჰისტომორფოლოგიის მიხედვით. გამოირიცხა ნიმუშები ფართო ნეკროზით, მძიმე ფიქსაციის არტეფაქტებით, არასაკმარისი სიმსივნური ქსოვილით ან არაადეკვატური იმუნოჰისტოქიმიური ხარისხით. ყველა დიაგნოზი დამოუკიდებლად გადაიხედა და დადასტურდა გამოცდილი პათოლოგანატომების მიერ ქალის სასქესო ტრაქტის სიმსივნეების მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) მოქმედი კრიტერიუმების შესაბამისად.

კლინიკოპათოლოგიური მონაცემების შეგროვება: კლინიკური და პათოლოგიური ინფორმაცია შეგროვდა პათოლოგიის ანგარიშებიდან/მომართვის ფურცლებიდან და ინსტიტუციური მონაცემთა ბაზებიდან. აღწერილი პარამეტრები მოიცავდა პაციენტის ასაკს, მენოპაუზის სტატუსს, ნიმუშის ტიპს, სიმსივნის ლატერალურობას, სიმსივნის ზომას, FIGO სტადიას, სიმსივნის ხარისხს, კაფსულის დაზიანებას/რღვევას, ლიმფოვასკულური სივრცის ინვაზიას (LVSI), პერიტონეალურ იმპლანტებს, ლიმფური კვანძის სტატუსს, მეტასტაზურ დაავადებას, რეციდივის სტატუსს, დაკვირვების ხანგრძლივობას და გადარჩენის სტატუსს.

სიმსივნეები კლასიფიცირებული იქნა ჰისტოლოგიური ქვეტიპის მიხედვით და შემდგომში დაჯგუფდა კეთილთვისებიან, მოსაზღვრე და ავთვისებიან კატეგორიებად სტატისტიკური შედარებითი ანალიზისთვის.

იმუნოჰისტოქიმია: იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზისთვის შეირჩა FFPE ქსოვილის ბლოკები. მომზადდა და დაფიქსირდა დადებითად დამუხტულ სლაიდებზე 3-4 მკმ სისქის ანათლები. დეპარაფინაციისა და რეჰიდრატაციის შემდეგ, ანტიგენის აღდგენა ჩატარდა სითბურად ინდუცირებული ეპიტოპის მოპოვების გამოყენებით, მწარმოებლის რეკომენდაციების შესაბამისად.

იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა ჩატარდა მელატონინის რეცეპტორ 1A-ს (MT1/MTNR1A) წინააღმდეგ მიმართული მონოკლონური ანტისხეულის გამოყენებით. ვიზუალიზაცია მიღწეული იქნა პოლიმერზე დაფუძნებული დეტექციის სისტემის გამოყენებით, 3,3'-დიამინობენზიდინის (DAB) ქრომოგენის სახით და ჰემატოქსილინის კონტრშეღებვით.

შეღებვის თითოეულ ცდაში ჩართული იყო შესაბამისი დადებითი და უარყოფითი კონტროლი. დადებითი იმუნორეაქტიულობა იდენტიფიცირებული იყო, როგორც ეპითელურ სიმსივნურ უჯრედებში მემბრანული და/ან ციტოპლაზმური შეღებვა.

MT1 ექსპრესიის შეფასება: იმუნოჰისტოქიმიური შეფასება ჩატარდა დამოუკიდებლად ორი პათოლოგანატომის მიერ, რომლებიც არ იყვნენ ინფორმირებულნი კლინიკურ-პათოლოგიურ მონაცემებზე. MT1 ექსპრესია შეფასდა ნახევრად რაოდენობრივად, შეღებვის ინტენსივობისა და დადებითად შეღებილი სიმსივნური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებლის საფუძველზე.

შეღებვის ინტენსივობა შეფასდა შემდეგნაირად: 0 – შეღებვის არარსებობა; 1 – სუსტი შეღებვა; 2 – საშუალო შეღებვა; 3 – ძლიერი შეღებვა.

დადებითი სიმსივნური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებელი დაფიქსირდა 0%-დან 100%-მდე.

H-ქულა გამოითვალა ფორმულის გამოყენებით:

H-ქულა = (1 × % სუსტი) + (2 × % ზომიერი) + (3 × % ძლიერი).

შედეგად, ჯამური ქულა 0-დან 300-მდე მერყეობდა. H-ქულის მნიშვნელობების საფუძველზე, MT1 ექსპრესია კატეგორიზებული იყო შემდეგნაირად: დაბალი ექსპრესია: H-ქული <100; საშუალო ექსპრესია: H-ქული 100–199; მაღალი ექსპრესია: H-ქული ≥200. შეღებვის ინტენსივობის გარდა, დომინანტური შეღებვის ნიმუში დაფიქსირდა, როგორც მემბრანული, ციტოპლაზმური ან შერეული მემბრანულ-ციტოპლაზმური ექსპრესია.

სტატისტიკური ანალიზი: სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა IBM SPSS Statistics პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით (IBM Corp., Armonk, NY, აშშ).

უწყვეტი ცვლადები გამოიხატა საშუალო ± სტანდარტული გადახრის, მედიანური მნიშვნელობების და დიაპაზონების სახით, ხოლო კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილი იყო სიხშირეების და პროცენტების სახით. ვინაიდან იმუნოჰისტოქიმიურმა მონაცემებმა აჩვენა არაპარამეტრული განაწილება, მრავალ ჯგუფს შორის შედარება ჩატარდა კრუსკალ-ვალის ტესტის გამოყენებით. ცალკეულ ჯგუფებს შორის წყვილური შედარებები ჩატარდა მან-უიტნის U ტესტის გამოყენებით.

MT1 ექსპრესიასა და კლინიკურ-პათოლოგიურ პარამეტრებს შორის კავშირი შეფასდა სპირმანის რანგული კორელაციის კოეფიციენტის და პირსონის ქი-კვადრატის ტესტის გამოყენებით. სტატისტიკურად სარწმუნო მნიშვნელობა განისაზღვრა, როგორც ორმხრივი p-მნიშვნელობა 0.05-ზე ნაკლები.

კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის პრინციპების შესაბამისად და დამტკიცებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის მიერ. ყველა ქსოვილის ნიმუში აღებულია არქივირებული დიაგნოსტიკური მასალიდან და გაანალიზდა ანონიმურად. პაციენტის კონფიდენციალურობა დაცული იყო კვლევის განმავლობაში.

კვლევის შედეგები

კვლევის კოჰორტაში შედიოდა საკვერცხის ეპითელური ქსოვილის 72 ნიმუში, მათ შორის ნორმალური საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი (საკონტროლო ჯგუფი), კეთილთვისებიანი სეროზული ცისტადენომა, სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნე, დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა და ენდომეტრიოიდული კარცინომა. MT1 იმუნორეაქტიულობა გამოვლინდა დიაგნოსტიკური შემთხვევების უმეტეს ნაწილში, მაგრამ მისი განაწილება არ შეესაბამებოდა ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პროგრესულ მატებას. ამის ნაცვლად, MT1 ექსპრესიამ აჩვენა მკაფიოდ ჰისტოტიპზე დამოკიდებული ნიმუში, ყველაზე ძლიერი ექსპრესია დაფიქსირდა მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში და ყველაზე სუსტი ექსპრესია ენდომეტრიოიდულ კარცინომაში (ცხრილი 1).

ჯგუფი	შემთხვევების რაოდენობა (n)	პროცენტი (%)
ნორმალური საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი	12	16.7
სეროზული ცისტადენომა	12	16.7
სასაზღვრო (Borderline) სეროზული სიმსივნე	12	16.7
სეროზული კარცინომა (LGSC)	12	16.7
სეროზული კარცინომა (HGSC)	12	16.7
ენდომეტრიოიდული კარცინომა	12	16.7
სულ	72	100.0

ცხრილი 16. კვლევაში ჩართული შემთხვევების განაწილება ჰისტოლოგიური ჯგუფების მიხედვით

ნორმალურ საკვერცხის ზედაპირულ ეპითელიუმში MT1 ექსპრესია უპირატესად დაბალი იყო, H-ქულებით 50-დან 80-მდე. კეთილთვისებიან სეროზულ ცისტადენომებში

ექსპრესიის ზომიერი ზრდა დაფიქსირდა, H-ქულებით 100-110-ის გარშემო. სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები ავლენდნენ მსგავს ზომიერ ექსპრესიის პროფილს, H-ქულებით ძირითადად 110-დან 120-მდე. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ არაინვაზიური სეროზული ეპითელიური დაზიანებები ინარჩუნებენ MT1 ექსპრესიას.

ავთვისებიანი სიმსივნეებიდან MT1 ექსპრესიამ აჩვენა მნიშვნელოვანი ინტერტუმორალური ჰეტეროგენულობა. დაბალი ხარისხის სეროზულმა კარცინომამ აჩვენა დაბალიდან საშუალო ექსპრესიამდე, H-ქულებით 60-დან 100-მდე. ამის საპირისპიროდ, მაღალი ხარისხის სეროზულმა კარცინომამ აჩვენა მუდმივად ძლიერი MT1 იმუნორეაქტიულობა, H-ქულებით 210-დან 270-მდე. ეს ნიმუში განმეორებადი იყო მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის ქვეჯგუფში და ხასიათდებოდა შეღებვის მაღალი ინტენსივობით და სიმსივნური უჯრედების ფართო განაწილებით. ენდომეტრიოიდულმა კარცინომამ აჩვენა საპირისპირო ნიმუში, ერთგვაროვნად შემცირებული MT1 ექსპრესიით და H-ქულებით 20-დან 60-მდე (ცხრილი 2).

ჰისტოლოგიური ჯგუფი	MT1 ინტენსივობა (0-3)	MT1 (%)	MT1 H-Score
ნორმალური ეპითელიუმი	1-2	40-50	50-80
სეროზული ცისტადენომა	2	50-55	100-110
მოსაზღვრე სეროზული სიმსივნე	2-3	40-55	110-120
LGSC	2	30-50	60-100
HGSC	3	70-90	210-270
ენდომეტრიოიდული კარცინომა	1-2	20-30	20-60

ცხრილი 17. MT1 რეცეპტორის ექსპრესიის მაჩვენებლები სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ჯგუფში;

შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა, რომ MT1 ექსპრესია ძირითადად არ იყო დაკავშირებული კეთილთვისებიან-მოსაზღვრე-ავთვისებიან თანმიმდევრობასთან.

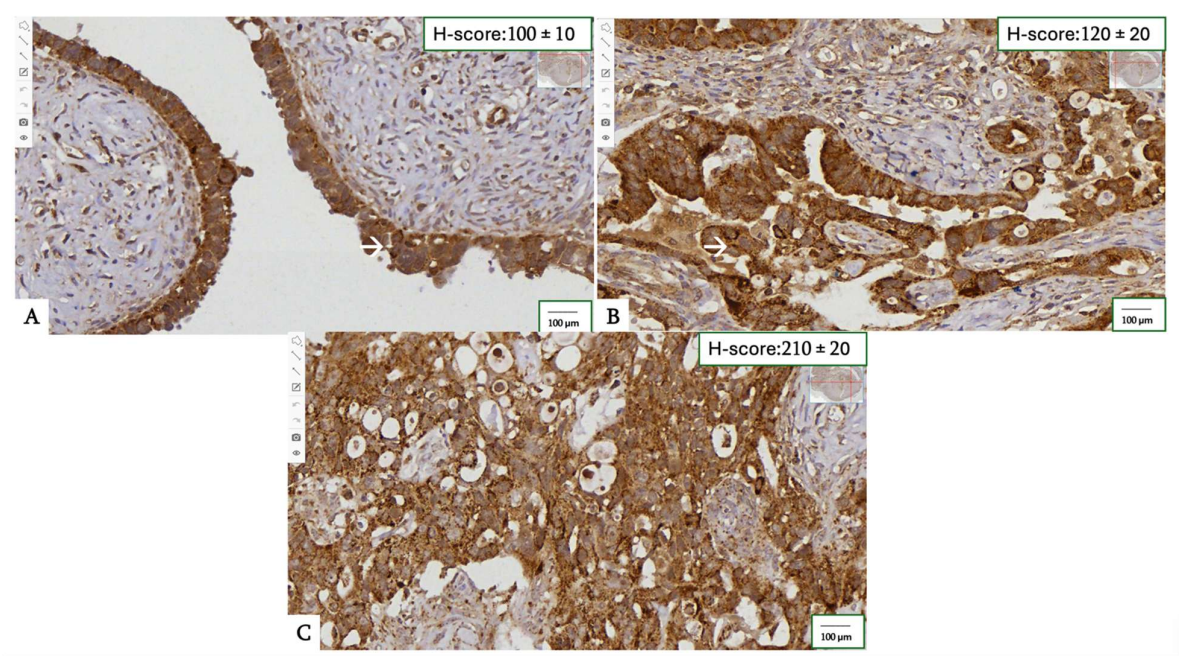
მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა წარმოადგენდა MT1-ის მაღალ ფენოტიპს, ხოლო ენდომეტრიოიდული კარცინომა - MT1-ის დაბალ ფენოტიპს. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა შუალედურ პოზიციას იკავებდა, ხოლო კეთილთვისებიანი სეროზული ცისტადენომა და სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნე ზომიერ რეცეპტორულ ექსპრესიას ავლენდა (ცხრილი 3).

სიმსივნის ტიპი	MT1 H-Score (დიაპაზონი)
LGSC	60–100
HGSC	210–270
ენდომეტრიოიდული კარცინომა	20–60

ცხრილი 18. MT1 H-Score-ის შედარება ავთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეების ქვეჯგუფებში;

როდესაც MT1 ექსპრესია თვისებრივად კატეგორიზებული იყო, ყველა მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა მაღალი ექსპრესიის კატეგორიას მიეკუთვნებოდა, ხოლო ყველა ენდომეტრიოიდული კარცინომა დაბალი ექსპრესიის კატეგორიას. კეთილთვისებიანი სეროზული ცისტადენომები და სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები უპირატესად კლასიფიცირებული იყო, როგორც ზომიერი ექსპრესიის დაზიანებები. ეს კატეგორიული განაწილება კიდევ უფრო ადასტურებს იმ ინტერპრეტაციას, რომ MT1 ექსპრესია ასახავს სიმსივნის ჰისტოტიპს და არა მხოლოდ სიმსივნის პროგრესირებას.

უფრო მაღალი MT1 H-ქულები დაფიქსირდა სიმსივნეებში არასასურველი პათოლოგიური მახასიათებლებით, როგორცაა მაღალი ხარისხის მორფოლოგია, ლიმფური კვანძების დაზიანება და პერიტონეალური იმპლანტები; თუმცა, ეს ასოციაციები დიდწილად განპირობებული იყო მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის MT1-ის მაღალი ექსპრესიის პროფილით. ამიტომ, ამ მონაცემთა ნაკრებში MT1 არ უნდა იქნას განმარტებული უბრალოდ, როგორც აგრესიულობის მარკერი. მისი ექსპრესია უფრო მჭიდრო კავშირშია სეროზულ მაღალი ხარისხის დიფერენციაციასთან, ვიდრე უნივერსალურ პროგრესირებასთან დაკავშირებულ მექანიზმთან.



სურათი 9. MT1 (Melatonin Receptor 1) იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის საკვერცხის სეროზული ეპითელიური სიმსივნეების სხვადასხვა ტიპებში. A. სეროზული ცისტადენომა (H-score = 100 ± 10). B. მოსაზღვრე (borderline) სეროზული სიმსივნე (H-score = 120 ± 20). C. სეროზული ცისტადენოკარცინომა (HGSC) (H-score = 210 ± 20). ისრები მიუთითებს MT1-პოზიტიურ სიმსივნურ ეპითელიურ უჯრედებზე. მასშტაბი: 100 μm.

საერთო ჯამში, შედეგები აჩვენებს, რომ საკვერცხის ეპითელიურ სიმსივნეებში MT1-ის ექსპრესია ჰეტეროგენული და ჰისტოტიპ-სპეციფიკურია. ამ კვლევის მთავარი დასკვნა არის MT1 გამოხატული მნიშვნელოვანი ექსპრესიის არსებობა მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, რაც განსხვავდება ენდომეტრიოიდულ კარცინომაში დაბალი ექსპრესიისგან და ზომიერი ექსპრესიისგან კეთილთვისებიან და მოსაზღვრე სეროზულ ეპითელიურ სიმსივნეებში. ეს დასკვნები მიუთითებს, რომ MT1-ს შეიძლება ჰქონდეს ბიოლოგიური მნიშვნელობა მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის მოლეკულურ ფენოტიპში და შემდგომ ანალიზებში უნდა შეფასდეს პროლიფერაციულ აქტივობასთან, ჰორმონულ რეცეპტორების სტატუსთან, აპოპტოზურ რეგულაციასთან და ღეროვან უჯრედებთან ასოცირებულ მარკერებთან მიმართებაში.

შედეგების ანალიზი/განსჯა

მელატონინი მრავალფუნქციური ჰორმონია, რომელიც მონაწილეობს ცირკადული რიტმის, ოქსიდაციური სტრესის, იმუნური რეაქციების, პროლიფერაციისა და აპოპტოზის რეგულირებაში. ამ ეფექტებიდან ბევრი განპირობებულია MT1 რეცეპტორის მეშვეობით, რომელიც მონაწილეობს ადამიანის რამდენიმე ავთვისებიანი სიმსივნის პათოგენეზში. თუმცა, MT1-ის როლი საკვერცხის ეპითელიურ სიმსივნეებში ჯერ კიდევ არასაკმარისად არის დახასიათებული.[11]

ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ MT1 ექსპრესია შენარჩუნებულია საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების მთელ სპექტრში, მაგრამ ავლენს გამოხატულ ჰეტეროგენულობას ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებს შორის. ყველაზე მნიშვნელოვანი კვლევის შედეგი იყო მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში დაფიქსირებული MT1-ის ძლიერი ექსპრესია, მაშინ როდესაც ენდომეტრიოიდულმა კარცინომებმა აჩვენეს მუდმივად დაბალი ექსპრესია. კეთილთვისებიანმა სეროზულმა ცისტადენომებმა და სეროზულმა მოსაზღვრე სიმსივნეებმა აჩვენეს ექსპრესიის შუალედური დონეები. ეს დასკვნები შეიძლება მიუთითებს, რომ MT1 ექსპრესია ძირითადად ასოცირდება სიმსივნის ჰისტოტიპთან და არა მარტივ კეთილთვისებიანიდან ავთვისებიანამდე პროგრესირების თანმიმდევრობასთან.

წინა ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინი ახდენს ანტიპროლიფერაციულ და სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტებს საკვერცხის კიბოს დროს. [12]ამ დაკვირვებებზე დაყრდნობით, რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება

შეიძლება მოსალოდნელი იყოს აგრესიულ სიმსივნეებში. თუმცა, ჩვენი შედეგები საპირისპირო ტენდენციას ავლენს მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში. ეს შეუსაბამობა იმაზე მიუთითებს, რომ მხოლოდ რეცეპტორების ექსპრესია შესაძლოა არ ასახავდეს რეცეპტორების ფუნქციონირებას და MT1-ის მომატებული ექსპრესია შესაძლოა წარმოადგენდეს კომპენსატორულ რეაქციას გაზრდილ ჟანგვით სტრესზე, გენომურ არასტაბილურობაზე ან მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომისთვის დამახასიათებელ სხვა ბიოლოგიურ პროცესებზე.

მაღალი ხარისხის სეროზულ და ენდომეტრიოიდულ კარცინომებს შორის დაფიქსირებული MT1-ის ექსპრესიის განსხვავება კიდევ უფრო ადასტურებს იმ კონცეფციას, რომ საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეები წარმოადგენენ ბიოლოგიურად განსხვავებულ ერთეულებს. ვინაიდან ეს ქვეტიპები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან თავიანთი მოლეკულური გზებითა და კლინიკური ქცევით.

MT1-ის მაღალი ექსპრესია ასევე დაფიქსირდა სიმსივნეებში, რომლებსაც ჰქონდათ არასასურველი პათოლოგიური მახასიათებლები, მათ შორის ლიმფური კვანძების დაზიანება და პერიტონეალური იმპლანტები. თუმცა, როგორც ჩანს, ეს ასოციაციები დიდწილად განპირობებულია მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის ქვეჯგუფში MT1-ის მაღალი ექსპრესიის უპირატესობით. შესაბამისად, MT1 არ უნდა იქნას განმარტებული, როგორც სიმსივნის აგრესიულობის დამოუკიდებელი მარკერი მხოლოდ ამჟამინდელი მონაცემების საფუძველზე.

ამ კვლევის ძირითადი შეზღუდვები მოიცავს მის რეტროსპექტულ დიზაინს და MT1 ცილის ექსპრესიის ექსკლუზიურ შეფასებას რეცეპტორების ფუნქციონალურობის ან შემდგომი სიგნალიზაციის გზების შეფასების გარეშე. მიუხედავად ამისა, დასკვნები აჩვენებს, რომ MT1 ექსპრესია საკვერცხის ეპითელიურ სიმსივნეებს შორის ძალიან ჰეტეროგენულია და განსაკუთრებით გამოხატულია მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში.

დასკვნა

ამ კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ MT1 მელატონინის რეცეპტორის ექსპრესია მეტწილად შენარჩუნებულია საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების მთელ სპექტრში, მაგრამ ავლენს მნიშვნელოვან ჰისტოტიპ-დამოკიდებულ ცვალებადობას. ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის დროს პროგრესული შემცირების კონცეფციის საწინააღმდეგოდ, MT1 ექსპრესიის ყველაზე მაღალი დონე დაფიქსირდა მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, მაშინ როდესაც ენდომეტრიოიდულმა კარცინომამ აჩვენა მუდმივად დაბალი ექსპრესია. კეთილთვისებიანმა სეროზულმა

ცისტადენომებმა და სეროზულმა მოსაზღვრე სიმსივნეებმა აჩვენა შუალედური ექსპრესიის პროფილები.

ეს დასკვნები მიუთითებს, რომ MT1 ექსპრესია უფრო მჭიდრო კავშირშია საკვერცხის კარცინომის კონკრეტული ქვეტიპების ბიოლოგიურ მახასიათებლებთან, ვიდრე კეთილთვისებიან-მოსაზღვრე-ავთვისებიანი პროგრესირების თანმიმდევრობასთან. MT1 ექსპრესიის მნიშვნელოვანი მატება მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში მიუთითებს მელატონინის სიგნალის გადაცემის პოტენციურ როლზე ამ სიმსივნის ქვეტიპის მოლეკულურ ფენოტიპში.

საერთო ჯამში, MT1 შეიძლება წარმოადგენდეს სასარგებლო ბიომარკერს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნის ჰეტეროგენულობის დასახასიათებლად. საკვერცხის კარცინოგენეზში მისი ბიოლოგიური და პოტენციური პროგნოზული მნიშვნელობის გასარკვევად საჭიროა შემდგომი კვლევები, რომლებიც დამატებით შეისწავლის MT1 ექსპრესიას პროლიფერაციულ აქტივობასთან, აპოპტოზურ რეგულაციასთან, ჰორმონის რეცეპტორების სტატუსთან, ღეროვან უჯრედებთან ასოცირებულ მარკერებთან და კლინიკურ შედეგებთან.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609–15. <https://doi.org/10.1038/nature10166>.
- [2] Kipiani N, Kharaiashvili M, Bokhua Z, Burkadze G, Kepuladze S. Features of Melatonin Receptor Expression in Endometrial Precancerous and Neoplastic Processes. *Georgian Scientists* 2026;8:227–39. <https://doi.org/10.52340/g.s.2026.08.01.21>.
- [3] Ricciardi E, Baert T, Ataseven B, Heitz F, Prader S, Bommert M, et al. Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78:972–6. <https://doi.org/10.1055/a-0717-5411>.
- [4] Linowiecka K, Slominski AT, Reiter RJ, Böhm M, Steinbrink K, Paus R, et al. Melatonin: A Potential Regulator of DNA Methylation. *Antioxidants* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX12061155>.
- [5] Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005;27:101–10. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:101>.
- [6] Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective.

Annu Rev Pharmacol Toxicol 2016;56:361–83. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-010814-124742>.

- [7] 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;192:147–56. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00029-1](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00029-1).
- [8] Lai L, Yuan L, Cheng Q, Dong C, Mao L, Hill SM. Alteration of the MT1 melatonin receptor gene and its expression in primary human breast tumors and breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:293–305. <https://doi.org/10.1007/S10549-008-0220-1>.
- [9] Ram PT, Dai J, Yuan L, Dong C, Kiefer TL, Lai L, et al. Involvement of the mt1 melatonin receptor in human breast cancer. *Cancer Lett* 2002;179:141–50. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00873-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00873-4).
- [10] Collins A, Yuan L, Kiefer TL, Cheng Q, Lai L, Hill SM. Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice. *Cancer Lett* 2003;189:49–57. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(02\)00502-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(02)00502-5).
- [11] González A, Martínez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-González C, Sánchez-Mateos S, Hill SM, et al. Effects of MT1 melatonin receptor overexpression on the aromatase-suppressive effect of melatonin in MCF-7 human breast cancer cells. *Oncol Rep* 2007;17:947–53. <https://doi.org/10.3892/OR.17.4.947>.
- [12] Kadekaro AL, Andrade LNS, Floeter-Winter LM, Rollag MD, Virador V, Vieira W, et al. MT-1 melatonin receptor expression increases the antiproliferative effect of melatonin on S-91 murine melanoma cells. *J Pineal Res* 2004;36:204–11. <https://doi.org/10.1111/J.1600-079X.2004.00119.X>.

Features of immunohistochemical expression of melatonin MT1 receptor in epithelial ovarian tumors

Nino Imerlishvili¹; Zaza Bokhua²; Giorgi Burkadze³; Shota Kepuladze⁴

¹PhD Candidate at Tbilisi State Medical University; Gynaecologist; ²Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, and Reproductive Health, Tbilisi State Medical University; ³Professor, Head of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State University; Pathologist; ⁴Associate Professor, Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; MD, Pathologist

Abstract

Melatonin exerts multiple biological effects through its membrane receptors, particularly Melatonin Receptor 1 (MT1), which has been implicated in the regulation of cellular proliferation, apoptosis, oxidative stress, and tumour progression. However, the expression profile of MT1 in ovarian epithelial tumours remains insufficiently characterised. To investigate the immunohistochemical expression of MT1 in ovarian epithelial tumors and evaluate its distribution across different histological subtypes and stages of tumor progression. A retrospective immunohistochemical study was performed on ovarian epithelial tissue specimens representing normal ovarian surface epithelium, benign serous cystadenoma, serous borderline tumour, low-grade serous carcinoma, high-grade serous carcinoma, and endometrioid carcinoma. MT1 expression was assessed using immunohistochemistry and quantified by H-score methodology based on staining intensity and the percentage of positive tumour cells. MT1 expression was detected in all examined groups but demonstrated substantial heterogeneity among histological subtypes. Normal ovarian epithelium showed low expression, while benign serous cystadenomas and serous borderline tumours demonstrated moderate expression. The highest MT1 expression was observed in high-grade serous carcinoma, whereas endometrioid carcinoma exhibited the lowest expression levels. MT1 expression was therefore not associated with a gradual decrease during malignant transformation but rather displayed a subtype-specific distribution pattern.

MT1 expression in ovarian epithelial tumours is characterised by significant histological heterogeneity. High-grade serous carcinoma demonstrates marked MT1 overexpression compared with other epithelial ovarian tumour subtypes. These findings suggest that MT1 may be associated with subtype-specific biological mechanisms rather than serving as a simple marker of tumour progression.

Keywords: *Melatonin receptor; MT1; ovarian epithelial tumours; ovarian carcinoma; high-grade serous carcinoma; immunohistochemistry; ovarian cancer; tumour heterogeneity.*

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>