

Lnp-ის იდენტიფიკაცია და როლი პანკრეასის კიბოს პათოგენეზში

ანზორ ჭავჭავაძე

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა სამაგისტრო პროგრამა (ეკოლოგია,
მოლეკულური ბიომეცნიერებები, ბიოფარმაცია, ნეირომეცნიერებები)
მიმართულება: მოლეკულური ბიომეცნიერებები

ხელმძღვანელი: ასოცირებული პროფესორი ივანე აბიათარი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2018

როგორც წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად

სარჩევი:

აბრევიატურის ჩამონათვალი-----	iv
აბსტრაქტი-----	1
ლიტერატურის მიმოხილვა-----	3
პანკრეასის სიმსივნის მიმოხილვა -----	3
Lnp1-----	6
ER-----	9
Lnp1 -ის შესწავლის მნიშვნელობა-----	14
მეთოდები-----	15
შედეგები-----	17
დასკვნები-----	19
დისკუსია-----	20
ბიბლიოგრაფია-----	22

აბრევიატურების ჩამონათვალი

Panc1 - პანკრეასის კიბოს უჯრედული კულტურა

MTT - (3-(4,5methylthiasol-2-yl)2-,5diphenyl-tetrazoliombromide)

Lnp1 - lunapark1

ER - ენდოპლაზმური რეტიკულუმი.

UPR - არასწორად აწყობილი პროტეინების საპასუხო რეაქცია

NPC - ბირთვული მემბრანის პორების კომპლექსი

აბსტრაქტი

პანკრეასის კიბოს (პანკრეასის სადინროვანი ადენოკარცინომა) დიაგნოზების რიცხოვნობა პრაქტიკულად უტოლდება ამ დაავადების ლეტალურობის მაჩვენებელს [12]. ეს მონაცემები განაპირობებს იმას, რომ პანკრეასის კიბოს აქვს ერთ ერთი ყველაზე ცუდი პროგნოზი ადამიანის ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის. მოლეკულური ბიოლოგიის განვითარებასთან ერთად გაფართოვდა ჩვენი ცოდნა პანკრეასის კიბოს პათოფიზიოლოგიაზე. ონკოგენური ცვლილება ისეთი გენისა როგორცაა K-ras, კიბოს სუპრესორი გენის მუტაცია როგორებიცაა p53, p16 და Smad4, აპოპტოზთან, მეტასტაზირებასთან და მიტოგენეტიკურ ზრდის ფაქტორებთან დაკავშირებული გენების დარღვეული ექსპრესია და ამ ფაქტორების ცვალებადობა ახდენს გავლენას სიმსივნის აგრესიულ ქცევაზე [6].

პანკრეასის კიბო ხასიათდება სქელი სიმსივნური სტრომით (დესმოპლაზიით), ნერვებში (პერინერვულ სივრცეში) ინვაზიით, ადრეული ლიმფური და ღვიძლის მეტასტაზებით [6,12]. გარდა სისტემური გავრცელებისა, ნერვში ინვაზია ითვლება ყველაზე დიდ მიზეზად პანკრეასის კიბოს ცუდი პროგნოზისა [6] ბოლო ათწლეულში ნერვებში ინვაზია შევიდა „TNM“ - ავთვისებიანი სიმსივნეების კლასიფიკაციაში. ნერვში ინვაზიურობის და არაინვაზიურობის მდგომარეობა მკვეთრად განსხვავდება გასტროინტესტინალურ სიმსივნეებში და არ წარმოადგენს სიმსივნის სტანდარტულ, თანმდევნ მოვლენას. ეს ფენომენი არის მნიშვნელოვანი პათოლოგიური თვისება და განიხილება როგორც პროგნოზული ფაქტორი [8]. იმის მიუხედავად, რომ ნერვებში ინვაზია შემჩნეულია სხვა ავთვისებიან სიმსივნეებში, პანკრეასის კიბოსთან შედარებით ის მაინც უფრო ნაკლებად გვხვდება [18,23]. ნერვებში ინვაზია ითვლება პანკრეასის კიბოს უჯრედების გავრცელების სპეციფიკურ გზად. კიბოს უჯრედების პირველადი ინფილტრაცია რეტროპერიტონეულ ნერვულ წნულში და ნერვების გასწვრივ, თითქმის შეუძლებელს ხდის კიბოს რადიკალურ რეზექციას [11] და მიჩნეულია ოპერაციის შემდეგ ლოკალური რეციდივის მთავარ მიზეზად. ნერვებში ინვაზიის მოლეკულური მექანიზმების ამოცნობას აქვს დიდი მნიშვნელობა თეორიულ და კლინიკურ ონკოლოგიაში.

ავტორების მიერ შემუშავებული იქნა ნერვებში ინვაზიურ უჯრედებზე დაკვირვების *ექს ვივო* მეთოდი [1]. ძლიერ ინვაზიური და ნაკლებ ინვაზიური

უჯრედების მთლიანი გენომის ექსპრესიულმა („მიკრო არე“) ანალიზმა (კომპლემენტარული დნმ (კდნმ) მიკროჩიპები (51K კდნა ჩიპები)) გამოავლინა რიგი გენებისა, რომელთა ექსპრესია მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა ნეირო-ინვაზიურ და ნაკლებად ნეირო-ინვაზიურ პანკრეასის კიბოს უჯრედებს შორის. მათ შორის, აღნიშნული კვლევის შედეგად გამოავლინდა გენ: Lnp1-ის (KI AA1715) მნიშვნელოვნად მომატებული ექსპრესია ძლიერი ნერვული ინვაზიის ფენოტიპის მქონე პანკრეასის კიბოს უჯრედებში [1].