ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

თორნიკე მინდიაშვილი

პროსტატის სიმსივნის განვითარებაზე ქსოვილში ლიპიდების სპექტრის ცვლილების ზეგავლენის შესწავლა

სამაგისტრო პროგრამა: ბიოლოგია

მოდული: უჯრედული და მოლეკულური ბიოლოგია

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის მაგისტრის ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

ბ.მ.დ. პროფ. ნანული კოტრიკაძე

ბ.დ. მანანა ალიბეგაშვილი

თბილისი

2019 წელი

ანოტაცია

დღესდღეობით, ლიპიდური ცვლისა და სიგნალების გადაცემის გზების რეპროგრამირება მიჩნეულია, როგორც კიბოს ბიოლოგიის ძირითადი ფაქტორი. სიმსივნურ უჯრედებს შეუძლიათ შეცვალონ ლიპიდური სპექტრი საკუთარი მეტაბოლური მოთხოვნების დასაკმაყოფილებლად, ასევე, ის პოტენციური სიმსივნური და სუპრესიული მექანიზმები, რომლებშიც ლიპიდები მონაწილეობენ. ბოლო პერიოდში, პროსტატის სიმსივნეების განვითარებაში, განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ლიპიდური ცვლის როლი. გამოკვლევები უჩვენებენ, რომ პროსტატის კიბოს დროს ადგილი აქვს სიმსივნური უჯრედების მიერ „*De Novo*“ ლიპიდების სინთეზის უნიკალურ რეგულაციას.

ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა: **პროსტატის სიმსივნის განვითარებაზე ქსოვილში ლიპიდების სპექტრის ცვლილების ზეგავლენის შესწავლა.**

ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში მატულობს, როგორც ლიპიდების საერთო რაოდენობა, ასევე ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით. გამოვლინდა, რომ პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდის როგორც ნაჯერი, ასევე უჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით. ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნეში კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით.

Tornike Mindiashvili,

The Study of the Influence of Lipid Spectrum Alterations on Development of Prostate Tumor

Reprogramming of lipid metabolism and signalization pathways is central issue of cancer biology. Tumor cells can alter lipid spectrum in order to fulfill their own metabolic requirements. Furthermore, they can alter the potential tumor and suppressive mechanisms in which involvement of lipids is essential. Recently, special attention is paid to lipid metabolism alterations during prostate cancer development. Investigations have revealed unique regulation of „*De novo*“ lipid synthesis in cancer cells. Cancer cells use new pathways and enzymes to simplify synthesis of fatty acids. These newly synthesized lipids in turn have effect on cellular processes, which play an important role in cancer cell proliferation and survival.

The aim of the work was to study the influence of lipid spectrum alteration on development of prostate tumors.

Our investigations have shown that total amount of lipids, as well as total amount of phospholipids was increased in tumor tissues of the men with prostate malignant tumor, compared with benign prostate tissue. Important changes were observed in composition of saturated as well as unsaturated fatty acids in malignant tumor tissue compared with benign tumor tissue of the men with prostate tumors. Intensification of lipid peroxidation have also been revealed in case of prostate malignant tumor, compared to benign prostate tumor.

შემოკლებები

FAS-ცხიმოვანი მჟავების სინთაზა

SCD-Stearoyl-CoA Desaturase (სტეაროილ-CoA-დესატურაზა)

mTOR-Mammalian Target Of Rapamycin

HER2-ცილა, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების ჯგუფიდან

PI3K-ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზა

Bcl2-ცილოვანი ფაქტორი, რომელიც აპოპტოზს არეგულირებს

P53-სუპრესორული ცილა

PGE2-პროსტაგლანდინი E2

EGFR-ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი

GSK3β-გლუკოკორტიკოიდ-ინდუციბელური პროტეინკინაზა

β-cat-β კატენინი

Erk-უჯრედგარე სიგნალის მარეგულირებელი კინაზა

ETS1-ცილა (ტრანსკრიფციული ფაქტორი)

MMP2-მატრიქსის მეტალოპროტეინაზა 2

CCR7-C-ქემოკინური რეცეპტორი

SRC-პროტოონკოგენ თიროზინ-პროტეინკინაზა

Akt-პროტეინკინაზა B

PPARδ-პეროქსისომური პროლიფერაციის ტრანსკრიფციული ფაქტორი

FA-ცხიმოვანი მჟავა

PL-ფოსფოლიპიდი

TG-ტრიგლიცერიდი

PG-ფოსფატიდილგლიცეროლი

LD-ლიპიდური წვეთი

VLDL-ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

HDL-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

LDL-დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

FAO-ცხიმოვანი მჟავების β-დაჟანგვა

SFA-ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავა

TCA ციკლი-ტრიკარბონმჟავების ციკლი

αkG-α კეტოგლუტარატი

TME-სიმსივნის მიკროგარემო

ACC-Acetyl-CoA-კარბოქსილაზა

ACLY-ატფ ციტრატლიაზა

CPT1A-კარნიტილპალმიტოილტრანსფერაზა 1-ის იზოფორმა A

CPT1C-კარნიტილპალმიტოილტრანსფერაზა 1-ის იზოფორმა C

PI-ფოსფოინოზიტოლი

MS-მასსპექტრომეტრია

AKT-მიმაგრებული ლიპიდური ხიდაკების ცილა

CASMER-აპოპტოზური სასიგნალო მოლეკულებით მდიდარი ცილა

TRAIL-სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორთან დაკავშირებული აპოპტოზის მაინდუცირებელი ლიგანდი

ERS-სენსორული ცილა

UPR-შეუფუთავი ცილების პასუხი

ATF6-გამააქტიურებელი ტრანსკრიფციის ფაქტორი

PERK-პროტეინკინაზა რნმ-ის მაგვარი ენდოპლაზმური ბადის კინაზა

IRE1-ინოზიტოლის მომთხოვნი ტრანსმემბრანული კინაზა/ენდონუკლეაზა

FC-თავისუფალი ქოლესტეროლი

SOAT1-სტეაროილ-O-აცილ ტრანსფერაზა 1

CAF-სიმსივნესთან ასოცირებული ფიბრობლასტი

FFA-თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავა

PG-პროსტაგლანდინი

MDSC-მიელოიდური სუპრესორული უჯრედი

COX-2-ციკლოოქსიგენაზა 2

S1P-სფინგოზინ-1-ფოსფატი

FABP4-ცხიმოვანი მჟავების დამაკავშირებელი ცილა 4

LXR-ღვიძლის X რეცეპტორი

Sphk1-სფინგოზინკინაზა 1

ER-ენდოპლაზმური ბადე

სარჩევი

თავი I ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ლიპიდების მოქმედების პათოგენური ასპექტები სიმსივნური პროცესების განვითარებაში 9
1.2. ლიპიდების რეპროგრამირება სიმსივნეებში 12

1.2.1. სიმსივნე-სპეციფიკური გენების ექსპრესია და ლიპიდების სპექტრის ცვლილება 12
1.2.2. ლიპიდური ხიდაკების როლი სიმსივნეებში 14

1.2.3. ლიპიდური ჰომეოსტაზის მარეგულირებელი ფერმენტული სისტემის როლი ონკოლოგიურ პროცესებში 17
1.3. ლიპიდების რაოდენობის ცვლილებით გამოწვეული ენდოპლაზმური ბადის(ER) სტრესი 21
1.4. სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება FA-ების საშუალებით 23
1.5. ნაჯერი და პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების გავლენა კანცეროგენეზზე 25
თავი II კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. კვლევის მასალა 34

2.2. ქსოვილის ჰომოგენიზაციის მეთოდი 34

2.3. ლიპიდების მიღების მეთოდი 35

2.4. ფოსფოლიპიდებისა და ნეიტრალური ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი 35
2.5. ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრის მეთოდი 36

თავი III ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ლიპიდური სპექტრის რაოდენობის ცვლილების შესწავლა 37
3.2. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის ცვლილების შესწავლა 45
თავი IV დასკვნები 55

თავი V გამოყენებული ლიტერატურა 56

შესავალი

<u>თემის აქტუალობა:</u>

ცნობილია, რომ კიბოს განვითარება მჭიდროდაა დაკავშირებული ლიპიდების მეტაბოლიზმთან [Jia Long et al. //Am J Cancer Res. 2018.]. ვინაიდან ლიპიდები წარმოადგენენ ყველა ცოცხალი უჯრედისათვის ენერგიის წყაროსა და ძირითად საამშენებლო მასალას, ისინი მნიშვნელოვან როლს უნდა თამაშობდნენ კიბოს განვითარებაში [Beloribi-Djefaflia S. et al //Oncogene. 2016]. ის, რომ ლიპიდები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციასა და მეტასტაზირებაზე, დადასტურებულია მრავალი გამოკვლევით [Luo et al.// Experimental & Molecular Medicine,2018]. გამოკვლევები უჩვენებს, რომ სიმსივნის ინდუცირება ან ინჰიბირება შესაძლებელია ლიპიდური ცვლის მართვით [Jin Yan Lim and Hiu Yee Kwan// https://www.intechopen.com/online-first/roles-of-lipids-in-cancer]. დღესდღეობით, ლიპიდური ცვლისა და სიგნალების გადაცემის გზების რეპროგრამირება მიჩნეულია, როგორც კიბოს ბიოლოგიის ძირითადი ფაქტორი [Mei Yi et al.//J Exp Clin Cancer Res. 2018]. სიმსივნურ უჯრედებს შეუძლიათ, შეცვალონ ლიპიდური სპექტრი საკუთარი მეტაბოლური მოთხოვნების დასაკმაყოფილებლად, ასევე, ის პოტენციური სიმსივნური და სუპრესიული მექანიზმები, რომლებშიც ლიპიდები მონაწილეობენ [Wu X, Qin L, Fako V.// Adv Biol Regul. 2014].

ბოლო პერიოდში, პროსტატის სიმსივნეების განვითარებაში, განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ლიპიდური ცვლის როლი. გამოკვლევები უჩვენებენ, რომ პროსტატის კიბოს დროს ადგილი აქვს სიმსივნური უჯრედების მიერ „De Novo“ ლიპიდების სინთეზის უნიკალურ რეგულაციას. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული პროცესი გამოწვეულია ლიპიდების მეტაბოლიზმის ცვლილებით, რომლის დროსაც, სიმსივნური უჯრედები იყენებენ ალტერნატიულ გზებსა და ფერმენტებს ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის გასამარტივებლად. ახლად სინთეზირებულ ლიპიდებს კი შეუძლიათ გამოიწვიონ გარკვეული უჯრედული პროცესები, რომლებიც მიმართული იქნება სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციის გაძლიერებისა და გადარჩენისკენ [1]. გარდა აღნიშნულისა, ეპიდემიოლოგიურმა

კვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის კიბოს პროვოცირება საკვებ ცხიმებსაც შეუძლია [1]. თუმცა, აღნიშნული საკვებით მიღებული ლიპიდებისა თუ „De Novo“ სინთეზირებული ლიპიდების მეტაბოლიზმის შედეგია, დღემდე უცნობია.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა:

პროსტატის სიმსივნის განვითარებაზე ქსოვილში ლიპიდების სპექტრის ცვლილების ზეგავლენის შესწავლა.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად შევისწავლეთ:

- პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ლიპიდური სპექტრის ცვლილება(ლიპიდების საერთო რაოდენობა. ლიპიდების საერთო რაოდენობაში ფოსფოლიპიდების რაოდენობა);
- პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა;
- პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა.

<u>კვლევის მასალა და ობიექტი:</u>

- კვლევაში გამოვიყენეთ პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილი;
- გამოკვლევები უტარდებოდათ ავადმყოფებს (საშუალო ასაკი 60-75წ.) სიმსივნის პირველადი გამოვლინებისას;
- დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ ალ. წულუკიძის სახელობის უროლოგიის ნაციონალურ ცენტრში, წინამდებარე ჯირკვლის რექტალური, ჰისტომორფოლოგიური და ექოგრაფიული გამოკვლევებით.
- სიმსივნური ქსოვილის ჰომოგენიზირება ხდებოდა ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევში. მიღებული ჰომოგენატიდან ლიპიდების საერთო რაოდენობასა და მასში ფოსფოლიპიდების რაოდენობას ვსაზღვრავდით კეიტსის მეთოდით. ცხიმოვანი მჟავების შესწავლა ხორციელდებოდა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფიით.

ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში მატულობს, როგორც ლიპიდების საერთო რაოდენობა, ასევე ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით. გამოვლინდა, რომ პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდის როგორც ნაჯერი, ასევე უჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით. ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნეში კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით.

თავი I

ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ლიპიდების მოქმედების პათოგენური ასპექტები სიმსივნური პროცესების განვითარებაში

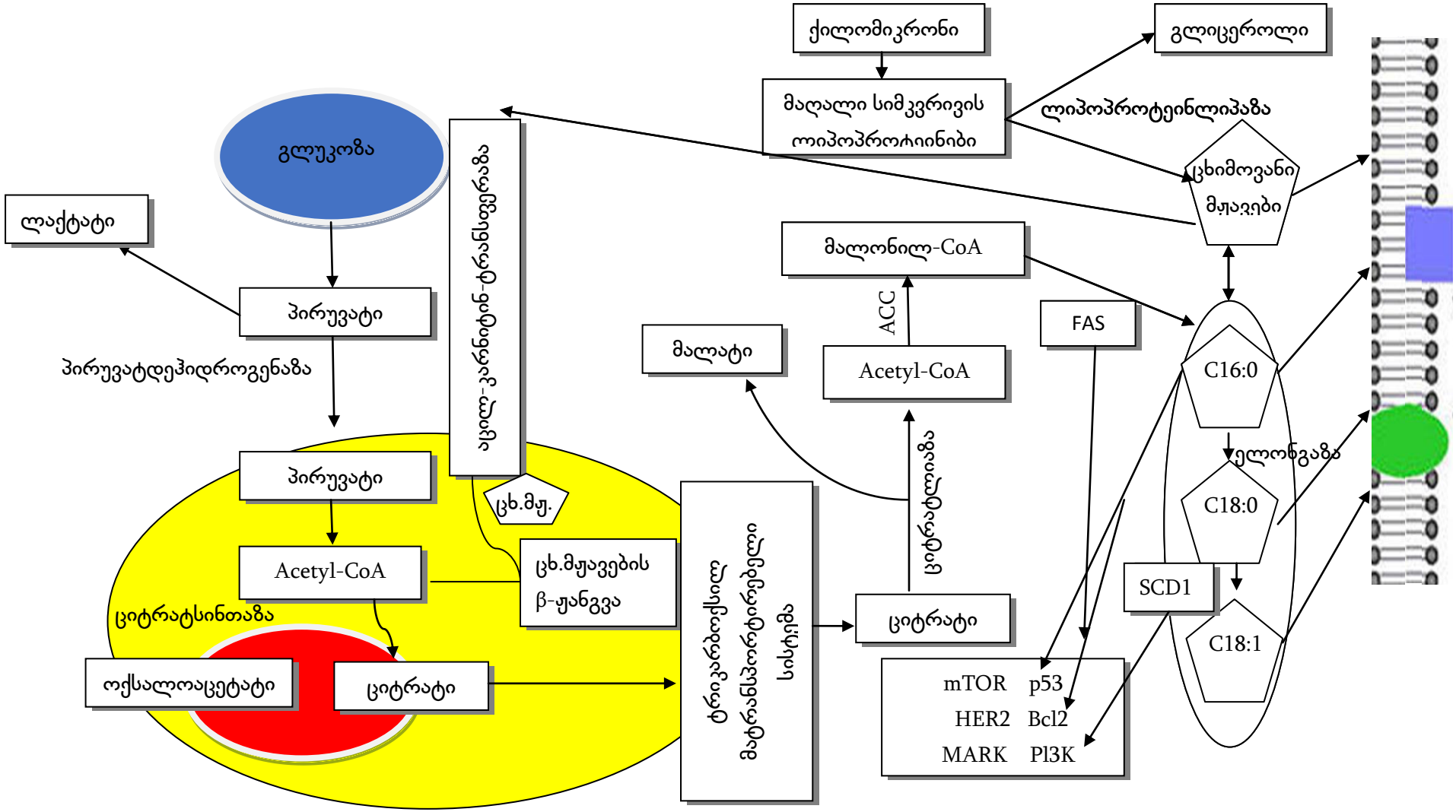
როგორც ცნობილია, კანცეროგენეზი რთული, მრავალსაფეხურიანი პროცესია, რომლის დროსაც, იმისდა მიუხედავად, თუ რა არის გამომწვევი ფაქტორი (ქიმიური, ფიზიკური, ვირუსული თუ სხვა), ირღვევა უჯრედის გენეტიკური აპარატის სტაბილურობა [2], რასაც მივყავართ ავთვისებიანი სიმსივნის ახალი ფენოტიპის წარმოქმნისკენ, როგორიცაა: გაძლიერებული პროლიფერაცია, აპოპტოზის შეფერხება, ანგიოგენეზის სტიმულაცია, ინვაზია და მეტასტაზირება, იმუნოსუპრესია და ენზიმების მოდიფიცირებული აქტივობა, უჯრედების მეტაბოლური რეპროგრამირება [3-9].

ცნობილია, რომ ბიოქიმიური ატიპიზმი (გლიკოლიზური ფენოტიპი, ლიპიდური ჰომეოსტაზის დარღვევა, ანაბოლური რეაქციების გაძლიერება და სხვა) ნეოპლაზიის დამახასიათებელი ნიშნებია [10; 11; 12; 9]. აღნიშნული ცვლილებები იწვევს ენერგეტიკულ ცვლილებებს, ხოლო ამ ტიპის ნივთიერებათა ცვლის პროცესები ხელს უწყობს იმ ნივთიერებების სინთეზს, რომლებიც აუცილებელია სიმსივნური უჯრედების ცხოველქმედებისა და ზრდისთვის [13; 11].

ცნობილია, რომ ჯანმრთელი უჯრედები თავიანთი ფუნქციის შესასრულებლად იყენებენ ეგზოგენურ და უფრო იშვიათად ენდოგენურ ლიპიდებს, რომელთა ერთ-ერთი სტრუქტურული კომპონენტი ცხიმოვანი მჟავებია [14; 12; 15]. საკვებთან ერთად ორგანიზმში მოხვედრილი ეგზოგენური ლიპიდები, საჭმლის მომნელებელი წვენების მოქმედებით ემულგირდება, რის შედეგადაც ლიპიდები ჰიდროლიზდება გლიცეროლად, ცხიმოვან მჟავებად, მონო- და დიაცილგლიცეროლად. ეს უკანასკნელნი ხვდებიან ენტეროციტებში, სადაც ზემოთ ჩამოთვლილი კომპონენტები განაპირობებენ ცხიმების რესინთეზს. შემდგომ ეტაპზე, რესინთეზირებული ცხიმებიდან, სხვა ლიპიდებისა და აპოცილებისაგან ფორმირდება ლიპოპროტეინული ნაწილაკები-ე.წ. „ქილომიკრონები“, რომლებიც

ხვდებიან ლიმფურ კაპილარებში, შემდეგ კი-სისხლის მიმოქცევაში. ცირკულაციის პროცესში ისინი ურთიერთქმედებენ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებთან. რის შემდგომაც „მომწიფებული“ „ქილომიკრონები“ კაპილარებში ლიპოპროტეინლიპაზას მოქმედებით განიცდიან ჰიდროლიზს ცხიმოვან მჟავებად და გლიცეროლად, რომლებიც შემდგომ ქსოვილის უჯრედებში ხვდებიან [14; 12; 15]. ამგვარად, ენდოგენური ლიპიდების მარაგი ივსება ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის ხარჯზე, რომლის სუბსტრატია Acetyl-CoA [14; 12; 15]. ცნობილია, რომ ეს უკანასკნელი მიტოქონდრიებში პირუვატის ჟანგვითი დეკარბოქსილირებისა და ცხიმოვანი მჟავების β-დაჟანგვის საბოლოო პროდუქტია. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ძმარმჟავას ამ ფორმას არ შეუძლია მიტოქონდრიიდან გამოვიდეს, რამეთუ მიტოქონდრიის შიდა მემბრანა მისთვის განვლადი არაა. აქედან გამომდინარე, ფერმენტ ციტრატსინთაზას მოქმედებით Acetyl-CoA კონდენსირდება ოქსალოაცეტატთან, წარმოიქმნება ციტრატი, რომელიც გამოდის ციტოპლაზმაში ტრი-კარბოქსილმატრანსპორტირებელი სისტემის საშუალებით. ციტოზოლში ციტრატლიაზას მოქმედებით ციტრატი მეტაბოლიზირდება Acetyl-CoA-დ (სურ.1) [1].

ცნობილია, რომ ძირითადი ფერმენტები, რომლებიც ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზს წარმართავს, არის Acetyl-CoA კარბოქსილაზა **(ACC)** და ცხიმოვანი მჟავების სინთაზა **(FAS)**. ACC აკატალიზებს Acetyl-CoA-ს კარბოქსილირებას, რომელიც მიმდინარეობს ორ ეტაპად: პირველ ეტაპზე ადგილი აქვს ბიოტინის (B_7 ვიტამინი) კარბოქსილირებას, შემდგომ კი $C0_2$ ერთვება მის მოლეკულაში. საბოლოოდ, მიიღება მალონილ-CoA [1]. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ცნობილია, რომ ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის დარჩენილი ეტაპები მიმდინარეობს მულტიფუნქციური ფერმენტული კომპლექსის-FAS-ის საშუალებით. ამ უკანასკნელის მოქმედებით, ცხიმოვანი მჟავების რადიკალი გრძელდება 2 ნახშირბადის ატომით, რომლის დონორიცაა მალონილ-CoA. აღნიშნული ფერმენტული კოპლექსის (FAS) საბოლოო პროდუქტია პალმიტინის მჟავა (C16:0) [1]. ასევე, ცნობილია, რომ ცხიმოვანი მჟავების ელონგაცია (ნახშირბადოვანი ჯაჭვის დაგრძელება) ფერმენტ ელონგაზას მონაწილეობით მიმდინარეობს, ხოლო უჯერი ანალოგების გენეზისი შესაძლებელია დესატურაზას საშუალებით (სურ.1) [1]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ შემდგომ ეტაპზე, ცხიმოვანი მჟავების ძირითადი ნაწილი ერთვება სხვადასხვა ლიპიდის შემადგენლობაში, პირველ რიგში, უჯრედული მემბრანის ფოსფოლიპიდების შემადგენლობაში (საჭიროების შემთხვევაში, ისინი გამოიყენება, როგორც ენერგიის წყარო).



სურ.1. ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმი ნორმალურ და სიმსივნურ უჯრედებში [1]

1.2. ლიპიდების რეპროგრამირება სიმსივნეებში

1.2.1. სიმსივნე-სპეციფიკური გენების ექსპრესია და ლიპიდური სპექტრის ცვლილება

ბოლო ხანებში, ძლიერ დაიხვეწა ლიპიდური ანალიზისა და უჯრედში მათი განლაგების შესწავლის ტექნოლოგიები ისეთი მეთოდების განვითარების საფუძველზე, როგორებიცაა ელექტროსპრეით იონიზაცია (Electrospray Ionization), მატრიქს-დამოკიდებული ლაზერული დესორბცია/იონიზაცია (Matrix Dependent Desorption/Ionization, ტანდემური მასსპექტრომეტრია (Tandem Mass Spectrometry)(MS/MS) და Raman-ის გამფანტველი მიკროსკოპია [16]. Raman-ზე დაფუძნებული უჯრედში განლაგების ტექნოლოგიები გვთავაზობს ლიპიდური შემცველობის შესწავლის საშუალებას უჯრედული კომპარტმენტებში, როგორიცაა ლიპიდური წვეთები [17]. აღნიშნული მიდგომები გვაწვდის მნიშვნელოვან ინფორმაციას სიმსივნური წარმოშობის ლიპიდური ფენოტიპის, განსაკუთრებით კი, ლიპიდების რაოდენობის, ცხიმოვანი მჟავების შემცველობისა და ზოგადად, ლიპიდების სიმსივნეებში სივრცითი განაწილების შესახებ [17]. ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, შეისწავლეს ავთვისებიან სიმსივნეებში ფოსფოლიპიდების სპეციფიკურობა. აღნიშნული სპეციფიკურობა ავთვისებიან სიმსივნეებს განასხვავებს კეთილთვისებიანისაგან და ლოკალიზებულ სიმსივნეებს უფრო მაღალი სტადიის ფორმებისაგან. მაგალითად, ძუძუს კიბოს უჯრედები მომიჯნავე ნორმალურ ქსოვილთან შედარებით, ავლენენ მემბრანული ფოსფატიდილქოლინისა და ფოსფატიდილეთანოლამინის გაზრდილ რაოდენობასა და გაძლიერებულ ფოსფოლიპიდებით ინდუცირებულ სიგნალიზაციას [18]. გარდა ფოსფოლიპიდების დონის ცვლილებებისა, ნაჯერ ცხიმოვან მჟავებში ასევე გაზრდილი იყო ფოსფატიდილქოლინის შემცველობაც, რაც კორელირებს სიმსივნის განვითარების მაღალ ალბათობასთან. ზოგადად კი, ავადმყოფის გადარჩენის დაბალ ალბათობასთან. მემბრანულ ლიპიდურ სპექტრში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების მატება მრავალ ლიპოგენურ სიმსივნეს (კოლორექტალური, ძვლის სიმსივნე) ახასიათებს, რაც იწვევს მემბრანის დენადობისა და სტრუქტურის რღვევას [19] და ზრდის მდგრადობას ქიმიოთერაპიისადმი [19]. სპეციფიკურმა ფოსფოინოზიტოლის ხელწერამ გამოავლინა, რომ ინვაზიური ძუძუს კიბოს შემთხვევაში, *In Situ* კარცინომასთან შედარებით, გაზრდილი იყო პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების

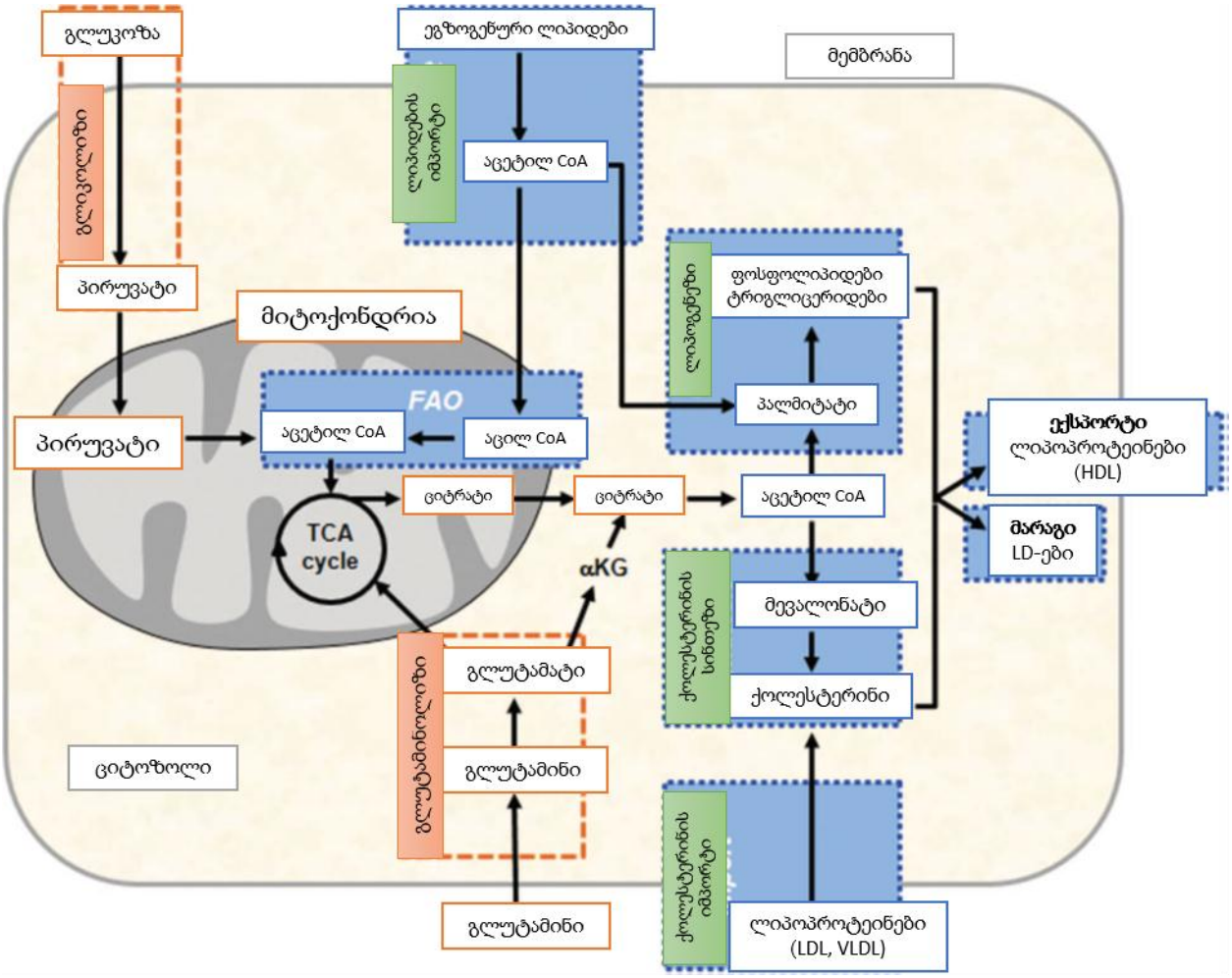
შემცველობა ჯაჭვებში [20]. აღნიშნული მონაცემები ცხადყოფს, რომ ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა განსხვავდება ფოსფოლიპიდების კლასისა და სიმსივნის განვითარების ალბათობის მიხედვით. ძუძუს სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, Myc-ინდუცირებად ლიმფომაში ლიპიდური სპექტრი ხასიათდება ფოსფატიდილსერინის, ფოსფატიდილეთანოლამინისა და ფოსფოინოზიტოლის რაოდენობის კლებით და მონონაჯერი FA-ფოსფატიდილგლიცეროლის (PG) დონის ზრდით ნორმალურ ქსოვილებთან შედარებით [21]. ფოსფატიდილგლიცეროლის რაოდენობის ზრდა ასევე აღმოჩენილია თირკმლისა და ღვიძლის კარცინომებში [21]. ცნობილია, რომ ფოსფატიდილგლიცეროლი კარდიოლიპინის პრეკურსორია, რომელიც გვხვდება ექსკლუზიურად მიტოქონდრიულ მემბრანაში და უშუალოდ არის ჩართული მიტოქონდრიული ფუნქციისა და მემბრანული მთლიანობის შენარჩუნებაში [22]. Shotgun ლიპიდომიურმა ანალიზმა (თხევადი ლიპიდების ინფუზიური ანალიზი მასსპექტროფოტომეტრიით) გამოავლინა, რომ კარდიოლიპინის ანომალიური მოლეკულური სახეობების გავრცელება და ფოსფოლიპიდების შემცველობის კლება ტვინის სიმსივნური უჯრედების მიტოქონდრიებში იწვევდა შეუქცევად რესპირატორულ დაზიანებას და შესაძლოა აბრკოლებდეს გლუკოზის გარდა სხვა ალტერნატიული ენერგიის წყაროების გამოყენებას [22].

ლიპიდურმა პროფაილინგმა (კვლევითი ანალიზისა და პროგნოზირების მეთოდების ერთობლიობა) სიმსივნურ უჯრედებში გამოავლინა ლიპიდური შემადგენლობის მთელი რიგი მოულოდნელი და განმეორებადი ცვლილებები. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ფოსფოლიპიდების სპეციფიკური შემცველობა საშუალებას იძლევა მოხდეს დაბალი და მაღალი ხარისხის სიმსივნეების, ასევე, კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი უჯრედების დიფერენცირების საშუალებას [18; 20; 21]. გარდა აღნიშნულისა, ტრანსკრიპტომების/პროტეომების ანალიზებთან (Transcriptome/Proteome Analysis) ერთად, ლიპიდურმა მონაცემებმა შეიძლება მედიკამენტების შემუშავების მიზნით გამოავლინოს ლიპიდებთან დაკავშირებული ახალი პოტენციური სამიზნეები ან მკურნალობის ახალი მეთოდები, რომელიც მოიცავს ამ ტიპის სამიზნეების ინჰიბიტორების გამოყენებას თანამედროვე ქიმიოთერაპიასთან შერწყმით.

1.2.2. ლიპიდური ხიდაკების როლი სიმსივნეებში

ცნობილია, რომ უჯრედული მემბრანა შედგება სხვადასხვა კლასის ლიპიდისაგან. მრავალი მათგანი, განსაკუთრებით, ქოლესტეროლი და ფოსფოლიპიდებიდან სფინგოლიპიდები, წარმოქმნიან სპეციფიკურ ბრტყელ მიკროდომენებს, რომლებიც ცნობილია ლიპიდური ხიდაკების სახელით (სურ.2) [23]. აღნიშნული სტრუქტურები განსხვავდება კავინისა და კავეოლინისაგან შემდგარი ჩაბრუნებული ლიპიდური ხიდაკებისაგან-კავეოლებისაგან (Caveolae) [24]. ორივე სტრუქტურა მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ მემბრანული ცილების დინამიკის შენარჩუნებისა და ტრანსპორტირებისათვის, არამედ უჯრედების გადარჩენისა და პროგრამირებული სიკვდილის მექანიზმის ჩასართავად [25]. კანცეროგენეზის ადრეულ, პროგრესირებულ, მეტასტაზურ სტადიებზე, სიმსივნურ უჯრედებში როგორც პროონკოგენური, ასევე აპოპტოზური გზების მარეგულირებელი სასიგნალო ცილებისა და რეცეპტორების ფართო სპექტრი სწორედ ლიპიდურ ხიდაკებთანაა ლოკალიზებული [25]. გარდა ამისა, ლიპიდური ხიდაკები/კავეოლები და მათი ძირითადი კომპონენტი-ქოლესტეროლი, გაზრდილი რაოდენობით გვხვდება მრავალი სიმსივნური უჯრედის მემბრანასა [26] და სიმსივნეების მიერ გამოყოფილ ეგზოსომებში [27].

ცნობილია, რომ მემბრანის დამაზიანებელი აგენტების (მეთილ-β-ცილოდექსტრინი) ან ქოლესტეროლის სინთეზის ინჰიბიტორების (სტატინები) გამოყენება ხელს უწყობს იმ ონკოგენური სასიგნალო გზების გაშიფვრას, რომლებიც მთლიანად დამოკიდებულია ლიპიდური ხიდაკების მთლიანობაზე [30] სიმსივნურ უჯრედებში კარგადაა შესწავლილი მიმაგრებული ლიპიდური ხიდაკების (Lipid Rafts) AKT ცილა (სერინ/ტრეონინ-სპეციფიკური პროტეოკინაზა [30]. აღმოჩნდა, რომ მათი გაზრდილი აქტივაცია ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებასა და ინვაზიას [27] და კორელირებს სიმსივნურ უჯრედებში ლიპიდური ხიდაკების მომატებასთან [30]. ცნობილია ისიც, რომ ლიპიდური ხიდაკების რღვევა იწვევდა AKT აქტივაციის ინჰიბირებასა [28; 29; 30] და უჯრედული პროლიფერაციის ინტენსივობის კლებას. გარდა აღნიშნულისა, ლიპიდური ხიდაკები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სიმსივნის გავრცელებაში [31] ციტოჩონჩხის რეორგანიზაციისა და ფოკალური ადჰეზიის დინამიკის რეგულაციის გზით ლიპიდური ხიდაკები არეგულირებენ



სურ.2. ლიპიდური ხიდაკები, როგორც უჯრედული სიგნალიზაციის პლატფორმა [23]

სიმსივნური უჯრედების მიგრაციას [31]. ისინი ასევე საჭიროა T-ლიმფობლასტური ლიმფომის უჯრედების ლიგანდებით მართული მიგრაციისათვის, რადგან უზრუნველყოფენ C-X-C ქემოკინების რეცეპტორის ტიპი 4-ის(CXCR4) დიმერების კონფორმაციის შენარჩუნებას [32].

ბოლო წლებში აღმოაჩინეს ხიდაკების შემცველი სტრუქტურები, რომლებსაც აპოპტოზური სასიგნალო მოლეკულებით მდიდარი ხიდაკები (CASMER-ები-Cluster Of Apoptotic Signaling Molecule-Enriched Rafts) ეწოდება. ეს უკანასკნელნი წარმოიქმნებოდა ლიპიდური ხიდაკების, სიკვდილის რეცეპტორებისა (Fas/CD95, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორთან დაკავშირებული აპოპტოზის მაინდუცირებელი ლიგანდი-TRAIL) და მათზე დამოკიდებულ აპოპტოზურ მოლეკულებთან გაერთიანებით. ასეთი კონფიგურაცია აპოპტოზურ სიგნალს სიკვდილის რეცეპტორის ლიგანდებისაგან (FasL და TNFα) დამოუკიდებლად აქტივებდა. CASMER-ის წარმოქმნა და მის მიერ გამოწვეული Fas/CD95-თან TRAIL-ით ინდუცირებული სიკვდილი შესაძლებელია ინჰიბირდეს ქოლესტეროლის გამომრეცხავი აგენტებით, როგორც ეს აღწერილია ლეიკემიის უჯრედებისა და ფილტვების არამცირეუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში [25]. ამის მსგავსად, რეზვერატროლის(ბუნებრივი პოლიფენოლი. მისი მოქმედება იწვევს სიმსივნური უჯრედების კვდომას) მიერ გამოწვეული CASMER-ის წარმოქმნა და სწორი ნაწლავის კარცინომის უჯრედების სიკვდილის რეცეპტორებით განსაზღვრული აპოპტოზისადმი მგრძნობელობის გაზრდის პრევენცია, შესაძლებელია ქოლესტეროლის მემრანული გამოფიტვით [33].

განხილული მონაცემები საკმარისი მტკიცებულებაა იმისა, რომ მრავალი სიმსივნური პათოლოგია დამოკიდებულია ლიპიდური ხიდაკების რაოდენობის ზრდაზე. აღნიშნული მიკროდომენები, მოქმედებენ რა როგორც რეცეპტორებისა და მათი ეფექტორების დამაკავშირებელი უბნები, ვალიდური თერაპიული სტრატეგიის საფუძველია სიმსივნის მკურნალობისას.

1.2.3. ლიპიდური ჰომეოსტაზის მარეგულირებელი ფერმენტული სისტემის როლი ონკოლოგიურ პროცესებში

ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების ერთ-ერთი დამახასიათებელი ნიშანი ცხიმოვანი მჟავების ინტენსიური სინთეზია, რომელიც აუცილებელია ბიოლოგიური მემბრანის სტრუქტურის ჩამოყალიბებისათვის და ენერგეტიკული მოთხოვნილებების დასაკმაყოფილებლად, ცილების მოდიფიკაციისათვის, სიგნალების გადაცემისა და გენების ექსპრესიისათვის [12]. აღნიშნული ფაქტი დასტურდება სტეროლ-რეგულატორული ცილის ჰიპერექსპრესიით, რომელიც აკონტროლებს იმ გენების აქტივობას, რომლებიც აკოდირებენ უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზში მონაწილე ძირითად ფერმენტებს: ACC-სა, Acetyl-CoA-კარბოქსილაზა (მსხვილი ნაწლავისა და თავის ტვინის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში) [34] და FAS-ს (ცხიმოვანი მჟავების სინთაზა) მრავალ მალიგნიზირებულ ქსოვილში (როგორებიცაა მკერდის, ფარისებრი და წინამდებარე ჯირკვლის, კუჭის, მსხვილი ნაწლავის, სათესლეების სიმსივნეები და ა.შ.) [35; 36]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ FAS-ის აქტივობა სისხლის შრატში დამოკიდებულია კოლორექტალური კიბოს სტადიაზე [37]. გამოკვლევები უჩვენებენ, რომ FAS-ის ჰიპერექსპრესია პირდაპირ კორელირებს ცილების პალმიტილირებასთან [15]. ცნობილია, რომ ამ ტიპის გარდაქმნები (პალმიტილირება და მირისტილირება) ასრულებს გადამწყვეტ როლს უჯრედში რეცეპტორული სიგნალის გადაცემის მექანიზმში [15]. ასევე, მნიშვნელოვანი როლი აქვს ტრანსმემბრანული ტრანსპორტის რეგულაციასა და ისეთი სასიგნალო გზების განხორციელებაში, როგორებიცაა WNt/β-კატენინური გზები [38]. ცნობილია, რომ აღნიშნული სასიგნალო გზის ინტენსივობა ონკოგენური ფაქტორია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს, ჰეპატოკარცინომისა და მელანომის განვითარებაში [1]. ასევე ცნობილია, რომ აღნიშნული სასიგნალო გზა წარმოადგენს კასკადურ სისტემას, რომლის უმთავრეს პირობას წარმოადგენს ციტოპლაზმური ცილა-β-კატენინის სტაბილიზაცია. გარდა ამისა, β-კატენინს შეუძლია გადავიდეს ბირთვში და გააქტიუროს TCF/LEF (T-Cellfactor/Lymphoidenhancerfactor) დამოკიდებული გენები, რომლებიც აკონტროლებენ დიფერენცირებისა და უჯრედული ციკლის ფუნქციონირების პროცესებს, მათი რეგულატორების (ციკლინ-D-სა და C-Myc-ის) ტრანსკრიფციის (პოზიტიური ინდუქციის) ხარჯზე [39; 40; 41]. გარკვეულ ავტორთა აზრით, FAS-ის კანცეროგენული თვისებები რეალიზდება სხვადასხვა მექანიზმით. FAS-ის მოქმედება იწვევს:

- HER2 Neu ცილის (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების ჯგუფიდან) აქტივაციას. ჭარბი რაოდენობით ექსპრესია იწვევს აპოპტოზის მკვეთრ დათრგუნვას, უჯრედების პროლიფერაციის გაძლიერებას, ონკოდაავადების პროგნოზის გაუარესებას [42];
- ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზას (PI3K-ინოზიტოლტრიფოსფატების (PI3K) გენეზის უმნიშვნელოვანესი ფერმენტი) აქტივაციას. PI3K გამოდის მეორადი მესენჯერის როლში პოლიპეპტიდების ბალანსის რეგულაციაში (მათ შორის ონკოცილების) და პასუხს აგებს უჯრედების მნიშვნელოვან ფუნქციებზე, როგორიცაა: ზრდის პროცესი, აპოპტოზი, უჯრედების სიმსივნური ტრანსფორმაცია [1];
- მიტოგენ-გაამაქტივებელი პროტეინკინაზური კასკადების (სერინ-ტრეონინური ფერმენტები) აქტივაციას. მიტოგენ-გაამაქტივებელი პროტეინკინაზური კასკადები ათოსფორილირებენ და ააქტიურებენ ერთმანეთს მორიგეობით, რაც, საბოლოოდ, საფუძვლად უდევს ტრანსკრიფციის ბირთვული ფაქტორების ჩართვას. კერძოდ, FAS აკონტროლებს მიტოგენ-გაამააქტივებელი პროტეინკინაზებს, რომლებიც პასუხს აგებენ უჯრედების გადარჩენასა და პროლიფერაციაზე [43; 44];
- mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) პროტეინკინაზების აქტივაციას. mTOR არსებობს ორი ფორმით: რაპამიცინ-მგრძნობიარე mTORC1 და რაპამიცინ-რეზისტენტული mTORC2 [1]. mTORC1 არეგულირებს 4EBP1-დამაკავშირებელი ცილისა (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein) და S6K1-რიბოსომული კინაზის (Ribosomal S6 Kinase 1) ტრანსლაციას, რომლებიც შემდგომში განაპირობებენ უჯრედული ციკლის, ანგიოგენეზისა და მიტოზის ფიზიოლოგიურ მიმდინარეობას [1].

ცნობილია, რომ mTORC2 ახორციელებს ფოსფორილირებას და შემდგომ ააქტიურებს პროტეინკინაზა B, C-სა და შრატის გლუკოკორტიკოიდ-ინდუციბელურ პროტეინკინაზა GSK1-ს [1] აპოპტოზის გზის დათრგუნვის აქტივაციით. კერძოდ, პროაპოპტოზური გენების ექსპრესიის დათრგუნვით, როგორებიცაა P53 და მისი ჰომოლოგი P63 [45].

ამგვარად, ექსპერიმენტულ ონკოლოგიაში უკვე დადასტურებულია უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის დათრგუნვის ანტისიმსივნური ეფექტი, რომელიც მიიღწევა

ძირითადი ფერმენტების: FAS-ისა და ACC-ს დათრგუნვის შედეგად [46; 47]. მათი დამთრგუნავი ფაქტორების ციტოტოქსიკური მოქმედების მექანიზმი განპირობებულია:

- FAS-ის თიოესთერაზული დომენის ბლოკირებით, რომელიც მეორეულად აინდუცირებს სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზს [48];
- ცხიმოვანი მჟავების β-დაჟანგვის გაძლიერებით, კარნიტინ-პალმიტოილ-ტრანსფერაზა-1 ფერმენტის მოქმედების გაძლიერებით, რომელიც უზრუნველყოფს Acetyl-CoA-ს გადატანას მიტოქონდრიებში [47];
- P21Waf1 აქტივობის ინჰიბირებით. აღნიშნული ციკლინ-დამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორია. ციკლინ-დამოკიდებულ კინაზა პასუხისმგებელია ტრანსფორმირებული უჯრედების პროლიფერაციასა და მიგრაციაზე [49; 50];
- PI3K/Akt სასიგნალო გზის უმნიშვნელოვანესი ფერმენტის Akt-ს (პროტეინკინაზა B) მოქმედების ცვლილებით. აღნიშნული სასიგნალო გზა არეგულირებს ავთვისებიანი უჯრედების ინვაზიურ, პროლიფერაციულ და მეტასტაზურ პოტენციალს [51].

ცნობილია, რომ კანცეროგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასევე სტეაროილ-CoA-დესატურაზა-1 (SCD1) (სურ.1) [1], რომლის ჰიპერპროდუქციას ხელს უწყობენ მიტოგენური ნაერთები, როგორებიცაა ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი, ინსულინი, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი 2 და 4, კერატინოციტების ზრდის ფაქტორი, ტრანსფორმაციული ზრდის β ფაქტორი, რაც დაფიქსირებულია მრავალი ავთვისებიანი სიმსივნის უჯრედულ ხაზებში [7]. SCD1-ის მაღალი აქტივობა დაფიქსირებულია ასევე პროსტატის კიბოს, სარძევე ჯირკვლის, ფილტვის, შარდის ბუშტის, ჰეპატოცელულარული კარცინომის ქსოვილებში [6; 52]. ცნობილია, რომ SCD1 არეგულირებს უჯრედების პროლიფერაციასა და ავთვისებიან ტრანსფორმაციას, იგი კანცეროგენეზის პროცესში ერთ-ერთი არსებითი რგოლია, ააქტივებს რა ERK და PI3K/Akt სასიგნალო გზას [52; 41]. SCD1-ის ინჰიბირება აპროვოცირებს Akt აქტივობის დათრგუნვას, რაც იწვევს უჯრედული ზრდის ინჰიბირებას [7; 53]. ასევე, ცნობილია, რომ SCD1 აინდუცირებს ც-ამფ-დამოკიდებულ პროტეინკინაზას, რომელიც თრგუნავს Acetyl-CoA-კარბოქსილაზას, რის შედეგადაც სიმსივნურ უჯრედებში ირღვევა ლიპიდების მეტაბოლიზმი [54; 55] და აქტიურდება პალმიტატ-ინდუცირებული აპოპტოზი [54; 55].

ცნობილია, რომ ფილტვის კიბოს დროს ციტრატლიაზას სინთეზზე პასუხისმგებელი გენის ტრანსკრიფციის აქტივაცია ცუდი პროგნოზის მაჩვენებელია, ასევე, სიმსივნური პროცესის სტადიისა და ინვაზიის მარკერია [45]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ აღნიშნული ფერმენტის ინჰიბირება იწვევს In vitro სიმსივნის პროლიფერაციის შესუსტებას, რამეთუ ითრგუნება ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის სიჩქარე, რომლებიც ონკოგენეზის ცალკეული რგოლების ერთმნიშვნელოვან სტიმულატორებს წარმოადგენენ [56; 57]. სიმსივნური უჯრედები ავსებენ ენდოგენური ცხიმოვანი მჟავების მარაგს არა მხოლოდ ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის ხარჯზე, არამედ რთული ლიპიდების კატაბოლიზმის დახმარებითაც [58; 59; 60; 37]. გამოკვლევებმა უჩვენა ცხიმოვანი მჟავების ლიპოპროტეინლიპაზასა და ტრანსლოკაზას მომატებული აქტივობა ძუძუს, ლიპოსარკომის სიმსივნურ ქსოვილებში [1]. აღნიშნული გამოკვლევების საფუძველზე შემოთავაზებულია აღნიშნული მაჩვენებლების გამოყენება ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ბიომარკერების სახით [46]. რაც შეეხება მონოაცილგლიცეროლლიპაზას, ამ უკანასკნელის როლი ზოგიერთი ნეოპლაზიის (ძუძუს, პროსტატის, სათესლეების) შემთხვევაში დადასტურებულია [46]. მონოაცილგლიცეროლლიპაზას პროკანცეროგენული ეფექტი იხსნება არა მხოლოდ მონოაცილგლიცეროლების ჰიდროლიზის შედეგად ცხიმოვანი მჟავების გამონთავისუფლებით, არამედ აღნიშნული ფერმენტის მონაწილეობით ენდოკანაბიონიდების რეცეპტორების ლიგანდების დეგრადაციაში, რაც, ასევე, ხელს უწყობს სიმსივნური პროცესის გენერალიზაციას [61].

1.3. ლიპიდების რაოდენობის ცვლილებით გამოწვეული ენდოპლაზმური ბადის (ER) სტრესი

ER უზრუნველყოფს ცილების შეფუთვასა და ფორმირებას, ისევე, როგორც კალციუმის ჰომეოსტაზსა და ლიპიდური მეტაბოლური პროცესების რეგულაციას [62]. არასწორად შეფუთული ცილების დაგროვება, მემბრანული ფოსფოლიპიდების ცვლილება ან კალციუმის ჰომეოსტაზის რღვევა იწვევს ER სტრესს (ERS) და არაფორმირებული ცილების პასუხს-UPR (Unfolded Protein Response) [62]. UPR სიგნალი გადაეცემა, სამი გამორჩეული ERS-სენსორული ცილის: ATF6 (გამააქტივებელი ტრანსკრიფციის ფაქტორი 6), PERK (პროტეინკინაზა რნმ-ის მაგვარი ენდოპლაზმურ რეტიკულუმკინაზა) და IRE1 (ინოზიტოლის მომთხოვნი ტრანსმემბრანული კინაზა/ენდონუკლეაზა 1) საშუალებით.

ATF6 ცილები თრგუნავენ ცილების ტრანსლაციას ან ზრდიან ER-თან დაკავშირებული ცილების დეგრადაციას სიმსივნური უჯრედების გადარჩენისთვის. UPR-ს შეუძლია უჯრედული ციკლის შეჩერება G1 ფაზაში, რაც იწვევს პასიურ მდგომარეობაში მყოფი სიმსივნური უჯრედების დაგროვებას, რომლებიც უფრო პერმისიულ გარემოში განაახლებენ უჯრედულ ციკლს [63]. ძლიერი სტრესის პირობებში, სიმსივნური (მაგ: ჰიპოქსია, მემბრანული ლიპიდების გაჯერება და საკვების დეპრივაცია) არაფორმირებული ცილები რთავენ სიმსივნური უჯრედების აპოპტოზის მექანიზმს.

ცნობილია, რომ მემბრანული PL-ის გაჯერება არღვევს ER-ის სტრუქტურასა და ER ჰომეოსტაზს [64], რასაც ხშირად აქვს ადგილი სხვადასხვა სიმსივნურ უჯრედში [62]. ფერმენტ SCD1-ის დაკარგვით გამოწვეული ლიპიდების გაჯერება სტიმულირებს ERS-ით აქტივირებადი აპოპტოზის ჩართვას [65]. სიმსივნური უჯრედების მსგავსად, იგივე შეინიშნება სტეროლის რეგულატორული ელემენტის დამაკავშირებელი ცილის ინაქტივაციის პირობებშიც, რომელიც ლიპიდებით ღარიბ გარემოში ლიპოგენური გენების ძირითადი ტრანსკრიფციული რეგულატორია [66]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ლიპოტოქსიკური ეფექტის გაუვნებელყოფას ადგილი აქვს ეგზოგენური უჯერი ლიპიდების დამატების შემთხვევაში ან SCD1-ის თავიდან ექსპრესირების შემდეგ [66]. ბოლო წლებში გამოჩნდა შრომები, რომლებიც მიუთითებენ, რომ ქოლესტეროლის ჰომეოსტაზის დისბალანსი იწვევს თავისუფალი ქოლესტეროლის (FC) დაგროვებასა და ERS ინდუცირებას სიმსივნურ უჯრედებში. აღმოჩნდა, რომ HepG2 უჯრედებში(ადამიანის ღვიძლის კარცინომის უჯრედების ხაზი) FC-ის ანტისიმსივნური ალკილფოსფოლიპიდებით (პერიფოზინი, მილტეფოზინი და

ედელფოზინი) ინდუცირებული დაგროვება იწვევდა ERS მარკერის-CHOP-ის (C/EBP ჰომოლოგიური ცილა) რაოდენობის ზრდას [67]. გარდა აღნიშნულისა, ცნობილია, რომ ქოლესტეროლის ეთერიფიკაციის ინჰიბიტორები, რომელთა სამიზნეა ფერმენტი სტერილ-O-აცილ ტრანსფერაზა 1 (SOAT1), ააქტიურებენ ERS მარკერებს ადენოკორტიკალური ადენოკარცინომის უჯრედებში [68]. მემბრანული სფინგომიელინის ჰიდროლიზის მომატება ან ცერამიდის *De Novo* სინთეზი იწვევდა ცერამიდის დონის ზრდის შემცველობას ER-ში. ეს კი, თავის მხრივ, იწვევდა ERS-ს [69]. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ კანაბინოიდები ზრდიან რა სინთეზირებული ცერამიდის დონეს, იწვევენ ERS-ინდუცირებული უჯრედების კვდომას ადამიანის გლიომასა და პანკრეასის ადენოკარცინომაში [70]. აღნიშნული პროცესის შედეგად, ადგილი აქვს UPR-ის ცილების CHOP/ATF4-ის დონის P8-დამოკიდებულ ზრდას [70]. საბოლოოდ, მომატებული ეგზოგენური ცერამიდის შეწოვა კი იწვევდა აპოპტოზს ადამიანის მრავალ სიმსივნურ უჯრედში, მათ შორის, თავისა და კისრის ბრტყელ ეპითელიუმსა და სანერწყვე ჯირკვლების ცისტური კარცინომის უჯრედებში [71].

ამგვარად, ლიპიდებისა და ქოლესტეროლის ჰომეოსტაზის კომპლექსური ცვლილებების მქონე სიმსივნურ უჯრედებში ERS-ით ინდუცირებული აპოპტოზის ამსახველი მონაცემების არსებობა პოტენციური თერაპიული მიდგომის განვითარების შესაძლებლობას იძლევა.

ვარაუდობენ, რომ ქოლესტეროლისა და ლიპიდების მარაგის, PL გაჯერების გამომწვევი მეტაბოლური გზებისა და FC-ის ან ცერამიდის დაგროვების მანიპულირების საშუალებით შესაძლებელი გახდება სიმსივნის ზრდისა და გავრცელების ინჰიბირება.

1.4. სიმსივნე-სტრომული ურთიერთქმედება FA-ების საშუალებით

ცნობილია, რომ მრავალი სიმსივნე ვითარდება ადიპოციტების გარემოცვაში ან მეტასტაზირებს ადიპოციტებით მდიდარ მასპინძელ გარემოში [72]. ცნობილია ისიც, რომ საკვერცხეების კიბოს სიმსივნური უჯრედები მეტასტაზირებენ ბადექონის ადიპოზურ ქსოვილში, რომელიც ტრიგლიცერიდების (TG) მნიშვნელოვანი რეზერვუარია [72]. ცნობილია, რომ TG-ების ჰიდროლიზი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების (FFA) წყაროა, რომლებიც შთაინთქმება აღნიშნული უჯრედების მიერ და გამოიყენება როგორც ენერგიის წყარო. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ FA-ების მსგავსი მიმოცვლა ხორციელდება ადიპოციტებსა და ძვლის ტვინიდან მიღებულ პროსტატის მეტასტაზურ სიმსივნურ უჯრედებს შორის [73]. ამ ტიპის ურთიერთქმედება ადიპოციტებსა და სიმსივნურ უჯრედებს შორის ითვლება სიმსივნური უჯრედების მიერ ჩართული მეტაბოლური ადაპტაციის გზად, რომელიც ემსახურება TME უჯრედებში შენახული ლიპიდების მაქსიმალურად ეფექტურად გამოყენებას [73]. ვარაუდობენ, რომ FA-ების ტრანსლოკაცია სტრომიდან სიმსივნურ უჯრედებში შესაძლოა ხდებოდეს ლიპოპროტეინების, შრატის ალბუმინისა და ეგზოსომების საშუალებით, რაც მაკროპინოციტოზის გზით უნდა ხორციელდებოდეს [74]. ითვლება, რომ FA-ების გადამტანებად ასევე გვევლინება ეგზოსომები. მშობლისეული უჯრედების მსგავსად, მათი შემცველობა უმეტესად მაღალია SFA-ებში, ვიდრე მონონაჯერ ან პოლინაჯერ FA-ებში [75]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ FA-ები, ძირითადად, წარმოდგენლია არაქიდონის მჟავით, რომელიც ეიკოზანოიდების (პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების) პრეკურსორია [75]. ცნობილია, რომ ეგზოსომების შეთვისების შემდეგ, ისინი თავიანთ ლიპიდურ შიგთავსს გადასცემენ მასპინძელ უჯრედს. შედეგად, ლიპიდები გროვდება, რაც ცვლის ლიპიდების ჰომეოსტაზს და რთავს ERS-ით ინდუცირებულ აპოპტოზს და/ან არღვევს ლიპიდური ხიდაკების სასიგნალო გზებს.

ბელორიბიმ და კოლეგებმა [76] უჩვენეს, რომ სიმსივნური ეგზოსომების ლიპიდური შემცველობის იმიტაცია ნანონაწილაკების საშუალებით აინჰიბირებს Notch გადარჩენის სასიგნალო გზას, რაც იწვევს პანკრეასის დიფერენცირებული სიმსივნური უჯრედების კვდომას.

სიმსივნური უჯრედების მიერ სეკრეტირებული კიდევ ერთი ბიოაქტიური ლიპიდია სფინგოზინ-1-ფოსფატი (S1P). ცნობილია, რომ S1P რეცეპტორ 1-თან დაკავშირების გზით ინდუცირებს ანგიოგენეზსა და ლიმფანგიოგენეზს და ხელს უწყობს სიმსივნურ ზრდასა და

მეტასტაზების წარმოქმნას [23]. გარდა ამისა, რეგულატორული სფინგოზინკინაზას ჰიპერექსპრესიით გამოწვეული S1P-ის მაღალი უჯრედგარე დონე ხელს უწყობს მიგრაციას კოკულტივირებულ ვასკულარულ და ლიმფურ ენდოთელურ უჯრედებში.

აღნიშნული მონაცემები ერთად მიუთითებს ლიპიდებისა და მათი ტრანსპორტირების საშუალებების მნიშვნელოვან როლზე სიმსივნე-TME ურთიერთქმედების ხელშეწყობაში, რაც აუცილებელია სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციისა და გავრცელებისათვის.

1.5. ნაჯერი და პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების გავლენა კანცეროგენეზზე

უკანასკნელ წლებში ცნობილი გახდა ონკოგენეზის პროცესში ცხიმოვანი მჟავების მოქმედების სხვადასხვა მიმართულებით მოქმედების ფაქტები [1]. ავტორები თვლიან, რომ აღნიშნული განპირობებული უნდა იყოს ცხიმოვანი მჟავას მოლეკულაში ორმაგი ბმების არსებობით ან არარსებობით.

მასტოპათიის პროლიფერაციული ფორმითა და ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში პალმიტატის მაღალი კონცენტრაცია დაფიქსირდა [77]. იგივე მონაცემები დაფიქსირდა პროსტატის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში [61]. აღნიშნული კვლევის ავტორები თვლიან, რომ უჯრედულ მემბრანაში კიდურა კარბონული მჟავების უჩვეულოდ დიდი რაოდენობა ამცირებს მემბრანის განვლადობას, სიბლანტეს. შედეგად, მცირდება უჯრედშორისი ადჰეზიის ძალები, რაც ხელს უწყობს სიმსივნის მიგრაციასა და დისემინაციას [6]. გარდა აღნიშნულისა, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ასევე მალიგნიზირებული უჯრედების პროლიფერაციაში, რაც გამოწვეული უნდა იყოს რამდენიმე მიზეზით:

- ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები თრგუნავენ ანტიონკოგენის, P53-ის აქტივობას. P53 კი სიმსივნის სუპრესორი გენია [78];
- ირღვევა P21-ის გენეზისი (ციკლინ-დამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორი), რომელიც გადამწყვეტ როლს ასრულებს დნმ-ის დაზიანებაზე უჯრედული პასუხის განვითარების პროცესში [78];
- ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები ააქტიურებენ Bcl-2-ს, რომელიც არეგულირებს აპოპტოზს [78].

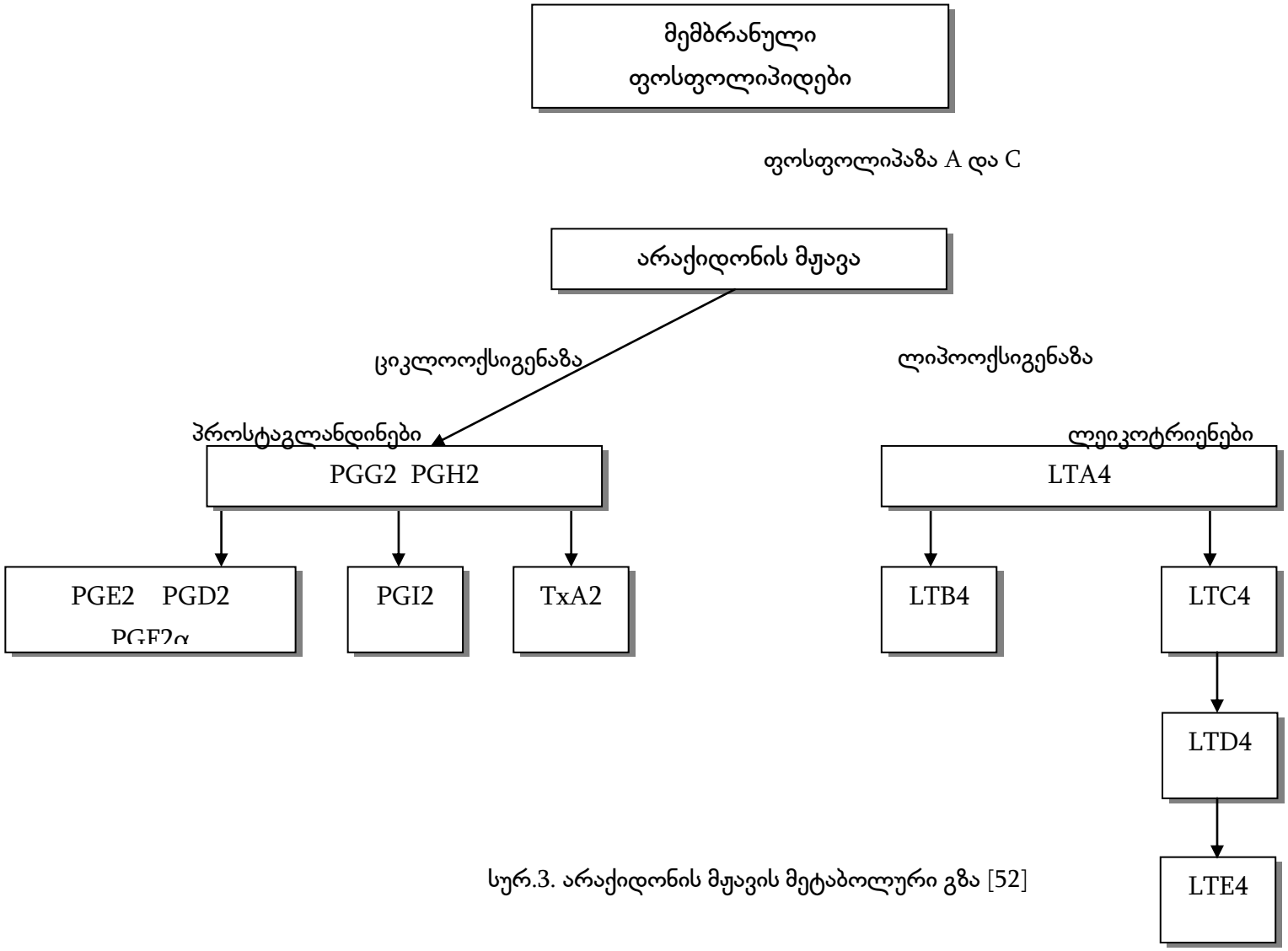
რაც შეეხება უჯერ ცხიმოვან მჟავებსა და მათ მეტაბოლიტებს, გარდა მათთვის დამახასიათებელი ფუნქციისა, ისინი მნიშვნელოვანი მედიატორები და მოდულატორებია უჯრედშიდა სიგნალების გადაცემის პროცესში, ერთვებიან ჟანგვით მეტაბოლიზმში და შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ გენების ექსპრესიაზე. ისინი ლიგანდების როლში გამოდიან სპეციფიკური ბირთვული რეცეპტორებისათვის [79]. უჯერი ცხიმოვანი მჟავები უკავშირდებიან პეროქსისომურ მნიშვნელოვან ტრანსკრიფციულ ფაქტორს (PPAR-γ), რომელიც გადამწყვეტ როლს ასრულებს ლიპიდურ ჰომეოსტაზში [80; 14].

ცალკეულ გამოკვლევებში ნაჩვენებია, რომ ეიკოზატრიენის მჟავას (C20:3ω6) შეუძლია გამოვიდეს სიმსივნური ზრდისა და მეტასტაზირების სუპრესორის როლში [79]. დადგენილია ისიც, რომ ის ამუხრუჭებს მსხვილი ნაწლავის კიბოს ინვაზიას E-კადჰერინისა და უჯრედული ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის ხარჯზე [79]. ეიკოზატრიენის მჟავას ანტიკანცეროგენული ეფექტი ავტორების მიერ აიხსნა მის მიერ ინდუცირებული ონკოგენის, Her-2/Neu რეპრესიით, რომელიც Bcl-2-ის ინჰიბიტორია და აძლიერებს P53-ის აქტივობას (სურ.1) [1]. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ეიკოზატრიენის მჟავას აქვს ციტოტოქსიკური მოქმედება, რაც განპირობებული უნდა იყოს დაზიანებულ უჯრედებში თავისუფალრადიკალური პროცესების ინტენსიფიკაციით [82; 79].

ეიკოზატრიენის მჟავას ჰომოლოგი (რომელიც შეიცავს ნახშირბადის 22 ატომსა და 4 ორმაგ ბმას), არაქიდონის მჟავა (C20:4ω6) და მისი მეტაბოლიტები (პროსტაგლანდინები და ლეიკოტრიენები) მნიშვნელოვან სინერგიულ როლს ასრულებენ კანცეროგენეზის პროცესში [83]. ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში დაფიქსირდა ასევე იმ ფერმენტების შემცველობის ზრდაც, რომლებიც მონაწილეობენ მის გარდაქმნაში (სურ.3) [52].

გამოკვლევებმა უჩვენა პროსტაგლანდინების სინთეზისათვის აუცილებელი ფერმენტის, ციკლოოქსიგენაზა-2-ის მაღალი აქტივობა მრავალი ეპითელური წარმოშობის მალიგნიზირებულ ქსოვილში, ნეირობლასტომასა და ემბრიონულ სიმსივნეებში. ავტორები ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ფერმენტი თავისი მაღალი აქტივობით მოქმედებს უჯრედების პროლიფერაციაზე, სიმსივნის ინვაზიაზე, ანგიოგენეზზე, მეტასტაზირებასა და იმუნოსუპრესიაზე [85; 86; 84]. რაც შეეხება ციკლოოქსიგენაზა-1-ის მაღალ აქტივობას, იგი დამახასიათებელია სათესლეების კიბოს სიმსივნური ქსოვილისათვის [1]. არაქიდონის მჟავას გაძლიერებული მეტაბოლიზმი (ლიპოოქსიგენაზური გზით) დაფიქსირდა ავთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეების შემთხვევაში, როგორებიცაა: მსხვილი ნაწლავი, საყლაპავი, ფილტვები, სარძევე ჯირკვალი [87; 83]. ცნობილია, რომ პროსტაგლანდინი ენდოპეროქსიდსინთეტაზა-2 გადამწყვეტ როლს ასრულებს მსხვილი ნაწლავის კიბოს პროგრესირებაში [84]. გარდა არაქიდონის მჟავას დაშლის ფერმენტებისა, ბლასტომოგენეზზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ მისი მეტაბოლიტები- პროსტაგლანდინები (Pg) და ლეიკოტრიენები [88; 83]. ამ უკანასკნელებს აქვთ რა კოკანცეროგენული მოქმედება, ხელს უწყობენ სიმსივნურ პროლიფერაციასა და

დისემინაციას (სურ.3) [52]. ცნობილია, რომ ლეიკოტრიენი B4, სწორი ნაწლავის კიბოს დროს, ასტიმულირებს სიმსივნურ პროგრესიას BLT1-Erk გზის აქტივაციით, კუჭქვეშა ჯირკვლის კიბოს დროს კი-PI3K-Akt გზით [34].



სურ.3. არაქიდონის მჟავის მეტაბოლური გზა [52]

რაც შეეხება პროსტაგლანდინების მონაწილეობას უჯრედების მალიგნიზაციაში. განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს პროსტაგლანდინი E2. მისი კანცეროგენული მოქმედების ძირითადი მექანიზმი შემდეგია:

- ააქტიურებს მრავალრიცხოვან სასიგნალო გზას, რომელიც პასუხისმგებელია პროლიფერაციაზე, აპოპტოზზე, უჯრედების მიგრაციასა და ინვაზიაზე (სურ.3) [52]. კერძოდ, აქტიურდება: გლუკოგენსინთაზა-3-β-კატენინური გზის კინაზა [83];
- Erk-ETS1 მატრიქსული კასკადის მეტალოპროტეინაზა 2, რომელიც იწვევს ბაზალური მემბრანის დეგრადაციას და ამით განსაზღვრავს სიმსივნური უჯრედების ინვაზიურ და მეტასტაზურ პოტენციალს [36];
- არომატაზა სარძევე ჯირკვლის კიბოს ქსოვილში [89];
- PPAR-δ რეცეპტორთან დაკავშირების ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზური ურთიერთქმედება [90; 47];
- β-არესტინ-SRC-კომპლექსი, რომელიც უკავშირდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორებს, რთავს ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზურ გზას, რაც ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების თვითშენარჩუნებასა და გავრცელებას [83];
- ქემოკინური რეცეპტორი CCR7, რაც ხელს უწყობს სიმსივნის პროგრესიას [83];
- ახორციელებს იმუნოსუპრესორულ მოქმედებას (სურ.4), თრგუნავს რა CD8 ლიმფოციტებისა და NK-უჯრედების აქტივობასა და პროლიფერაციას. ახორციელებს ანთების საწინააღმდეგო და ანტიკანცეროგენული ციტოკინების გამომუშავების დაქვეითებას, ანთების ხელშემწყობი ციტოკინების სინთეზის სტიმულაციას [83], მიელოიდური წარმოშობის სუპრესორული უჯრედების (MDSC) აქტივობის ზრდას [91; 92], ანტიგენმაპრეზენტირებელი (დენდრიტული) უჯრედების დიფერენცირების დარღვევას, რაც, თავის მხრივ, იწვევს იმუნოლოგიური ტოლერანტობის განვითარებას სიმსივნური ანტიგენების მიმართ [93]. აჩქარებს ანგიოგენური ფაქტორების სინთეზს: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [83], FGF2 (Fibroblast Growth Factor), ქემოკინი CCL2, რომლებიც უზრუნველყოფენ ნეოანგიოგენეზს [83].

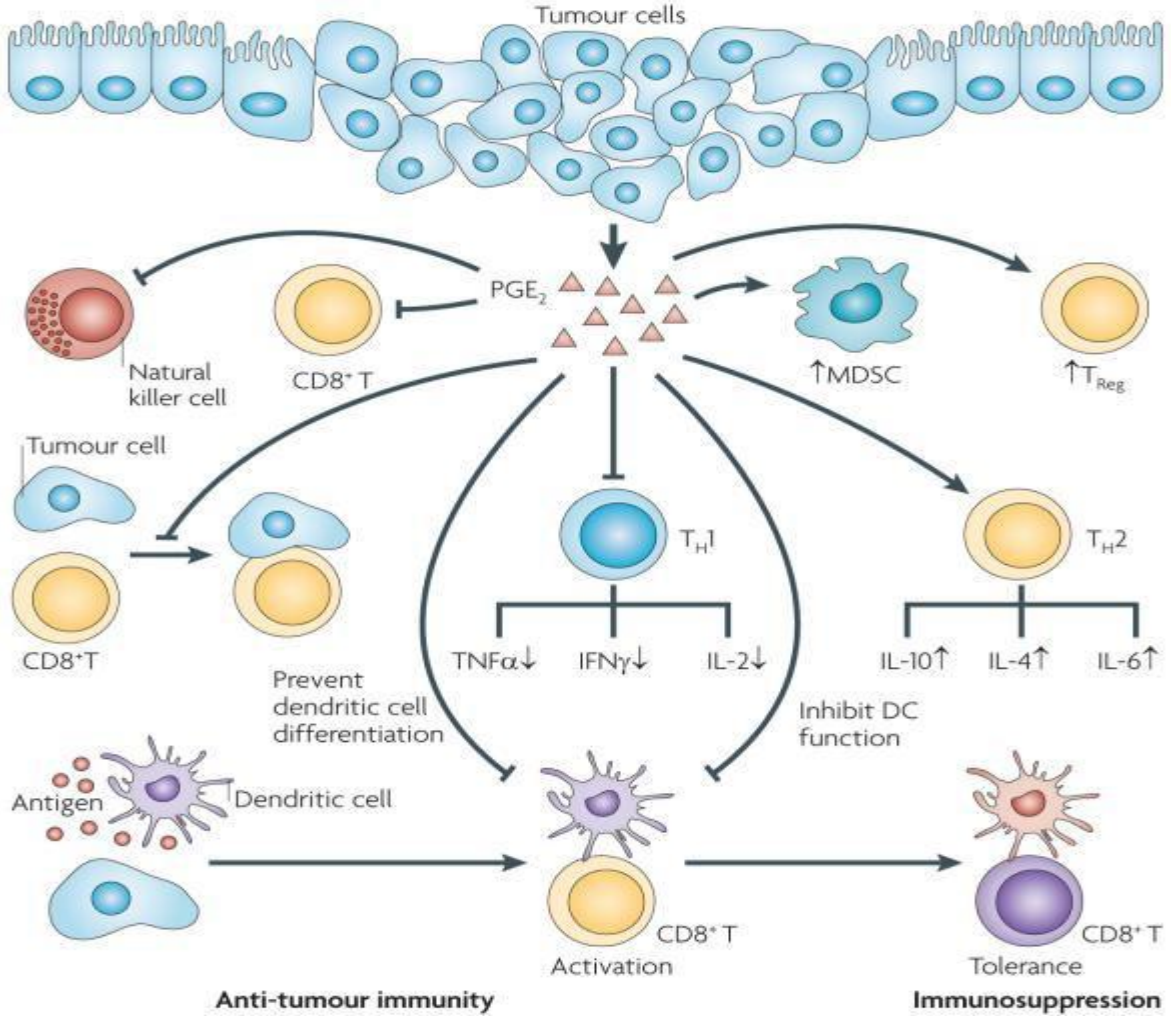
ცნობილია, რომ პოლიუჯერი მჟავების კიდევ ერთი წარმომადგენელი-დოკოზაჰექსანური მჟავა (C22:6ω3) სიმსივნური უჯრედების კვდომას იწვევს ციტოტოქსიკური მექანიზმით, თრგუნავს რა ანთებას, ანგიოგენეზს და ასტიმულირებს აპოპტოზს [94].

აღნიშნული მჟავა გავლენას ახდენს იმ ცილების ექსპრესიაზე, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედული ციკლის რეგულაციაში, ცვლის მემბრანოასოცირებული პროტეინების ფუნქციებს, აინჰიბირებს ეიკოზანოიდების სინთეზს, ახორციელებს უჯრედშიდა კალციუმის იონების მობილიზაციას [94].

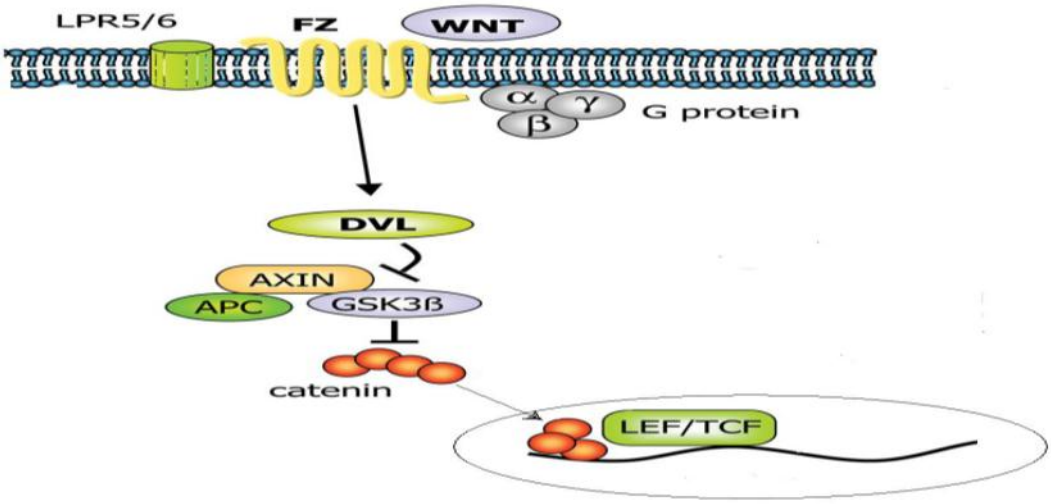
ცნობილია ისიც, რომ გარდა სიმსივნური პროცესის მასტიმულირებელი მოქმედების უნარის მქონე ცხიმოვანი მჟავებისა, არსებობს მრავალი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავა, რომელთაც ანტიკანცეროგენული მოქმედება ახასიათებთ [94]. აღნიშნული მჟავების ანტიკანცეროგენული მოქმედება, ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს, რამდენიმე მიმართულებით მიმდინარეობს. კერძოდ, ისინი იწვევენ:

- ციკლოოქსიგენაზა-2-ის ექსპრესიის დათრგუნვას, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს მალიგნიზაციის მნიშვნელოვანი კომპონენტების, პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების წარმოქმნას [81; 82];
- PgE2 დეგრადაციისათვის მნიშვნელოვანი ფერმენტის, 15-ჰიდროქსი-პროსტაგლანდინდეჰიდროგენაზას სტიმულაციას, რომელიც აკატალიზებს PgE2-ის გარდაქმნას 15-კეტოფორმაში, რომლის აქტივობა მინიმალურია [95; 82];
- სიმსივნურ უჯრედებში თავისუფალრადიკალური პროცესების ინტენსიფიკაციას [79];
- სიმსივნურ უჯრედებში აპოპტოზის ინიციაციას, Bcl-2-ის ინაქტივაციით და ან/ციტოქრომ C-ს ზემოქმედებით (ეს უკანასკნელი გამონთავისუფლდება თავისუფალრადიკალური პროცესების შედეგად მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის მთლიანობის დარღვევის შედეგად) [82; 96; 79];
- Akt-ს ფოსფორილირების დათრგუნვას, შედეგად, სიმსივნურ პროლიფერაციაში მონაწილე ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზა ინჰიბირდება [82];
- β-კატენინის ინაქტივაციას, Axin-APC-GsK-3β ცილოვან კომპლექსთან მისი სტაბილიზაციით (სურ.5) [39], რაც ხელს უშლის აღნიშნული ნივთიერების შეღწევას ბირთვში. შედეგად, ხორციელდება Wnt/β-კატენინური გზის მოქმედების შეწყვეტა, რომელიც პასუხისმგებელია უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენცირებაზე [39];
- SDC-1 მულტიფუნქციური პროტეოგლიკანის გენის ექსპრესიას პროსტატის კიბოს სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე, რომელიც აინიცირებს აპოპტოზს [97].

აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ მონაცემები ცხიმოვანი მჟავების გავლენის შესახებ ავთვისებიანი პროცესის მიმდინარეობაზე არაერთგვაროვანია. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ω-6 სერიის ანალოგებს აქვთ პროკანცეროგენული მოქმედება, უმთავრესად, პრეანთებითი, იმუნოსუპრესორული და პროლიფერაციული ეფექტებით [98; 99; 100; 79].



სურ.4. PGE2-ის მიერ კოორდინირებული სიმსივნის იმუნოსუპრესიის რეგულაცია [83]



სურ.5. Wnt/β-კატენინური გზის მოქმედების ინჰიბირება [39]

თავი II

კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. კვლევის მასალა

საკვლევი მასალად გამოვიყენეთ პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილი. გამოკვლევები უტარდებოდათ ავადმყოფებს (საშუალო ასაკი 60-75წ.) სიმსივნის პირველადი გამოვლინებისას.

დაავადების კლინიკურ სტადიას ადგენდნენ ალ. წულუკიძის სახელობის უროლოგიის ნაციონალურ ცენტრში, წინამდებარე ჯირკვლის რექტალური, ჰისტოლოგიური და ექოგრაფიული გამოკვლევებით.

2.2. ქსოვილის ჰომოგენიზაციის მეთოდი [101]

ტრანსურეთრალური რეზექციის შემდგომ მიღებულ სიმსივნურ ქსოვილს ვათავსებდით კოლბაში, რომელსაც ვუმატებდით 30მლ ყინულოვან ხსნარს (0,001M-EDTA (pH=7,4), 0,25M საქაროზა) და სიმსივნურ ქსოვილს ვრეცხავდით. 2-3-ჯერადი გარეცხვის შემდგომ ვკეპავდით პეტრის ჯამზე, რომელიც იდგა ყინულზე. მიღებულ მასას ისევ ვათავსებდით კოლბაში და ვუმატებდით ახალ ხსნარს (გამოყოფის არეს). ისევ ვრეცხავდით. ვაყოვნებდით. დაქუცმაცებული ქსოვილის ნაწილების დალექვის შემდგომ, ხსნარი გადმოგვქონდა ფრთხილად და რეცხვას ვიმეორებდით კიდევ 2-ჯერ. გარეცხვის შემდგომ, ქსოვილი გადაგვქონდა ჰომოგენიზატორში და ვუმატებდით 40მლ გამომყოფ არეს და ვახდენდით ჰომოგენიზირებას 30-40 წამი. მიღებულ ჰომოგენატს კვლავ ვუმატებდით ახალ 40მლ გამომყოფ არეს და მხოლოდ ამის შემდგომ ვაცენტრიფუგირებდით 600g-ზე (2500ბრ/წთ) 10წთ-ის განმავლობაში (0-2^{0}C-ზე) დაშლილი უჯრედული ნაწილაკებისა და ბირთვული ფრაქციის მოსაცილებლად. სუპერნატანტს ფრთხილად ვაცილებდით, ვინახავდით ყინულში. მიღებულ ნალექს ვაერთიანებდით და კვლავ ვახდენდით ჰომოგენიზირებას 20წმ-ის განმავლობაში 20მლ გამომყოფ არეში.

ჰომოგენატს ვაცენტრიფუგირებდით 600g-ზე 10წთ. შემდგომ მიღებულ სუპერნატანტს ვაერთიანებდით ადრე მიღებულ სუპერნატანტთან.

2.3. ლიპიდების მიღების მეთოდი [102]

ვიღებდით საკვლევ მასალას (ჰომოგენატს) და ვუმატებდით ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს (ნარევი მზადდება 1:1-ზე). ყოველივე ამას ვაყოვნებდით 30 წუთი და გამოვწვილავდით. იმავეს ვიმეორებდით მეორედ. შემდგომ ვურევდით I და II ექსტრაქტს, ხოლო ნალექს ვუმატებდით ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევს (ნარევი მზადდება 2:1-ზე) და ვტოვებდით მაცივარში მთელი ღამის განმავლობაში. მეორე დღეს გამოვწვილავდით და ვურევდით ყველა ექსტრაქტს ერთმანეთში. შემდგომ ეტაპზე ვაცენტრიფუგირებდით. მიღებულ სუპერნატანტს ვასხამდით გამყოფ ძაბრში, ვუმატებდით ქლოროფორმ-მეთანოლი-წყლის ნარევს (ნარევი მზადდება 1:1:0,8-ზე). გამყოფი ძაბრიდან ვიღებდით ქვედა ფენას, ისევ ვაცენტრიფუგირებდით. ხსნარს ზემოდან უკეთდება აპკი, რომელსაც ვაცილებდით და დარჩენილ ხსნარს ვუმატებდით Na_2SO_4-ს წყლის წართმევის მიზნით. შემდგომ ხსნარს ვფილტრავდით და ვაორთქლებდით ვაკუუმ-ამაორთქლებელზე.

2.4. ფოსფოლიპიდებისა და ნეიტრალური ლიპიდების გამოყოფის მეთოდი [103]

გამოყოფილი ლიპიდების მშრალ მასას ვხსნიდით 0,3მლ ქლოროფორმში, ვუმატებდით 5მლ ცივ აცეტონს, 0,1მლ $MgCl_2{:}6H_2O$ მეთანოლის 10%-იან ხსნარს და 1სთ-ის განმავლობაში ვაყოვნებდით ყინულის აბაზანზე. შემდგომ ვაცენტრიფუგირებდით 2 500ბრ/წთ-ში 5 წუთის განმავლობაში. სუპერნატანტს ვაცილებდით პიპეტით და ვინახავდით ცალკე სინჯარაში, ხოლო მიღებულ ნალექს ვრეცხავდით 1მლ ცივ აცეტონში. შემდგომ, 1სთ-ის განმავლობაში ვაყოვნებდით ყინულის აბაზანაში, კვლავ ვაცენტრიფუგირებდით და სუპერნატანტს ვაცილებდით პიპეტით. აღნიშნულ პროცედურას ვიმეორებდით 2-ჯერ. აცეტონიან ფრაქციაში გახსნილი იყო ნეიტრალური ლიპიდები, ხოლო ნალექში ვიღებდით ფოსფოლიპიდებს. ლიპიდების მშრალი მასის მისაღებად ნალექსა და აცეტონიან ფრაქციას ვაორთქლებდით ვაკუუმ-ამაორთქლებელზე, ხოლო რაოდენობრივი ანალიზის

დასადგენად ვწონიდით ანალიზურ სასწორზე. ჰომოგენიზირება ხდებოდა ქლოროფორმ-მეთანოლის ნარევში.

2.5. ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრის მეთოდი [104]

ცხიმოვანი მჟავების განსაზღვრა ხორციელდებოდა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფით (HPLC), სისტემა HPLC „Breeze".

გამხსნელის მიწოდება: გრადიენტული 4 არხიანი WATERS, სერია 626; კატალოგის ნომერი: WAT:-055838; **ინჟექტორი:** ხელოვნური, WATERS, სერია Bheodyne, კატალოგის ნომერი: WAT:-055030; **დეტექტორი:** ორტალღიანი ულტრაიისფერი WATERS; დიაპაზონი:190-700ნმ, ანალიტიკური კამერა Taper Slit. 10 მკლ-1000 მკლ; მინიმალური ოპტიკური გარჩევადობა 1,2 ნმ. **HPLC სვეტი:** Supelcosil LG-8 (3,0მკმ ნაწილაკის ზომა; **L × I.D. 15 cm × 4.6 mm**); **მობილური ფაზა:** Acetonitrile, Tetrahydrofuran; 0,1% H_3PO_4 (50.4 :21,6:28.0). **ნაკადის სიჩქარე:** 1.0 მლ/წთ; **წნევა:** 1854 Psi. დეტექცია: 215ნმ UV; 0.1 AUFS. ნიმუშის მოცულობა: 10 მკლ.

თავი III

ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ლიპიდური სპექტრის ცვლილების შესწავლა

ჩვენი სამუშაოს მიზანს, პირველ ეტაპზე, წარმოადგენდა **პროსტატის სიმსივნის განვითარებაზე ქსოვილში ლიპიდების სპექტრის ცვლილების ზეგავლენის შესწავლა.**

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში ადგილი აქვს ლიპიდების საერთო რაოდენობის ზრდას პროსტატის კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით (სურ.6.1) (ცხრილი 1).

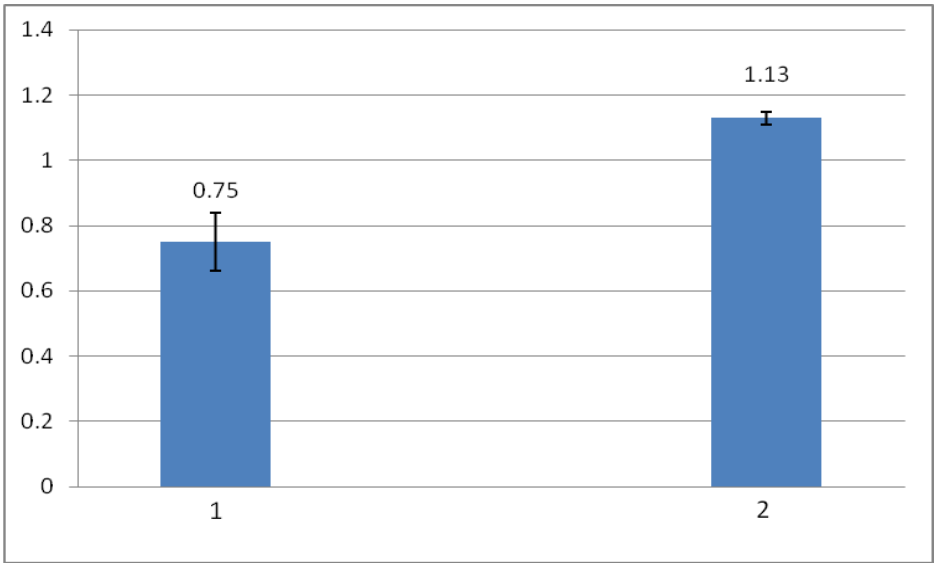
რაც შეეხება ფოსფოლიპიდების რაოდენობას პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ლიპიდების საერთო რაოდენობაში, გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს მათ რაოდენობრივ ზრდას ავთვისებიან სიმსივნეში(სურ.7.2) კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით (სურ.7.1) (ცხრილი 1).

ვვარაუდობთ, რომ შედეგები შესაძლებელია აიხსნას რამდენიმე სავარაუდო მექანიზმით: ლიპიდური მეტაბოლიზმისა და მათი ცვლის რეგულაციის ცვლილებით [1], ავთვისებიანი ზრდის დროს ორგანიზმის ცხიმოვანი დეპოების მობილიზაციით [1], ჰორმონალური ბალანსის რღვევით [1], რომელიც განაპირობებს პროსტატის სიმსივნეების (კეთილთვისებანი და ავთვისებიანი) განვითარებას.

ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების ერთ-ერთი დამახასიათებელი ნიშანია ლიპიდების ინტენსიური სინთეზი [1], რაც განპირობებულია ავთვისებიანი ქსოვილის უჯრედებში სტეროლ-რეგულატორული ცილის ჰიპერექსპრესიით, რომელიც აკონტროლებს იმ გენების აქტივობას, რომლებიც აკოდირებენ უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზში მონაწილე ძირითად ფერმენტებს, როგორიცაა ცხიმოვანი მჟავების სინთაზა (FAS) [35].

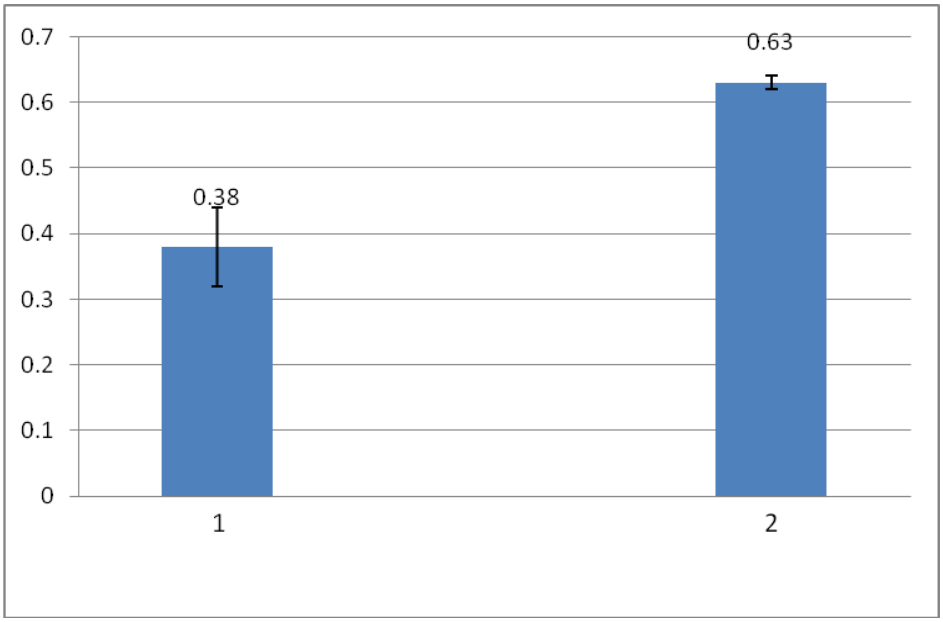
ცხრილი 1

	პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია	პროსტატის ადენოკარცინომა
ლიპიდების საერთო რაოდენობა (მგ/100მგ ქსოვილზე)	0,75±0,25	1,13±0,09
ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა (მგ/მგ ლიპიდზე)	0,38±0,19	0,63±0,02
ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობა (μM/მლ 1მგ ცილაზე)	0,3±0,15	0,6±0,12



სურ.6. ლიპიდების საერთო რაოდენობის ცვლილება პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში (მგ/100მგ ქსოვილზე)

1. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია
2. პროსტატის ადენოკარცინომა



სურ.7. ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის ცვლილება პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში (მგ/მგ ლიპიდზე)

1. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია
2. პროსტატის ადენოკარცინომა

ცნობილია ისიც, რომ პროსტატის ავთვისებიან უჯრედებში ადგილი აქვს მულტიფუნქციური ფერმენტული კომპლექსის-FAS-ის აქტივობას [35].

აღნიშნული ფაქტების გათვალისწინებით ვვარაუდობთ, რომ ფერმენტ FAS-ის აქტივობის მატება და ლიპიდური ცვლის ახალი გზების ჩართვა პროსტატის სიმსივნურ უჯრედებში უნდა განაპირობებდეს ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში როგორც ლიპიდების საერთო რაოდენობის, ასევე, მათში ფოსფოლიპიდების რაოდენობის მატებას კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით.

აღნიშნულ ვარაუდს ჩვენი წინა წლების გამოკვლევებიც ადასტურებს. გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს ლიპიდების, ფოსფოლიპიდებისა და ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობის მატებას პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლსა და ერითროციტებში კონტროლთან შედარებით. მატების ტენდენცია ყველაზე მკვეთრად გამოხატულია პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში (ცხრილი 2) [105; 106].

შესაძლებელია, რომ უჯრედებში ლიპიდური ბიოგენეზის პროცესზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ ანდროგენები [1]. მთლიანობაში, მიღებული მონაცემების საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ ანდროგენული სიგნალი მტკიცედაა დაკავშირებული ლიპიდების სინთეზის გაძლიერებასთან და პირიქით, ლიპიდების სინთეზის აქტივაცია ხელს უწყობს ანდროგენული სიგნალის გაძლიერებას [1].

პროსტატის სიმსივნეები სტეროიდული ჰორმონების ბალანსის რღვევის ფონზე მიმდინარე სიმსივნეებია, ხოლო ადენოკარცინომის განვითარებასა და მის შემდგომ მეტასტაზირებას კი განაპირობებს ანდროგენები, კერძოდ, დიჰიდროტესტოსტერონი. აღნიშნულ მოსაზრებას ადასტურებს ჩვენი წინა წლების გამოკვლევებიც [105]. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლის შრატში სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის ცვლილების შესწავლამ უჩვენა, რომ ადგილი აქვს სტეროიდული ჰორმონების რაოდენობის მატებას კონტროლთან შედარებით, ხოლო ზრდის ტენდენცია უფრო მკვეთრადაა გამოხატული ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში [105].

ცხრილი 2

ლიპიდების რაოდენობა სისხლსა და ერითროციტებში [105; 106]

ლიპიდების რაოდენობა სისხლში	პრაქტიკულად ჯანმრთელი მამაკაცები სისხლი	პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით დაავადებული მამაკაცების სისხლი	პროსტატის ადენოკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლი
სისხლის ლიპიდების საერთო რაოდენობა (მშრალი წონა მგ-ში 1 მლ. სისხლში)	**3,32**	**3,57**	**3,8**
სისხლის ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა (მშრალი წონა მგ-ში 1 მლ. სისხლში)	**1,6**	**1,3**	**2,2**
ერითროციტების მემბრანაში ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა (მშრალი წონა მგ-ში 1 მლ. ერითროციტებში)	**0,35**	**0,5**	**0,9**
სტეარინის $C_{18:0}$ (სისხლის პლაზმაში მგ%-ში)	**208,7±5,6**	**176,6±4,0**	**249,0±4,1**
ლინოლენის $C_{18:3}$ (სისხლის პლაზმაში მგ%-ში)	**516,6±3,4**	**632,0±4,8**	**693,0±4,4**
არაქიდონის $C_{20:0}$ (სისხლის პლაზმაში მგ%-ში)	**351,2±1,2**	**383,2±1,6**	**383,8±0,9**

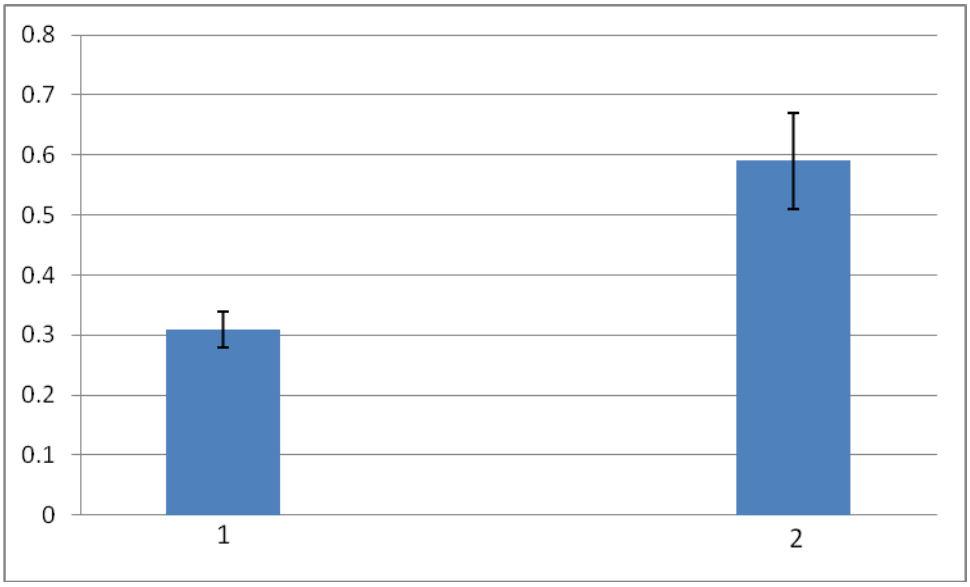
ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ანდროგენები ახორციელებენ რა ანდროგენის რეცეპტორების აქტივაციას, ეს უკანასკნელნი კი SREBP-1C-დამოკიდებული გზით ახორციელებენ მულტიფუნქციური ფერმენტული კომპლექსის-FAS-ის აქტივაციასა და ავთვისებიან უჯრედებში ლიპიდების სინთეზის გაძლიერებას [35], რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებს.

ცნობილია, რომ სიმსივნურ ქსოვილში ლიპიდების რაოდენობის ცვლილებაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა [108].

ოქსიდაციური სტრესის შესაფასებლად, ჩვენ მიერ, კვლევის შემდგომ ეტაპზე, შესწავლილი იყო ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობა პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის მატებას პროსტატის ადენოკარცინომის შემთხვევაში (სურ.8.2) პროსტატის კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიასთან შედარებით (სურ.8.1) (ცხრილი 1).

პროსტატის სიმსივნურ ქსოვილში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაცია შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ორი სავარაუდო მექანიზმით. 1. უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში, ინტენსიურად ვითარდება ე.წ. „მეტაბოლური“ მიმართულება, რომელიც მეტაბოლური პროცესების რღვევას განიხილავს, როგორც საფუძველს, ან ფონს მრავალი პათოლოგიისათვის [109]. აღნიშნული მიმართულება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პროსტატის ეპითელური უჯრედებისათვის, ვინაიდან, ბოლოდროინდელმა გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ ენერგიის ტრანსფორმაციის პროცესი პროსტატის ნორმალურ ეპითელურ უჯრედებში სპეციფიკურია: პროსტატის ნორმალურ ეპითელიუმში ენერგიის გენერირება გლიკოლიზის გზით წარიმართება [109]. სიმსივნური ზრდის პროცესში ეპითელიუმის უჯრედები გლიკოლიზიდან (არაეფექტური სისტემა) ოქსიდაციურ ფოსფორილირებაზე (ეფექტური სისტემა) გადაერთვებიან [109], მაშინ, როდესაც სიმსივნური პროცესების უმრავლესობა (სარძევე ჯირკვლის, საშვილოსნოს და სხვა) ენერგიის ტრანსფორმაციის საპირისპირო გზით ხასიათდება [109]. კრებსის ციკლის აქტივობის ზრდა პროსტატის ეპითელიუმის ავთვისებიან უჯრედებში, სავარაუდოდ,



სურ.8. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის ცვლილება პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში (მალონის დიალდეჰიდის რაოდენობა μM/მლ 1მგ ცილაზე)

1. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია
2. პროსტატის ადენოკარცინომა

იწვევს ელექტრონების პროდუცირების მატებას მიტოქონდრიული ელექტრონმატრანსპორტირებელი ჯაჭვისათვის. აღნიშნულ პირობებში იზრდება ელექტრონების გადატანის ალბათობა უშუალოდ ჟანგბადზე, რაც გამოიწვევს ROS-ის დიდი რაოდენობით წარმოქმნას [109]. თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტს, რომ პროსტატის ეპითელიუმის უჯრედები არ არიან ადაპტირებული O_2-ის აქტიური ფორმებისადმი და შესაბამისად, თავისუფალი რადიკალების მიმართ, ცხადი ხდება, რომ პროსტატის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პროცესში ეპითელურ უჯრედებში მიმდინარე თავისუფალრადიკალურ პროცესებს გაცილებით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, ვიდრე სხვა სიმსივნური ტრანსფორმაციის დროს. ხოლო ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნასა და დაგროვებას უნდა მოჰყვეს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაცია, რასაც ჩვენი მონაცემებიც ადასტურებს. 2. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ცნობილია ასევე ისიც, რომ სიმსივნურ უჯრედებში ოქსიდაციური სტრესი იწვევს ლიპოგენეზის გაძლიერებას [35]. ოქსიდაციური სტრესი SREBP-1C-დამოკიდებული გზით ახორციელებს მულტიფუნქციური ფერმენტული კომპლექსის-FAS-ის აქტივაციას [35]. პეროქსიდაციის პროცესიის აქტივაციის ერთ-ერთ მიზეზად, ასევე, შეიძლება ჩაითვალოს სიმსივნურ უჯრედებში ოქსიდაციური სტრესის გაძლიერება ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის დაქვეითების ფონზე [109].

ამგვარად, პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ლიპიდური სპექტრისა და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის შესწავლამ უჩვენა, რომ ადგილი აქვს პროსტატის სიმსივნურ ქსოვილში ლიპიდური სპექტრის ცვლილებას და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაციას. ვვარაუდობთ, რომ აღნიშნული ცვლილებები განპირობებული უნდა იყოს პროსტატის სიმსივნური უჯრედების მიერ „De Novo“ ლიპიდების სინთეზის უნიკალური რეგულაციით. აღნიშნული ცვლილებები კი მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდეს პროსტატის სიმსივნურ ტრანსფორმაციასა და მეტასტაზირებაში.

3.2. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილის ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის ცვლილების შესწავლა

ცნობილია, რომ ლიპიდები, კერძოდ კი, ფოსფოლიპიდები, მოიცავს უნიკალური სტრუქტურის მქონე ბიომოლეკულების ფართო სპექტრს, რაც განპირობებულია ცხიმოვანი მჟვებითა და მათი ჯაჭვების სიგრძით, ორმაგი ბმების რაოდენობით, ბმების ადგილმდებარეობის მრავალფეროვნებითა და ჯაჭვის სტრუქტურით [107]. თუმცა, ლიპიდების ასეთი მრავალფეროვნების ფუნქციური შედეგები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გარკვეული. ამავდროულად, ცნობილია ისიც, რომ ლიპიდები ასრულებენ მრავალ ბიოქიმიურ ფუნქციას სიმსივნური პათოლოგიების დროს [107]. დღესდღეობით ცნობილია, რომ მემბრანაში ისინი ლიპიდურ ხიდაკებს წარმოქმნიან, რომლებიც ხელს უწყობენ სასიგნალო ცილების მოზიდვას და შესაბამისად, ცილა-ცილოვან ურთიერთქმედებებსა და სიგნალების გადაცემას [107]. ცვლილებები ლიპიდების შემადგენლობასა და რაოდენობაში (განსაკუთრებით, ნაჯერი (SFA) და უჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა) ძლიერ ცვლის მემბრანის სტრუქტურასა და მის ფუნქციურ მდგომარეობას [107]. მაგ. ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველი ფოსფოლიპიდების (PL) დონის ზრდა ცვლის სიგნალების გადაცემას, იცავს სიმსივნურ უჯრედებს ოქსიდაციური დაზიანებისაგან (როგორიცაა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა) და პოტენციურად აინჰიბირებს ქიმიოთერაპიული მედიკამენტების შეწოვას [107]. ლიპიდები, ასევე, მონაწილეობენ მთელ რიგ სასიგნალო კასკადებში. მათი დაშლა ბიოაქტიურ ლიპიდურ მედიატორებად არეგულირებს კანცეროგენულ პროცესებს, მათ შორის: უჯრედების ზრდას, მიგრაციასა და მეტასტაზების წარმოქმნას [107].

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა პროსტატის სიმსივნეებით (კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი) დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების სპექტრის შესწავლა, რამეთუ, ცხიმოვანი მჟავები მონაწილეობენ მრავალ ბიოქიმიურ პროცესში სიმსივნური პათოლოგიების დროს, ცვლიან მემბრანის სტრუქტურასა და მის ფუნქციურ მდგომარეობას.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად ჩვენ შევისწავლეთ უჯერი და ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები. კერძოდ, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან: ლაურინის ($C_{12:0}$), მირისტინის ($C_{14:0}$), პალმიტინისა ($C_{16:0}$) და სტეარინის მჟავა ($C_{18:0}$). ასევე, შევისწავლეთ უჯერი ცხიმოვანი

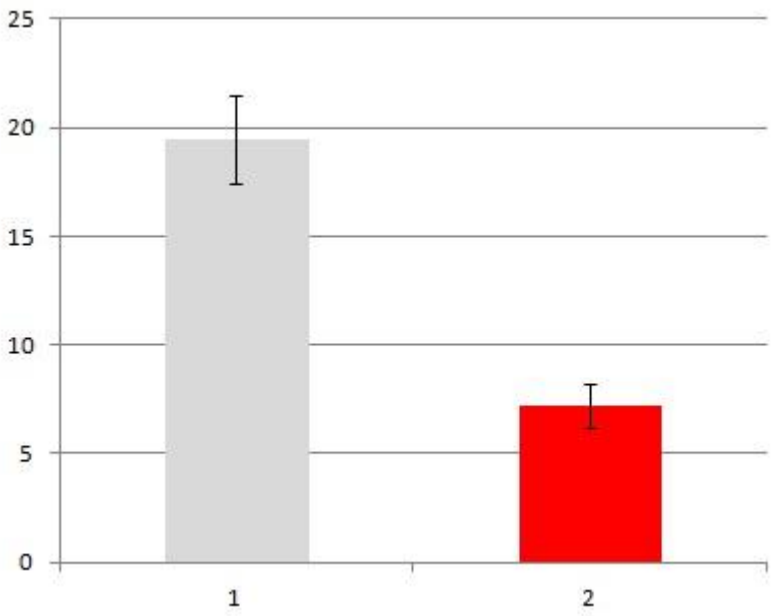
მჟავები: ოლეინის ($C_{18:1}$), ლინოლის ($C_{18:2}$), ლინოლენის ($C_{18:3}$), არაქიდონის ($C_{20:0}$), დიკოზანოიდისა ($C_{22:0}$) და ლიგნოცერინის მჟავა ($C_{24:0}$), მათი რაოდენობის ცვლილება.

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა მნიშვნელოვნად კლებულობს ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში (სურ.9.2) კეთილთვისებიან სიმსივნესთან შედარებით (სურ.9.1) (ცხრილი 3).

ვვარაუდობთ, რომ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელოვანი კლება პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ცალკეული ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის ცვლილებით. აღნიშნულიდან გამომდინარე, შევისწავლეთ პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში ცალკეული ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა (სურ.10).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით ლაურინის ($C_{12:0}$), მირისტინის ($C_{14:0}$), პალმიტინისა ($C_{16:0}$) და სტეარინის მჟავების ($C_{18:0}$) რაოდენობა მკვეთრად მცირდება (სურ.10) (ცხრილი 3). პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, შესაძლოა, განპირობებული იყოს ავთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში, გაძლიერებული ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ფონზე, მემბრანული უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ჩანაცვლებით ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით [108]. გარდა აღნიშნულისა, ცნობილია, რომ პროსტატის სიმსივნურ ეპითელურ უჯრედებში მეტაბოლური პროცესები მიმდინარეობს, როგორც პროსტატის ნორმალური ეპითელური უჯრედებისაგან, ასევე, სხვა სიმსივნური უჯრედებისაგან (სარძევე ჯირკვლის, საშვილოსნოს სიმსივნე) განსხვავებული მექანიზმით [109].

ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ადრეულ ეტაპზევე პროსტატის პერიფერიული ზონის ეპითელური უჯრედები ენერგეტიკულად არაეფექტური სისტემიდან გადაერთვებიან ენერგეტიკულად ეფექტურ სისტემაზე [109]. აღნიშნული მეტაბოლური პროცესების ცვლილებები, თავის მხრივ, იწვევს პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ უჯრედებში მთელ



სურ.9. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის ცვლილება (მგ/%)

1. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია

2. პროსტატის ადენოკარცინომა

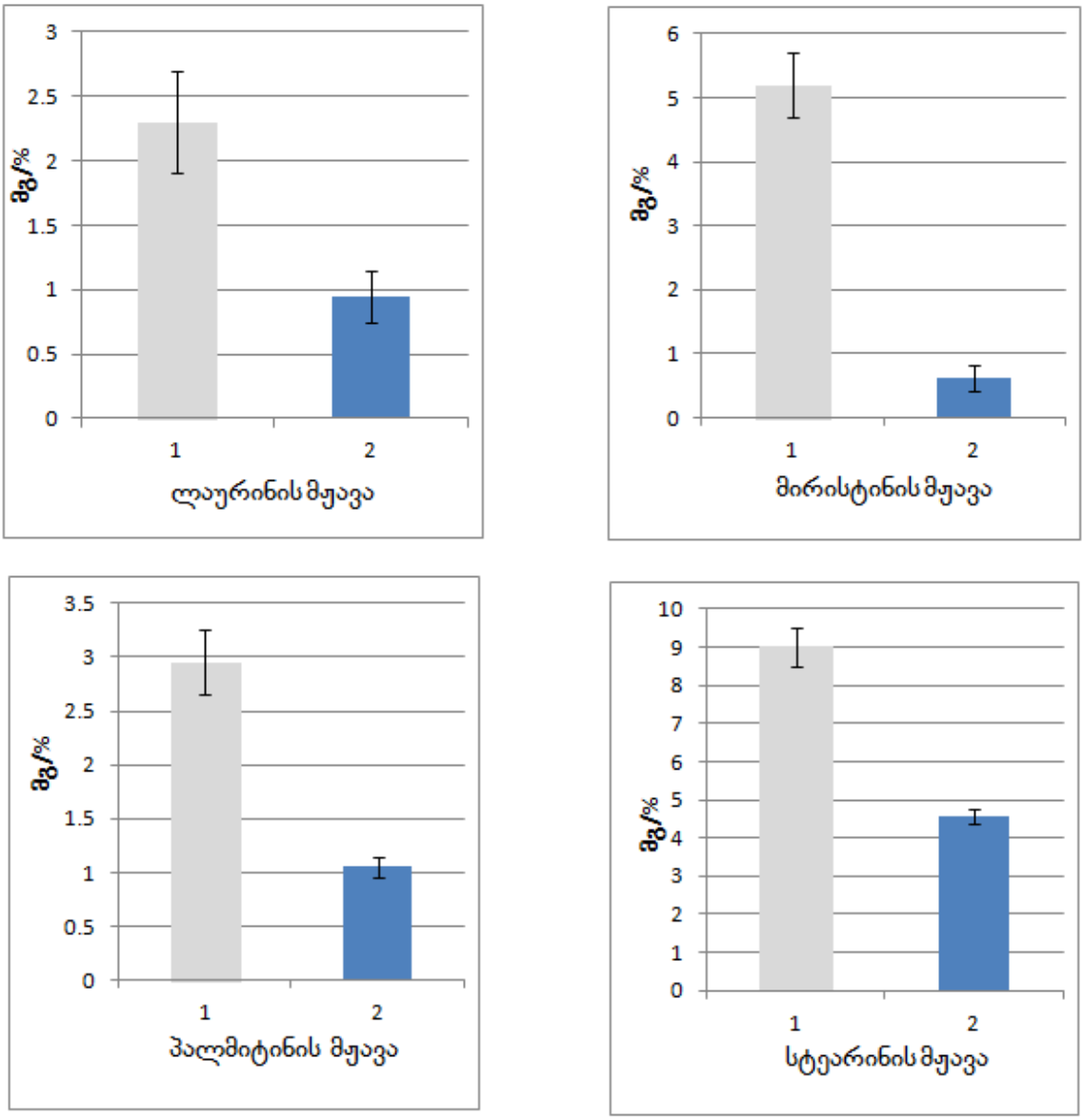
რიგ ცვლილებებს, მათ შორის, მიტოქონდრიების რაოდენობის ზრდას [110]. აქედან გამომდინარე, ცნობილია, რომ მიტოქონდრიის გარე და შიდა მემბრანა ძირითადად აგებულია ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი ფოსფოლიპიდებით [110]. ვვარაუდობთ, რომ თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცირება ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში, კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვლთან შედარებით, შესაძლოა, გამოწვეული იყოს მიტოქონდრიების რაოდენობის ზრდით, რაც უნდა იწვევდეს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში, ასევე, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცირებას.

ცნობილია, რომ სიმსივნური ქსოვილისთვის დამახასიათებელია ფერმენტ ცხიმოვანი მჟავების სინთაზას (FAS) ჰიპერექსპრესია [15], რომლის აქტივობა პირდაპირ კორელირებს ცილების პალმიტილირებასა და მირისტილირებასთან [15].

აღნიშნული გულისხმობს რეგულატორული ცილების პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციას, რომლის დროსაც აღნიშნული ცილებზე პალმიტინისა და მირისტინის ცხიმოვანი მჟავები ემატება [38]. ცნობილია, რომ ამ ტიპის გარდაქმნები (პალმიტილირება და მირისტილირება) ასრულებს გადამწყვეტ როლს უჯრედში რეცეპტორული სიგნალის გადაცემის მექანიზმში [38]. ასევე, პალმიტილირებასა და მირისტილირებას აქვს მნიშვნელოვანი როლი ტრანსმემბრანული ტრანსპორტის რეგულაციასა და ისეთი სასიგნალო გზების განხორციელებაში, როგორიცაა WNt/β-კატენინური გზები [38]. ცნობილია, რომ აღნიშნული სასიგნალო გზის ინტენსივობა ონკოგენური ფაქტორია პროსტატის კიბოს, ჰეპატოკარცინომისა და მელანომის განვითარებაში [1].

ვვარაუდობთ, რომ მირისტინისა და პალმიტინის მჟავების რაოდენობის შემცირება აღნიშნული კასკადური მექანიზმის ჩართვითაც უნდა იყოს გამოწვეული, რაც, საბოლოოდ, უნდა იწვევდეს პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის შემცირებას (სურ.9).

კვლევის შემდგომ ეტაპზე შევისწავლეთ პროსტატის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში თავისუფალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობრივი ცვლილება (სურ.11).



სურ.10. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ცალკეული ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების ცვლილება.

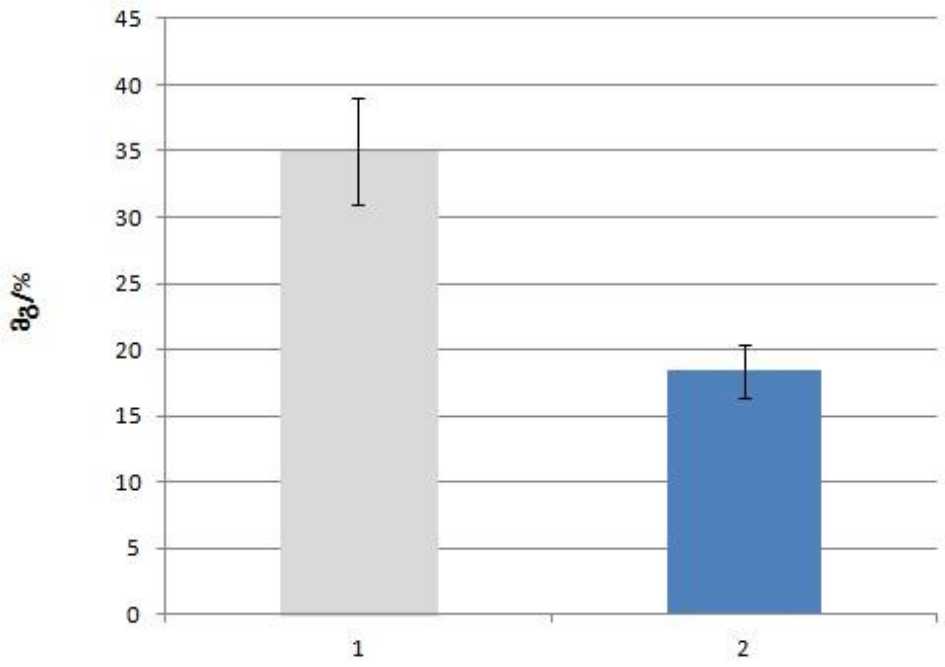
1. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია
2. პროსტატის ადენოკარცინომა

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის ავთვისებიანი ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში (სურ.11.2) უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა მნიშვნელოვნად იკლებს კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით (სურ.11.1) (ცხრილი 3).

თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მნიშვნელოვანი კლება გამოწვეული უნდა იყოს ცალკეული უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის ცვლილებით. შესაბამისად, შევისწავლეთ პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში ცალკეული უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა (სურ.12).

გამოკვლევებმა უჩვენა, რომ პროსტატის ავთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილში, კეთილთვისებიან სიმსივნურ ქსოვილთან შედარებით, უჯერი ცხიმოვანი მჟავები: ოლეინის ($C_{18:1}$), ლინოლის ($C_{18:2}$), ლინოლენისა ($C_{18:3}$) და არაქიდონის ($C_{20:0}$) მჟავას რაოდენობა მკვეთრად მცირდება (სურ.12) (ცხრილი 3).

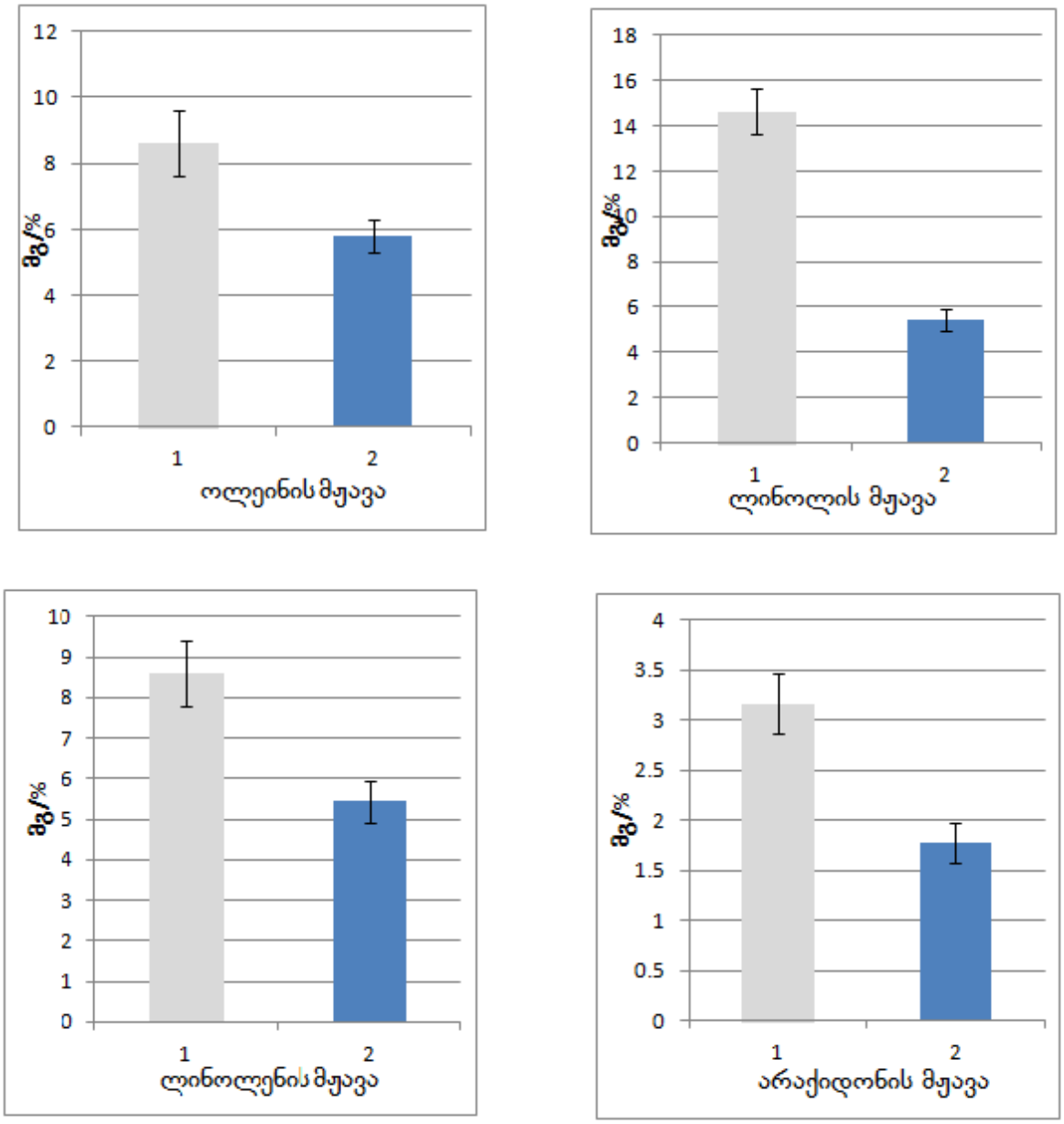
პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, შესაძლოა, გამოწვეული იყოს რამდენიმე ფაქტორით. ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებისას, კეთილთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით, ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას [111]. ასევე, ცნობილია ისიც, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ძირითადი სუბსტრატი უჯრედში უჯერი ცხიმოვანი მჟავებია [111]. ჩვენ მიერ ჩატარებული წინა წლების კვლევები უჩვენებს, რომ პროსტატის სიმსივნეების დროს ადგილი აქვს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, რომელიც უფრო მკვეთრადაა გამოხატული ავთვისებიან სიმსივნეში [111]. ვვარაუდობთ, რომ პროსტატის ავთვისებიანი ქსოვილიდან გამოყოფილი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის შემცირება, შესაძლოა, გამოწვეული იყოს ავთვისებიან ქსოვილში ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერებითა და, შესაბამისად, უჯერი ცხიმოვანი მჟავების გაძლიერებული ჟანგვით. გარდა აღნიშნულისა, ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ უჯერი ცხიმოვანი მჟავები და მათი მეტაბოლიტები, კერძოდ კი, არაქიდონის მჟავა (C20:4ω6) და მისი მეტაბოლიტები (პროსტაგლანდინები და ლეიკოტრიენები) მნიშვნელოვან სინერგიულ როლს ასრულებენ კანცეროგენეზის პროცესში [83].



სურ.11. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნური ქსოვილიდან გამოყოფილი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში თავისუფალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის ცვლილება

1. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია

2. პროსტატის ადენოკარცინომა



სურ.12. პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სიმსივნურ ქსოვილში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობაში ცალკეული თავისუფალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ცვლილება.

1. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია
2. პროსტატის ადენოკარცინომა

ცნობილია ისიც, რომ მრავალი ეპითელური წარმოშობის მალიგნიზირებულ ქსოვილში, ნეირობლასტომასა და ემბრიონულ სიმსივნეებში, უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან პროსტაგლანდინების სინთეზისათვის აუცილებელ ფერმენტს, ციკლოოქსიგენაზა-2-ს გააჩნია მაღალი აქტივობა. ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ფერმენტი თავისი მაღალი აქტივობით მოქმედებს უჯრედების პროლიფერაციაზე, სიმსივნის ინვაზიაზე, ანგიოგენეზზე, მეტასტაზირებასა და იმუნოსუპრესიაზე [114; 115; 113]. არაქიდონის მჟავას გაძლიერებული მეტაბოლიზმი ლიპოოქსიგენაზური გზით დაფიქსირდა, ასევე, სხვა ავთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეების შემთხვევაშიც (მსხვილი ნაწლავი, საყლაპავი, ფილტვები, სარძევე ჯირკვალი) [116; 112]. ცნობილია, რომ პროსტატის სიმსივნეებიც მიეკუთვნება ეპითელური წარმოშობის სიმსივნეებს. თუ დავუშვებთ, რომ პროსტატის სიმსივნეების შემთხვევაშიც უნდა გაძლიერდეს აღნიშნული ფერმენტის აქტივობა, მაშინ მისი აქტივობის ზრდა, თავის მხრივ, უნდა იწვევდეს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის აქტივაციას ლიპოოქსიგენაზური გზით, რაც, საბოლოოდ, უნდა იწვევდეს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის შემცირებას, რასაც ჩვენი გამოკვლევებიც ადასტურებს.

ამგვარად, დაფიქსირდა პროსტატის სიმსივნეების დროს ცხიმოვანი მჟავების მნიშვნელოვანი რაოდენობრივი ცვლილება, რაც შესაძლებელია გახდეს პროსტატის პათოლოგიების განვითარების წინაპირობა. ცალკეული ცხიმოვანი მჟავების (უჯერი და ნაჯერი) რაოდენობის ცვლილება კი, თავის მხრივ, უნდა მიუთითებდეს სიმსივნური ქსოვილის უჯრედების როგორც მემბრანული, ასევე, ზოგადად, ლიპიდური სპექტრის თვისობრივ ცვლილებაზე.

ცხრილი 3

	პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია	პროსტატის ადენოკარცინომა
თავისუფალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობა (მგ/%)	19,5±3,5	7,19±2,8
ლაურინის მჟავა (მგ/%)	2,31±1,2	0,9±0,4
მირისტინის მჟავა (მგ/%)	5,24±2,3	0,6±0,3
პალმიტინის მჟავა (მგ/%)	2,9±1,35	1,05±0,6
სტეარინის მჟავა (მგ/%)	9±3,1	4,56±2,3
თავისუფალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების საერთო რაოდენობა (მგ/%)	35,03±4,5	18,42±3,8
ოლეინის მჟავა (მგ/%)	8,63±1,85	5,79±0,87
ლინოლის მჟავა (მგ/%)	14,6±3,8	5,43±4,3
ლინოლენის მჟავა (მგ/%)	8,61±2,5	5,43±0,51
არაქიდონის მჟავა (მგ/%)	3,16±1,2	1,77±0,14

თავი IV

დასკვნები

ამგვარად, მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ:

- გამოვლინდა ლიპიდების მეტაბოლიზმისა და მათი ცვლის რეგულაციის ცვლილება ავთვისებიან უჯრედებში, რაც შესაძლებელია ცხიმოვანი მჟავების დეპოების მობილიზაციით იყოს განპირობებული;
- გამოვლინდა ავთვისებიან უჯრედებში ოქსიდაციური სტრესით გამოწვეული ლიპოგენეზის გზის გაძლიერება.
- ცალკეული ცხიმოვანი მჟავების (ნაჯერი და უჯერი) რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, პროსტატის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევაში, უნდა მიუთითებდეს სიმსივნური ქსოვილის უჯრედების როგორც მემბრანული, ასევე, ზოგადად, ლიპიდური სპექტრის თვისობრივ ცვლილებაზე.

თავი V

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Theodore M. Brasky et al.// Plasma Phospholipid Fatty Acids and Prostate Cancer Risk in the SELECT Trial// JNCI J Natl Cancer Inst (2013) djt174 doi: 10.1093/jnci/djt174 First published online July 10, 2013

2. Hanahan D. The Hallmarks of Cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2000. – Vol. 100,N1. – P. 57-70.

3. Дутов А.А. Настоящее и будущее биомедицинской высокоэффективной жидкостнойхроматографи//Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – N2.– С. 50-58.

4. Т.Е.Белокриницкая и др. http://medacadem.chita.ru/zmvЭкспрессия C-ERB-B2 при дисплазии и раке шейки матки// Забайкальский медицинский вестник. – 2006.-N1.– С. 20-38.

5. Albers H. Chemical evolution of autotaxin inhibitors/ H. Albers, H. Ovaa // Chem. Rev. –2012.– Vol. 112, N 5.– P. 2593–2603.

6. Hilvo M. Novel theranostic opportunities offered by characterization of altered membrane lipid metabolism in breast cancer progression // Cancer Res..– 2011.– Vol. 71.– P. 3236-3245.

7. Igal R.A. Stearoyl-CoA desaturase-1: a novel key player in the mechanisms of cell proliferation, programmed cell death and transformation to cancer // Carcinogenesis. – 2010.– Vol. 31, N 9.–P. 1509-1515.

8. Mutoh T. Insights into the pharmacological relevance of lysophospholipid receptors / British journal of pharmacology. – 2012.– Vol. 165, N 4. P. 829-844.

9. Teicher B.A. Targeting Cancer Metabolism / B.A. Teicher, W.M. Linehan, L.J. Helman // Clin.Cancer Res. – 2012. – Vol. 18. – P. 5537-5545.

10. N. Willemarck [et al.] //Aberrant activation of fatty acid synthesis suppresses primary cilium formation and distorts tissue development / // Cancer Res. –2010. – Vol. 70. – P. 9453-9462.

11. N.V. Chaika [et al.] Differential expression of metabolic genes in tumor and stromal components of primary and metastatic loci in pancreatic adenocarcinoma [Electronic resource] / //PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 3. – mode of access: e32996. doi:10.1371/journal. pone. 0032996.

12. Mashima T. et al. //De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancertherapy // Br. J. Cancer. –2009. – Vol. 100, N 9. – P.1369-1372.

13. C.E. Overgaard et al.// Deciliation Is Associated with Dramatic Remodeling of Epithelial Cell Functions and Surface Domains // Mol. Biol. Cell. – 2009. – Vol. 20, N 1. – P. 102-113.

14. R.G. Moore [et al Efficacy Vitamin-D2 Derived Anti-Cancer Agent (MT19c) and Inhibition of Fatty Acid Synthesis in an Ovarian Cancer Xenograft Model// PLoS One.– 2012. – Vol. 7, N 4. Mode access – e34443. doi:10.1371/journal.pone.0034443.

15. M. Fiorentino et al.//Overexpression of fatty acid synthase is associated with palmitoylation of Wnt1 and cytoplasmic stabilization of β-catenin in prostate cancer // Lab. Invest.- 2008. –Vol. 88, N 12. – P. 1340–1348.

16. Loizides-Mangold U. On the future of mass-spectrometry-based lipidomics. FEBS J 2013; 280: 2817–2829.

17. Li J, Cheng JX. Direct visualization of de novo lipogenesis in single living cells. Sci Rep 2014; 4: 6807.

18. Guenther S, Muirhead LJ, Speller AV, Golf O, Strittmatter N, Ramakrishnan R et al. Spatially resolved metabolic phenotyping of breast cancer by desorption elec-trospray ionization mass spectrometry. Cancer Res 2015; 75: 1828–1837.

19. Ollila S, Hyvonen MT, Vattulainen I. Polyunsaturation in lipid membranes: dynamic properties and lateral pressure profiles. J Phys Chem B 2007; 111:3139–3150.

20. Kawashima M, Iwamoto N, Kawaguchi-Sakita N, Sugimoto M, Ueno T, Mikami Y et al. High-resolution imaging mass spectrometry reveals detailed spatial distribution of phosphatidylinositols in human breast cancer. Cancer Sci 2013; 104: 1372–1379.

21. Shroff EH, Eberlin LS, Dang VM, Gouw AM, Gabay M, Adam SJ et al. MYC oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 6539–6544.

22. Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. J Lipid Res 2008; 49:2545–2556. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells S Beloribi-Djefaflia et al 8 Oncogenesis (2016), 1 – 10

23. Lingwood D, Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. Science 2010; 327: 46–50.

24. Staubach S, Hanisch FG. Lipid rafts: signaling and sorting platforms of cells and their roles in cancer. Expert Rev Proteomics 2011; 8: 263–277.

25. Mollinedo F, Gajate C. Lipid rafts as major platforms for signaling regulation in cancer. Adv Biol Regul 2015; 57: 130–146.

26. Montero J, Morales A, Llacuna L, Lluis JM, Terrones O, Basanez G et al. Mitochondrial cholesterol contributes to chemotherapy resistance in hepato-cellular carcinoma. Cancer Res 2008; 68: 5246–5256.

27. Llorente A, Skotland T, Sylvanne T, Kauhanen D, Rog T, Orlowski et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells. Biochim Biophys Acta 2013; 1831: 1302–1309.

28. Adam RM, Mukhopadhyay NK, Kim J, Di Vizio D, Cinar B, Boucher K et al. Cholesterol sensitivity of endogenous and myristoylated Akt. Cancer Res 2007; 6238–6246.

29. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 1075–1083.

30. Zhuang L, Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. J Clin Invest 2005; 115: 959–968.

31. Wang R, Bi J, Ampah KK, Zhang C, Li Z, Jiao Y et al. Lipid raft regulates the initial spreading of melanoma A375 cells by modulating beta1 integrin clustering. Int J Biochem Cell Biol 2013; 45: 1679–1689.

32. Wang J, He L, Combs CA, Roderiquez G, Norcross MA. Dimerization of CXCR4 in living malignant cells: control of cell migration by a synthetic peptide that reduces homologous CXCR4 interactions. Mol Cancer Ther 2006; 5: 2474–2483.

33. Delmas D, Rebe C, Micheau O, Athias A, Gambert P, Grazide S et al. Redis- tribution of CD95, DR4 and DR5 in rafts accounts for the synergistic toxicity of resveratrol and death receptor ligands in colon carcinoma cells. Oncogene 2004;23: 8979–8986.

34. L.S. Kremmyda et al// Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, heath and disease //– a review. Part 2: Fatty acids physiological roles and applications in human health and disease / Biomed.– 2011.– Vol. 155, N 3.– P. 195-218.

35. P. Gelebart et al.// Blockade of Fatty Acid Synthase Triggers Significant Apoptosis in Mantle Cell Lymphoma // PLoS One.– 2012.– Vol. 7, N 4. – mode of access:e33738. doi:10.1371

36. K. Krysan, K.L. Reckamp, H. Dalwadi // Prostaglandin E2 activates mitogen-activated protein kinase/Erk pathway signaling and cell proliferation in non-small cell lung cancer cells in an epidermal growth factor receptorindependent manner // Cancer Res.– 2005.– Vol. 15, N 65.– P. 6275-6281

37. Notarnicola M., C. Messa, M. Caruso // A significant role of lipogenic enzymes in colorectal cancer // Anticancer Research.– 2012.– Vol. 32.– P. 2585-2590.

38. Yang Y. //Wnt signaling in development and disease // Cell &Biosience. 2012. – Vol. 2, N 14. – Mode of acess: DOI: 10.1186/2045-3701-2-14.

39. К.В. Куликова [и др.] Сигнальный путь Wnt и его значение для развития меланомы // Современные технологии в медицине. – 2012.-Т. 3. – С.107-112.

40. Синева Г.С. Адгезионная и транскрипционная функции β-катенина в самообновлении стволовых клеток мыши: автореф. дис…канд. мед. наук : 03.03.04 /.– Санкт-Петербург, 2012. – 26 с

41. NiehrsCh.// Mitotic and mitogenicWntsignalling// The EMBO Journal. – Vol. 31. – P. 2705–2713. Mode of access –doi:10.1038/emboj.2012.124

42. N. Li et al.// The "HER2-PI3K/Akt-FASN Axis" regulated malignant phenotype of colorectal cancer cells // Lipids. – 2012. – Vol. 47, N 4. – P.403-411.

43. Потехина Е. С. //Митоген активируемые протеинкиназные каскады и участие в них Ste20-подобных протеинкиназ // Успехи биологической химии .– 2002.-Т. 42.– С. 235-256.

44. T. Puig et al.// A novel inhibitor of fatty acid synthase shows activity against HER2+ breast cancer xenografts and is active in anti-HER2 drug-resistant cell lines [electronic resource] / //Breast Cancer Res. – 2011. – Vol. 13, N6. – Mode of access :doi: 10.1186/bcr3077.

45. T. Migita et al.// Fatty acid synthase: a metabolic enzyme and candidate oncogene in prostate cancer// J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101. – P.519-532.

46. N.B. Kuemmerle et al.// Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation // Mol. Cancer. Ther. –2011.–Vol. 10, N 3. – P.427-436.

47. S.K.N. Marie, S.M.O. Shinjo //Metabolism and brain cancer // Clinics (Sao Paulo).– 2011. – Vol. 66. – P. 33-43.

48. R. Flavin, G. Zadra,M. Loda // Metabolic alterations and targeted therapies in prostate cancer / // J. Pathol.– 2011.– Vol. 223, N 2.– P. 283-294.

49. V.S Romanov, V.A. Pospelov, T.V. Pospelova // Cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Waf1): contemporary view on its role in senescence and oncogenesis / // Biochemistry. –2012. – Vol. 77, N 6. – P. 575-584

50. L.A. Stivala et al.// The cyclin-dependent kinase inhibitor p21CDKN1A as a target of anti-cancer drugs // Curr. Cancer Drug Targets.– 2012. – Vol. 12, N 2. – P. 85-96.

51. H.Q.Wang et al.//Positive feedback regulation between AKT activation and fatty acid synthase expression in ovarian carcinoma cells // Oncogene. – 2005. Vol. 24, N 22. – P. 3574- 3582.

52. M. Nashed, J.W. Chisholm, R.A. Igal //Stearoyl-CoA desaturase activity modulates the activation of epidermal growth factor receptor in human lung cancer cells / // EXP BIOL MED. V.– 2012.– Vol. 237.– P. 1007-1017.

53. Scaglia N. R.A. Igal. //Inhibition of Stearoyl-CoA desaturase 1 expression in human lung adenocarcinoma cells impairs tumorigenesis / N. Scaglia, // International Journal of Oncology. – 2008.– Vol. 33, N 4. – P. 839-850.

54. N. Scaglia, J.W. Chisholm,R.A. Igal //Inhibition of stearoylCoA desaturase-1 inactivates acetyl-CoA carboxylase and impairs proliferation in cancer cells: Role of AMPK // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N8. – Mode of access: e6812. doi:10.1371

55. P. Mason et al.// SCD1 Inhibition Causes Cancer Cell Death by Depleting Mono-Unsaturated Fatty Acids// PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N3. Mode of access: e33823.doi:10.1371

56. T. Migita et al. //ATP citrate lyase: activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer // Cancer Res.– 2008. –Vol. 68. – P. 8547-8554.

57. N. Zaidi, J.V. Swinnen, K.Smans //ATP-Citrate Lyase: a key player in cancer metabolism // Cancer Res.. – 2012. Vol. 72, N 15. – P. 3709-3714.

58. Khasawneh J. //Inflammation and mitochondrial fatty acid β-oxidation link obesity to early tumor promotion // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009.– Vol. 106, N 9. – P. 3354-3359.

59. S. Lee, C.Ch. Yun //Colorectal cancer cells – proliferation, survival and invasion by lysophosphatidic acid// Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2010.– Vol. 42, N 12. – P. 1907-1910.

60. M. Jongsma et al.// LPA is a chemorepellent for B16 melanoma cells: action through the cAMP-Elevating LPA5 receptor // PLoS One.– 2011.– Vol. 6, N12/ mode of access: e29260.

61. L. Thors et al.// Fatty acid amide hydrolase in prostate cancer: association with disease severity and outcome,CB1 receptor expression and regulation by IL-4 // PLoS One 5. – 2010. – Mode of access: e12275.

62. Kato H, Nishitoh H. Stress responses from the endoplasmic reticulum in cancer. Front Oncol 2015; 5: 93.

63. Mylonis I, Sembongi H, Befani C, Liakos P, Siniossoglou S, Simos G. Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin 1 expression. J Cell Sci 2012; 125: 3485–3493.

64. Kitai Y, Ariyama H, Kono N, Oikawa D, Iwawaki T, Arai H. Membrane lipid saturation activates IRE1alpha without inducing clustering. Genes Cells 2013; 18: 798–809.

65. Ariyama H, Kono N, Matsuda S, Inoue T, Arai H. Decrease in membrane phos-pholipid unsaturation induces unfolded protein response. J Biol Chem 2010; 285:22027–22035.

66. Griffiths B, Lewis CA, Bensaad K, Ros S, Zhang Q, Ferber EC et al. Sterol regulatory element binding protein-dependent regulation of lipid synthesis supports cell survival and tumor growth. Cancer Metab 2013; 1: 3.

67. Rios-Marco P, Rios A, Jimenez-Lopez JM, Carrasco MP, Marco C. Cholesterol homeostasis and autophagic flux in perifosine-treated human hepatoblastoma HepG2 and glioblastoma U-87 MG cell lines. Biochem Pharmacol 2015; 96: 10–19.

68. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L et al. Mitotane inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. Endocrinology 2015; 156: 3895–3908 en20151367.

69. Henry B, Moller C, Dimanche-Boitrel MT, Gulbins E, Becker KA. Targeting the ceramide system in cancer. Cancer Lett 2013; 332: 286–294.

70. Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, Hernandez-Tiedra S, Lorente M, Egia et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. J Clin Invest 2009; 119: 1359–1372.

71. Liu Z, Xia Y, Li B, Xu H, Wang C, Liu Y et al. Induction of ER stress-mediated apoptosis by ceramide via disruption of ER Ca(2+) homeostasis in human adenoid cystic carcinoma cells. Cell Biosci 2014; 4: 71.

72. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. Nat Med 2011; 17: 1498–1503.

73. Gazi E, Gardner P, Lockyer NP, Hart CA, Brown MD, Clarke NW. Direct evidence of lipid translocation between adipocytes and prostate cancer cells with imaging FTIR microspectroscopy. J Lipid Res 2007; 48: 1846–1856.

74. Palm W, Park Y, Wright K, Pavlova NN, Tuveson DA, Thompson CB. The Utilization of Extracellular Proteins as Nutrients Is Suppressed by mTORC1. Cell 2015; 162: 259–270.

75. Record M, Carayon K, Poirot M, Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiologies. Biochim Biophys Acta 2014; 1841: 108–120.

76. Beloribi S, Ristorcelli E, Breuzard G, Silvy F, Bertrand-Michel J, Beraud E et al. Exosomal lipids impact notch signaling and induce death of human pancreatic tumoral SOJ-6 cells. PLoS ONE 2012; 7: e47480.

77. J. Shannon et al.// Erythrocyte fatty acids and risk of proliferative and nonproliferative fibrocystic disease in women in Shanghai, China / // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, N 1. –P. 265-276

78. L. Zeng et al.// Saturated fatty acids modulate cell response to DNA damage: implication for their role in tumorigenesi// PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – N 6.– e2329.

79. X. Wang, H. Lin, Y. Gu //Multiple roles of dihomo-γ-linolenic acid against proliferation diseases// Lipids Health Dis. – 2012. – Vol.11, N25

80. P. Uray et al.//Cancer-preventive rexinoid modulates neutral lipid contents of mammary epithelial cells through a peroxisome proliferator-activated receptor γ-dependent mechanism // Mol. Pharmaco. – 2012. – Vol. 81. – P.228-238.

81. K. Lim et al.// Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids// Cancer Res. – 2008. – Vol. 68, N2. – P. 553-560.

82. U.N. Das, N. Madhavi //Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro// Lipids in Health and Disease. – 2011. –Vol. 10.

83. D. Wang, R.N. Dubois //Eicosanoids and cancer// Nat. Rev. Cancer. – 2010. – Vol.10, N 3. – P. 181-193.

84. D. Wang, R.N.Dubois// The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer// Oncogene. – 2010. – Vol. 29, N 6. – P. 781-788.

85. A. Rasmuson et al.//Autocrine prostaglandin E2 signaling promotes tumor cell survival and proliferation in childhood neuroblastoma [Electronic resource] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N1. – Mode of access: e29331.

86. Wojnarowska et al.//Role of cyclooxygenase-2 gene polymorphisms in pancreatic carcinogenesis // World. J. Gastroenterol. –2011, N 17.–P.4113-4117.

87. D. Lu et al.// Microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) promotes hepatocarcinogenesis through activation of a novel EGR1/β-catenin signaling axis// Oncogene. – 2012. – Vol.31, N 7. – P. 842-857.

88. A. Ihara et al.// Blockade of leukotriene B4 signaling pathway induces apoptosis and suppresses cell proliferation in colon cancer / // J. Pharmacol. Sci. – 2007.– Vol.103, N 1.– P. 24-32.

89. D. Chen et al.//JunD and JunB Integrate Prostaglandin E2 Activation of Breast Cancer-Associated Proximal Aromatase Promoters // Molecular Endocrinology. – 2011. – Vol. 25, N 5. –P. 767-775.

90. D.A. Altomare, A.R. Khaled //Homeostasis and the importance for a balance between AKT/mTOR activity and intracellular signaling / // Current Medical Chemistry. – 2012. –Vol. 19, N 22. – P. 3748-3762.

91. M.K. Srivastava et al.//Myeloid suppressor cells and immune modulation in lung cancer //Immunotherapy. – 2012. –Vol. 4, N 3. – P. 291-304.

92. N. Obermajer et al. //PGE(2)-driven induction and maintenance of cancer-associated myeloid-derived suppressor cells / // Immunol. Invest. – 2012. – Vol. 41, N 6-7. – P. 635-657.

93. M. Ahmadi, D.C. Emery, D.J. Morgan //Prevention of both direct and cross-priming of antitumor CD8+ T-+cell responses following overproduction of prostaglandin E2 by tumor cells in vivo // Cancer Res.– 2008. -Vol. 68, N 18. – P. 7520-7529.

94. K. Jing et al.//Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53 // Autophagy. 2011.– Vol. 7, N 11.– P. 1348-1358.

95. H.R. Roberts et al.//Colontumour cells increase PGE2 by regulating COX-2 and 15-PGDH to promote survival during the microenvironmental stress of glucose deprivation // Carcinogenesis.– 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 1741-1747.

96. H. Ge et al.// Gamma-linolenic acid induces apoptosis and lipid peroxidation in human chronic myelogenous leukemia K562 cells// Cell. Biol. Int.– 2009.– Vol. 33, N 3.– P. 402-410.

97. Y. Hu et al.//Syndecan-1-dependent suppression of PDK1/Akt/Bad signaling by docosahexaenoic acid induces apoptosis in prostate cancer / // Neoplasia.– 2010.– Vol. 12, N 10.– P. 826-836.

98. Astorg P. Dietary N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological and experimental evidence //Cancer Causes Control. – 2004.–Vol. 15, N 4. – P.367 – 86.

99. S. Serini// Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the paradox of their health benefits and potential harmful effects // Chem. Res. Toxicol. – 2011. –Vol. 24, N 12. – P. 2093-2105.

100. Funahashi H. et al.// Opposing effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on pancreatic cancer growth// Pancreas.– 2008. – Vol. 36, N 4.– P.353-362.

101. М.В. Егорова, С.А. Афанасьев //Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы// Сибирский медицинский журнал, 2011, Том 26, N 1, Выпуск 1, С. 22-28

102. Патрикеева М.В. //Изучение фосфолипидов митохондрий мозга в онтогенезе кур// Авт. канд. дисс. ЛГУ. 1965

103. Кейтс М., В кн: Техника липидологии, 1975 ст. 117-118

104. Fanali S. Haddad P.R. Poole C. Schoenmakers P. Lloyd D. Waltham. Liquid Chromatography Fundamentals and Instrumentation. USA. Elsevier. 2013. 520.

105. ჭელიძე მ. //პროსტატის კეთილთვისებიანი და პროსტატის ადენიკარცინომით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების ცვლილებების შესწავლა// საკან.დისერტაცია,თბილისი,1999

106. ბოჭორიშვილი ი.//პროსტატის სიმსივნეებით დაავადებული მამაკაცების სისხლის ლიპიდებისა და ცილების სტრუქტურული და ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების შესწავლა//საკან.დისერტაცია,თბილისი,2004

107. S Beloribi-Djefaflia S Vasseur and F Guillaumond //Lipid metabolic reprogramming in cancer cells//Oncogenesis (2016) 5, e189; doi:10.1038/oncsis.2015.49

108. Koltai T. Nelfinavir and other protease inhibitors in cancer: mechanisms involved in anticancer activity. F1000Res 2015; 4: 9.

109. Costello, L C; Franklin, R B. // Oncology 2000. 59:269–282.

110. Ani - K Grupp, K. Jedrzejewska2, M. Christina et al., High mitochondria content is associated with prostate cancer disease progression. Grupp et al. Molecular Cancer 2013, 12:145.

111. N. Kotrikadze, M. ZibZibadze M. Alibegashvili, K. Artsivadze et all Activity and content of antioxidant enzymes in prostate tumors// J.Experimental Oncology, v.30, N 3: 244-247,2008.

112. Uto Y. Recent progress in the discovery and development of stearoyl CoA desaturase inhibitors. Chem Phys Lipids (e-pub ahead of print 3 September 2015; doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.08.018).

113. Maione F, Oliaro-Bosso S, Meda C, Di Nicolantonio F, Bussolino F, Balliano G et al. The cholesterol biosynthesis enzyme oxidosqualene cyclase is a new target to impair tumour angiogenesis and metastasis dissemination. Sci Rep 2015; 5: 9054.

114. Clendening JW, Penn LZ. Targeting tumor cell metabolism with statins. Oncogene 2012; 31: 4967–4978.

115. Pisanti S, Picardi P, Ciaglia E, D'Alessandro A, Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. Pharmacol Res 2014; 88: 84–98.

116. Mohammad N, Malvi P, Meena AS, Singh SV, Chaube B, Vannuruswamy G et al. Cholesterol depletion by methyl-beta-cyclodextrin augments tamoxifen induced cell death by enhancing its uptake in melanoma. Mol Cancer 2014; 13: 204.