

**ციტოჩონჩხთან ასოცირებული გენების, MACF1-ის და TXR1-ის როლი  
პანკრეასის კიბოს პათოგენეზში**

**თეონა მიდელაშვილი**

*სამაგისტრო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტში  
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე გამოყენებითი  
გენეტიკის მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნის შესაბამისად*

გამოყენებითი გენეტიკის სამაგისტრო პროგრამა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ივანე აბიათარი, ასოცირებული პროფესორი

თანახელმძღვანელი: სოფია ადამია, ასოცირებული პროფესორი

**ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი**

**თბილისი, 2019**

## განცხადება

*”როგორც სამაგისტრო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ გამოსაქვეყნებელ ან უკვე გამოქვეყნებულ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.”*

თეონა მიდელაშვილი

## სარჩევი

I აბრევიატურების ჩამონათვალი.....	iv
II სურათების ჩამონათვალი .....	vi
III ცხრილების ჩამონათვალი .....	vii
IV აბსტრაქტი.....	1
V შესავალი.....	2
VI ლიტერატურის მიმოხილვა.....	4
<i>6.1 პანკრეასის კიბოს ზოგადი მიმოხილვა .....</i>	<i>4</i>
<i>6.2 MACF1 ფუნქცია, სტრუქტურა და კავშირი კიბოსთან.....</i>	<i>7</i>
<i>6.3 TXR1 (PRR13), ფუნქცია, სტრუქტურა და კავშირი კიბოსთან.....</i>	<i>10</i>
VII კვლევის მიზნები და ამოცანები .....	14
VIII კვლევის ობიექტი და მეთოდები .....	14
<i>8.1 კვლევის ობიექტი .....</i>	<i>14</i>
<i>8.2 კვლევის მეთოდები.....</i>	<i>15</i>
IX შედეგები .....	20
<i>9.1 TXR1-ის და MACF1-ის ექსპრესია პანკრეასის კიბოს ქსოვილებში და უჯრედებში</i>	<i>20</i>
<i>9.2 TXR1-ის და MACF1-ის როლი პანკრეასის კიბოს უჯრედების პროლიფერაციულ და მიგრაციულ აქტივობაში.....</i>	<i>28</i>
X დასკვნა.....	31
XI დისკუსია და პერსპექტივები .....	31
XII ბიბლიოგრაფია .....	35

## I აბრევიატურების ჩამონათვალი

- MACF1 - Microtubule actin cross-linking factor 1
- ACF7 - actin crosslinking family 7
- PRR13 - Proline-rich protein 13
- TXR1 - taxane - resistance gene 1
- TSP1 - Thrombospondin 1
- TNM – (Tumor/Node/Metastasis) - Classification of Malignant Tumors
- P53 – (TP53) Tumor protein 53
- Ca19-9 - Carbohydrate antigen 19-9
- OPN – Osteopontin
- MIC1 - Serum macrophage inhibitor cytokine 1
- S100A6 - S100 calcium bindingprotein A
- CEA (Carcinoembryonic Antigen)
- ABD – (Actin binding domain) აქტინის დამაკავშირებელი დომენი
- GAR - Gas2-related
- GSR: გლიცინ-სერინ არგინინის დომენი
- CH1 - Calponin homology1
- CH2 - Calponin homology1
- DISC1 - Disrupted-in-schizophrenia 1
- GSK3 $\beta$  - Glycogen synthase kinase 3 beta
- IAP - ინტეგრინთან ასოცირებულ ცილა
- L-OHP - ოქსალიპლატინი
- CN1, CN2 - ნაზოფარინგული კიბოს უჯრედული ხაზი
- Panc1 - ადამიანის პანკრეასის კიბოს უჯრედული ხაზი
- Colo357 - ადამიანის პანკრეასის კიბოს უჯრედული ხაზი
- T3M4 - ადამიანის პანკრეასის კიბოს უჯრედული ხაზი
- SU8686 - ადამიანის პანკრეასის კიბოს უჯრედული ხაზი

- Aspc3 - ადამიანის პანკრეასის კიბოს უჯრედული ხაზი
- DMEM - Dulbecco's Modified Eagle Medium
- FBS – (Fetal bovine serum) ფეტალური ხარის შრატო
- siRNA - Small interfering RNA
- PBS - ფოსფატის ბუფერი
- MTT - 3-(4,5methylthiasol-2-yl)2-,5diphenyl-tetrazoliombromide

## II სურათების ჩამონათვალი

სურათი 1. TXR1-ის ექსპრესია პანკრეასის ქსოვილებში.....	21
სურათი 2. MACF1-ის ექსპრესია პანკრეასის ქსოვილებში. ....	22
სურათი 3. TXR1-ის და MACF1-ის მრნმ-ის ექსპრესია პანკრეასის კიბოს უჯრედულ ხაზებში.....	23
სურათი 4. TXR1-ის ლოკალიზაცია Panc1 უჯრედებში.....	25
სურათი 5. MACF1-ის ლოკალიზაცია Panc1 უჯრედებში.....	26
სურათი 6. TXR1-ის და MACF1-ის ექსპრესიის ბლოკირება Panc1 უჯრედებში.....	27
სურათი 7. Panc1 უჯრედების პროლიფერაცია TXR1-ის ბლოკირების შემდეგ.....	29
სურათი 8. Panc1 უჯრედების პროლიფერაცია MACF1-ის ბლოკირების შემდეგ. ....	29
სურათი 9. Panc1 უჯრედების მიგრაციული აქტივობა ტრანსფექციის შემდეგ.....	30

### III ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. Pancl უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობა.....	28
ცხრილი 2. მიგრაციული უჯრედების საშუალო რაოდენობა ტრანსფექციის შემდეგ.	28

## IV აბსტრაქტი

პანკრეასის კიბოს თერაპია დღემდე რჩება მნიშვნელოვან გამოწვევად. იგი ერთ-ერთი ყველაზე აგრესიული სიმსივნეა. პანკრეასის კიბოს დიაგნოზების რაოდენობა თითქმის უტოლდება ამ დაავადების სიკვდილიანობის მაჩვენებელს. კიბოს მარკერების გამოვლენა მნიშვნელოვანია დიაგნოსტიკის, დაავადების პროგნოზის განსაზღვრის და ეფექტური თერაპიისთვის. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენს, ციტოჩონჩხთან ასოცირებული ორი გენის, MACF1-ს (Microtubule actin cross-linking factor 1) და TXR1-ის (taxane - resistance gene 1) ექსპრესიის და ფუნქციის შესწავლა პანკრეასის კიბოს უჯრედებსა და ქსოვილებში. აღნიშნულ კვლევაში გამოვიყენეთ, პანკრეასის კიბოს უჯრედების სხვადასხვა ხაზი. უფრო დეტალური, ფუნქციური კვლევებისთვის შერჩეული იქნა ერთ-ერთი უჯრედული ხაზი, Panc1. ამავე კვლევისთვის გამოვიყენეთ ადამიანის პანკრეასის სადინროვანი ადენოკარცინომის 15 და ნორმალური პანკრეასის 5 ქსოვილი. ექსპრესიულმა და ფუნქციურმა ანალიზებმა აჩვენა, TXR1-ის და MACF1-ის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი მატება ადამიანის პანკრეასის სადინროვანი ადენოკარცინომის უჯრედებსა და ქსოვილებში. დადგინდა, რომ TXR1 და MACF1 მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებენ პანკრეასის კიბოს პათოგენეზში და ჩართულები არიან ისეთ პროცესებში როგორცაა, ციტოჩონჩხის ტრანსფორმაცია, უჯრედების მიგრაცია და პროლიფერაცია. ჩვენი კვლევის შედეგები აჩენს ახალი ფაქტორების გამოვლენის პერსპექტივას, რომლებიც სამომავლოდ შესაძლებელია გამოყენებული იქნას თერაპიულ სამიზნედ კლინიკურ ონკოლოგიაში.

საკვანძო სიტყვები: პანკრეასის კიბო, MACF1, TXR1, ციტოჩონჩხი, აქტინი.