

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

სადოქტორო პროგრამა „ბიოლოგია“  
გენეტიკა

თამარ სიგუა

თემა: ღვიძლის კიბო

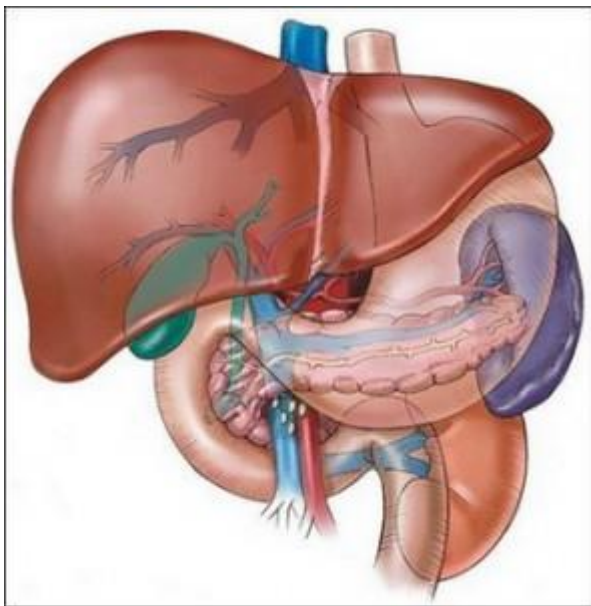
დოქტორანტის მეორე სემინარი

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:  
პროფესორი თეიმურაზ ლეჟავა  
ასოც.პროფესორი თინათინ ჯოხაძე

2018

ღვიძლი მომწელებელი სისტემის უდიდესი ჯირკვალა. ზრდასრულ ადამიანში ღვიძლის მასა საშ. 1500გ-ია. ნამგლისებრი იოგით ღვიძლის დიაფრაგმული ზედაპირი მარჯვენა და მარცხენა წილებად იყოფა.

ღვიძლის ქვედა, ვისცერალურ ზედაპირზე მარჯვენა და მარცხენა საგიტალური ღარებია მონიშნული. მარჯვენა ღარის წინა ნაწილში ნაღვლის ბუშტი მდებარეობს. აღნიშნულ ღარებს შორის ფრონტალური ღარია, სადაც შედის მსხვილი სისხლძარღვები და ნერვები, ხოლო გამოდის ნაღვლის საერთო სადინარი და ლიმფური ძარღვები. ღვიძლის ამ უბანს ღვიძლის კარი - PORTA HEPATIS ეწოდება.



ღვიძლში კიბო შესაძლებელია განვითარდეს ღვიძლის ციროზის ფონზე ან მის გარეშე. კლინიკური სიმპტომები ამასთან დაკავშირებით განსხვავებულია. თუკი ღვიძლის ციროზის ნიშნების ფონზე აღინიშნება საერთო მდგომარეობის მკვეთრი გაუარესება, წონაში სწრაფი დაკლება, ტკივილი მარჯვენა ფერდქვეშა არეში, ვლინდება ღვიძლის ფუნქციების დარღვევის ლაბორატორიული ნიშნების ზრდა, ასციტი, ასევე იცვლება კეროვანი წარმონაქმნების ზომები ულტრაბგერითი ტომოგრაფიის მონაცემების მიხედვით, სავარაუდოა ღვიძლის კიბო არსებობა. სხვა შემთხვევებში, ნორმალური ზოგადი მდგომარეობის ფონზე, ვლინდება ღვიძლის გადიდება პალპაციისას, ხოლო ულტრაბგერით და კომპიუტერულ ტომოგრამებზე კი – დიდი ზომის სიმსივნე მცირე წარმონაქმნებით ან მათ გარეშე (კვანძოვანი ფორმა). ზოგჯერ დიდი კვანძი არ ვლინდება (დიფუზური ფორმა). დაავადების პროგრესირების დროს შესაძლებელია გამოვლინდეს მუცელშიგა სისხლჩაქცევა, სიყვითლე, ასციტი, სხვა სიმპტომები. კიბოს დიაგნოზის დადგენა ხდება სიმსივნის ბიოფსიით. დიდი მნიშვნელობა აქვს სისხლში ფეტოპროტეინის განსაზღვრას, რომლის დონე ჰეპატოცელულარული კიბოს დროს ავადმყოფთა 70-

90%-ში მაღალია. დაავადების გავრცელების ხარისხს ადგენენ აგრეთვე ანგიოგრაფიის დროს. დიფერენციალური დიაგნოზი ტარდება მეტასტაზურ კიბოსთან.

ღვიძლის კიბო მეტასტაზები ვითარდება ორგანოს საზღვრებში, იშვიათად (30-50%) პერიპორტალურ ლიმფურ კვანძებში, ფილტვებში, ძვლებში.

#### **დაავადების განვითარების რისკ-ფაქტორები:**

- სქესი - მამაკაცები 3-4-ჯერ მეტად ავადობენ
- ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტები (B,C)
- ნებისმიერი ეტიოლოგიის ღვიძლის ციროზი (ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია, ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტები, ნალველგამომტანი გზების დაავადებები, ქიმიური თუ მედიკამენტური მოწამვლა, გულის უკმარისობა).
- ჰემოქრომატოზი
- ანდროგენული ჰორმონები
- თამბაქოს წევა
- აფლოტოქსინებთან ან დარიშხანთან ხშირი კონტაქტი
- საკვების ხარისხი

სიმსივნის ტიპები პათოლოგიური უჯრედების სტრუქტურების მიხედვით

- ჰეპატოცელულარული.
- ქოლანგიოცელულარული.
- ჰემატოქოლანგიოცელულარული - კარცინოსარკომა, ჰეპატობლასტომა.
- მეზოდერმალური - ლიმფოსარკომა, ანგიოსარკომა, მეზენქიმომა.
- არადიფერენცირებული.

#### **კლასიფიკაცია**

**I სტადია-** ერთეული სიმსივნური წარმონაქმნები არ არიან სისხლძარღვოვან სისტემაში გადასულები. მეზობელი ორგანოების ფუნქციები არ ირღვევა. დიაგნოსტირება რთულია.

**II სტადია** - სიმსივნე სწრაფად იზრდება ზომებში და იცვლის ფორმას, სისხლძარღვებზე გადადის მეტასტაზირება.

**III სტადია** -ავთვისებიანობის მიხედვით განარჩევენ ფორმებს

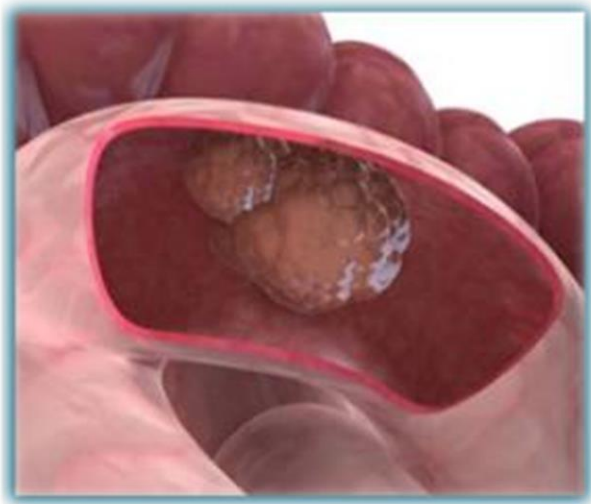
A – სიმსივნე აზიანებს მსხვილ სისხლძარღვებს.

B- ირღვევა ორგანოს მთლიანობა.

C- კიბო გადადის სხვა ორგანოებზე.

**IV სტადია** -ორგანო უფუნქციოა და წარმოადგენს „სიმსივნური უჯრედების წყაროს“

ღვიძლის კიბოს მეტასტაზები ყველაზე ხშირად ღვიძლშივე (შიდაორგანული მეტასტაზები) და კარის ვენის ლიმფურ კვანძებში ვითარდება, შემდგომ კი ვრცელდება ფილტვებში, პლევრაში, თირკმელებში, კუჭქვეშა ჯირკვალსა და ძვლებში.



## კლინიკა

### ზოგადი და ადგილობრივი სიმპტომები.

ადვილად დაღლა, პროგრესირებადი საერთო სისუსტე, ანორექსია. ზოგიერთ ავადმყოფს აღენიშნება ღებინება, ცხელება, ტაქიკარდია, ანემია. ზეწოლის და სიმძიმის შეგრძნება, ტკივილები მარჯვენა ფერდქვეშა და ეპიგასტრიუმის მიდამოში, ღვიძლის გადიდება.

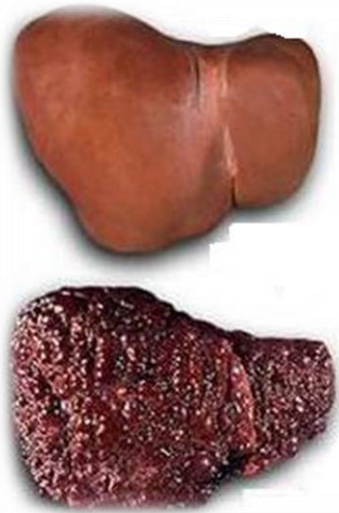
მოგვიანებით სტადიებში ვლინდება სიყვითლე და ასციტი. სიმსივნის კვანძოვანი ზრდის დროს პალპაციით ისინჯება ღვიძლის მაგარი და ხორკლიანი კიდე; დიფუზური ზრდის ან სიმსივნის სიღრმეში განლაგების შემთხვევაში შესაძლოა აღინიშნებოდეს მხოლოდ ღვიძლის გადიდება, გამკვრივება.

ადენომები შესაძლებელია განვითარდნენ ღვიძლის უჯრედებიდან (ჰეპატომა ანუ ჰეპატოცელულარული ადენომა) და სანაღვლე სადინრებიდან (ქოლანგიომა ანუ ქოლანგიოცელულარული ადენომა).

ჰეპატომა უპირატესად გვხვდება ბაშვებში, მათ შესაძლოა მიაღწიონ დიდ ზომებს.

ქოლანგიომები გვხვდებიან შედარებით იშვიათად და წარმოდგენილნი არიან ორი მაკროსკოპული ფორმით – სოლიდური (მკვრივი) და კისტოზური.

ადენომები აღწევენ საკმაოდ დიდ ზომებს.



**მკურნალობა ოპერაციულია** – ორგანოს რეზექცია. არაოპერაბელური სიმსივნეების შემთხვევაში გამოიყენება პალიატიური ჩარევა: სიმსივნის კრიოდესტრუქცია ან ქიმიოპრეპარატების სისტემატური შეყვანა. პროგნოზი შემთხვევათა უმეტესობაში არაკეთილსაიმედოა.

დაავადების მკურნალობის ყველაზე ეფექტური მეთოდი, როგორც აღვნიშნეთ, არის ქირურგიული. მაგრამ გამოიყენება იმ შემთხვევაში, თუ სიმსივნე მცირე ზომისაა და იზოლირებულია. ეს შეიძლება განისაზღვროს მხოლოდ მუცლის ღრუს გახსნისას. მაგრამ ოპერაციის შემდგომ პაციენტი მხოლოდ სამიდან ხუთ წლამდე იცოცხლებს. დაავადების გვიან ეტაპებზე გამოიყენება მხოლოდ სიმპტომური მკურნალობა. ამ შემთხვევაში ქიმიოთერაპია არაეფექტურია. ღვიძლის კიბოს დიაგნოზით დაავადებული ადამიანებს მკაცრი მონიტორინგი სჭირდებათ. ღვიძლის კიბოს დიაგნოზით, სიცოცხლის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია დაავადების სტადიაზე.

### **ღვიძლის კიბოს გენეტიკა და ეპიგენეტიკა**

მოზრდილებში პირველადი ღვიძლის კიბოს უდიდეს ნაწილს წარმოადგენს ჰეპატოცელულარული კარცინომა (ჰცკ) (80%-ზე მეტს) ხოლო ბავშვებში - ჰეპატობლასტომა. ჰცკ-ს ეტიოლოგია კარგად არის ცნობილი. ქრონიკული ინფიცირება B (HBV) და C (HCV) ჰეპატიტის ვირუსებით, აგრეთვე ალკოჰოლის ჭარბი რაოდენობით მიღება, არის უმთავრესი ფაქტორები, რომელიც იწვევს ჰცკ-ს. ეს მომაკვდინებელი კიბო აავადებს მსოფლიოში დაახლოებით 500000 ადამიანს ყოველწლიურად. ფიქსირდება დაახლოებით ამდენივე გარდაცვალების შემთხვევა, ვინაიდან ამ სიმსივნის განკურნება არ არის ადვილი. ყველაზე ეფექტური მკურნალობა

ჰცკ-ს შემთხვევაში არის ღვიძლის ტრანსპლანტაცია, იმ შემთხვევაში თუ სიმსივნე საკმარისად ადრე გამოვლინდა. იგი არის საკმაოდ რეზისტენტული ჩვეულებრივი ქიმიო და რადიოთერაპიის მიმართ. ერთადერთი კლინიკურად რელევანტური წამალი არის კინაზას იჰიბიტორი, სორაფენიბი, რომელსაც აქვს პაციენტის გადარჩენის მოკრძალებული ეფექტი.

ჰცკ-ს გენეტიკურმა და ეპიგენეტიკურმა კვლევებმა შესაძლოა წვლილი შეიტანოს მისი მექანიზმების უკეთ გაგებაში და შემოგვთავაზოს ახალი მიდგომები ადრეული დიაგნოსტიკებისა და თერაპიისათვის. ჰცკ-ს მთლიანი გენომის ანალიზის შესახებ ახალი ლიტერატურა მიუთითებს მრავალი მუტანტური გენის არსებობაზე უკვე კარგად ნაცნობ გენებთან ერთად, როგორებიცაა TP53, CTNNB1, AXIN1 და CDKN2A, მაგრამ მათი სიხშირე არის ძალზე დაბალი. CTNNB1-ის მუტაციის გარდა, სხვა სხვა მუტაციების უმეტესობა განაპირობებს ფუნქციის დაკარგვას. ამრიგად, ჰცკ-სთან დაკავშირებული მუტაციები შეუძლებელია ადრევე გახდეს თერაპიის სამიზნე.

ეპიგენეტიკური დარღვევები, რომლებიც, როგორც ჩანს, საკმაოდ ხშირია, შეიძლება გახდეს ახალი სამიზნე. დნმ-ს ზოგადი ჰიპომეთილირება, პრომოტორის მეთილირება, არამაკოდირებელი რნმ-ს დარღვეული ექსპრესია და სხვა ეპიგენეტიკის რეგულატორი გენების, როგორიცაა EZH2, არარეგულირებული ექსპრესია, არის ყველაზე კარგად ცნობილი ეპიგენეტიკური დარღვევა. მომავალში ამ მიმართულებით კვლევების გაგრძელებამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს ახალი ბიომარკერებისა და თერაპიული სამიზნეების იდენტიფიცირებას ჰცკ-ს დროს.

### **ქრომოსომული აბერაციები და B ჰეპატიტის ვირუსის ინტეგრაცია მასპინძელ გენომში**

ქრომოსომული აბერაციები, როგორიცაა დელეციები და დუბლიკაციები, ხშირია ჰცკ-ს დროს. ადრეულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ჰცკ-ს დროს ადგილი აქვს მრავალრიცხოვან ქრომოსომულ დარღვევებს, უფრო ხშირად დელეციებს, გაზრდილ ქრომოსომულ არასტაბილურობას, რაც უკავშირდება ამ სიმსივნის გამოწვევას HBV ინფექციით. ძირითადი დარღვევები მოიცავს დუბლიკაციებს 1q, 8q და 17q ქრომოსომებში და 4q დელეციას. მთელი გენომის ანალიზის ტექნიკით მიღებულმა ბოლო დროის მონაცემებმა უჩვენა, რომ ჰცკ-ს დროს 1q, 5, 6p, 7, 8q, 17q და 20 ქრომოსომები განიცდენ დუბლიკაციებს (გაორმაგებებს), მაშინ როცა ადგილი აქვს 1p, 4p, 6q, 8p, 13q, 16, 17p, 21 ქრომოსომათა დელეციებს (დაკარგვებს).

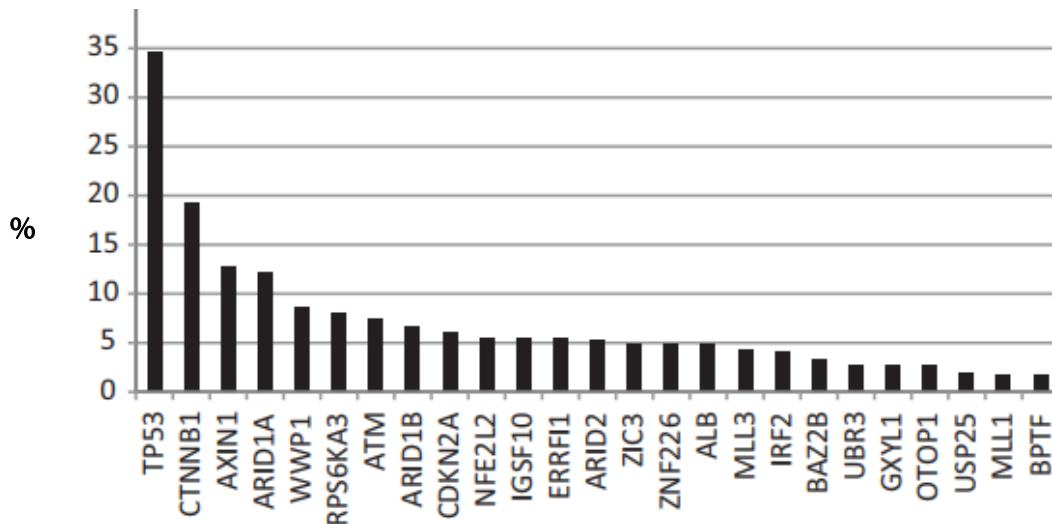
დამატებით, იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ HBV-დაკავშირებული ჰცკ, HBV-ს დნმ ხშირად ერთვება მასპინძლის გენომში. ამ ინტეგრაციას შესაძლებელია ჰგონდეს ცის-და ტრანს- ეფექტი. ვირუსული დნმ-ს ინტეგრაციას გენში ან გენის ახლოს შესაძლებელია დააზიანოს გენის ექსპრესია. დამატებით, ჩართულმა ვირუსულმა დნმ-მა შესაძლოა აკოდიროს თავისი (ე.წ. ველური ტიპის) ცილები ან შეკვეცილი

ვირუსული ცილები, რომელიც ზემოქმედებას მოახდენს მასპინძლის გენომზე გენის ექსპრესიის დისრეგულაციის, ან „მასპინძელ“ ცილებზე ზემოქმედების გზით. ბოლო დროის მთელი გენომის კვლევებმა აჩვენა, რომ ვირუსული ინტეგრაცია დაკავშირებულია HBV-ს გენომში გაწყვეტის წერტილთან, რომელიც უპირატესად ლოკალიზებულია HBX გენის ქვედა რეგიონში. აღმოჩენილი იქნა HBV გენომის ინტეგრაცია TERT (ტელომერაზას უკუტრანსკრიპტაზა) გენის შუა ან ზედა ნაწილში, HBV-ასოცირებული ჰცკ-ს 4 შემთხვევაში. ამასთანავე, HBV ინტეგრაციის საიტები ამავე ან სხვა ტიპის სიმსივნის შემთხვევაში არ ავლენს სპეციფიკურ ხასიათს, რაც მიუთითებს, რომ ვირუსს არ აქვს რაიმე სპეციფიკური სამიზნე თანმიმდევრობა. ამის საფუძველზე, შესაძლებელია HBV გენომის ინტეგრაციამ მასპინძელ გენომში გამოიწვიოს მრავალრიცხოვანი და მრავალგვარი ქრომოსომული არასტაბილურობა. ამ დარღვევებიდან ზოგიერთი შესაძლოა შეეხოს ისეთ მნიშვნელოვან გენს, როგორცაა TERT, რომელმაც თავის მხრივ, ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას შეუსაბამო გენების ინაქტივაციის ან აქტივაციის გზით. ამასთანავე, ჰცკ-ს დროს, ვირუსული ენჰანსერის თანამიმდევრობის ინტეგრაციამ მნიშვნელოვანი გენის სიახლოვეს, შესაძლოა გამოიწვიოს გენის ექსპრესიის დარღვევა.

## **გენტა მუტაციები**

TP53 გენი, როგორც პირველი მუტირებული გენი ჰცკ-ს დროს, აღწერილი იყო 20 წელზე მეტი ხნის წინ და სულ ახლო წარსულამდე, ცნობილი იყო მხოლოდ 4 გენი, რომელიც იწვევს ღვიძლის კიბოს შემთხვევაში ყველაზე ხშირ დარღვევებს. TP53, CTNNB1 და AXIN1 გენები ჩვეულებრივ განიცდიან წერტილოვან მუტაციებსა და მცირე დელეციებს, ხოლო CDKN2A განიცდის ჰომოზიგოტურ დელეციას და ეპიგენეტიკურ „გაჩუმებას“.

ბოლო წლებში, ტექნიკის განვითარების გამო შესაძლებელი გახდა მუტაციების მთელი სპექტრის ვიზუალიზაცია, რომელსაც ადგილი აქვს ჰცკ-ს დროს.



სურ.1 ჰეპატოცელულარული კიბოს გამომწვევი ყველაზე ხშირი გენური მუტაციები

როგორც სურ.1-დან ჩანს, TP53 და CTNNB1 გენები ყველაზე ხშირად განიცდიან მუტაციებს. მეორე ჯგუფი (AXIN1 და ARID1A) გენებისა წარმოადგენს ნაკლებად ხშირად მუტირებულ გენებს მაგრამ აღწერილია ჰეპ-ს შემთხვევათა 10%-ზე მეტში. მესამე ჯგუფი არის უფრო დიდი და მოიცავს 22 გენს, რომელთა მუტაციაც ხდება ჰეპ-ს შემთხვევათა 10%-ზე ნაკლებში.

| Genes          | % mutation rates | Protein function                     | Known/expected outcome |
|----------------|------------------|--------------------------------------|------------------------|
| <i>TP53</i>    | 35               | DNA damage response, other           | Loss-of-function       |
| <i>CTNNB1</i>  | 19               | Positive regulator of Wnt signalling | Gain-of-function       |
| <i>AXIN1</i>   | 13               | Negative regulator of Wnt signalling | Loss-of-function       |
| <i>ARID1A</i>  | 12               | Chromatin remodelling                | Loss-of-function       |
| <i>WWP1</i>    | 9                | E3 ubiquitin ligase                  | Loss-of-function?      |
| <i>RPS6KA3</i> | 8                | Ribosomal protein S6 kinase          | ?                      |
| <i>ATM</i>     | 8                | DNA damage response                  | Loss-of-function?      |
| <i>ARID1B</i>  | 7                | Chromatin remodelling                | Loss-of-function?      |
| <i>CDKN2A</i>  | 6                | Positive regulator of senescence     | Loss-of-function       |
| <i>NFE2L2</i>  | 5                | Redox homeostasis?                   | ?                      |
| <i>IGSF10</i>  | 5                | ?                                    | Loss-of-function       |
| <i>ERRF1</i>   | 5                | EGFR/ERB2 kinase inhibitor           | Loss-of-function       |
| <i>ARID2</i>   | 5                | Chromatin remodelling                | Loss-of-function?      |

სურ.2 ყველაზე ხშირი გენური მუტაციები ჰეპატოცელულარული კიბოს დროს, რომლებიც იწვევენ ფუნქციის დაკარგვას.



მთლიანი გენომის სექვენირება საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს განმეორებითი სომატური მუტაციები, რომლებიც დაკავშირებულია ქრომატინის რეგულაციასთან, როგორებიცაა მუტაციები ARID1A, ARID1B, ARID2, MLL, MLL3, BAZ2B, BRD8, BPTF, BRE და HIST1H4B გენებში. სიმსივნის 27 შემთხვევიდან 14-ში (52%) ადგილი ჰქონდა სომატურ წერტილოვან მუტაციას, ან დარღვევას ქრომატინის რეგულატორ ერთ რომელიმე გენში.

როგორც სურ.2-ზეა ნაჩვენები, ყველაზე ხშირი მუტაციები, რომლებსაც ადგილი აქვს ჰცკ-ს დროს, გარდა CTNNB1 გენის მუტაციისა, იწვევენ ფუნქციის დაკარგვას. საინტერესოა იმის გარკვევა, თუ რატომაა უფრო ხშირად დაკავშირებული ჰცკ-ს განვითარებასთან მნიშვნელოვანი გენების ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები, ვიდრე ფუნქციის გაძლიერებისა. ამ ტიპის მუტაციები არ იძლევა თერაპიული ჩარევის დიდ საშუალებას. სიმსივნური უჯრედები შესაძლოა ადვილად გახდნენ სამიზნე იმ გენების ბლოკირების გზით, რომლებიც დარღვეულად, ზედმეტად აქტიურია ამ უჯრედებში. იმ შემთხვევაში, როდესაც ადგილი აქვს გენის აქტივობის დაკარგვას, რთულად მიიღწევა თერაპიული ჩარევები. ამდენად, ფართო გენომური ანალიზი ძალზედ გამოსადეგია ჰცკ-ს დროს მუტირებული დიდი რაოდენობით გენების დადგენისათვის.

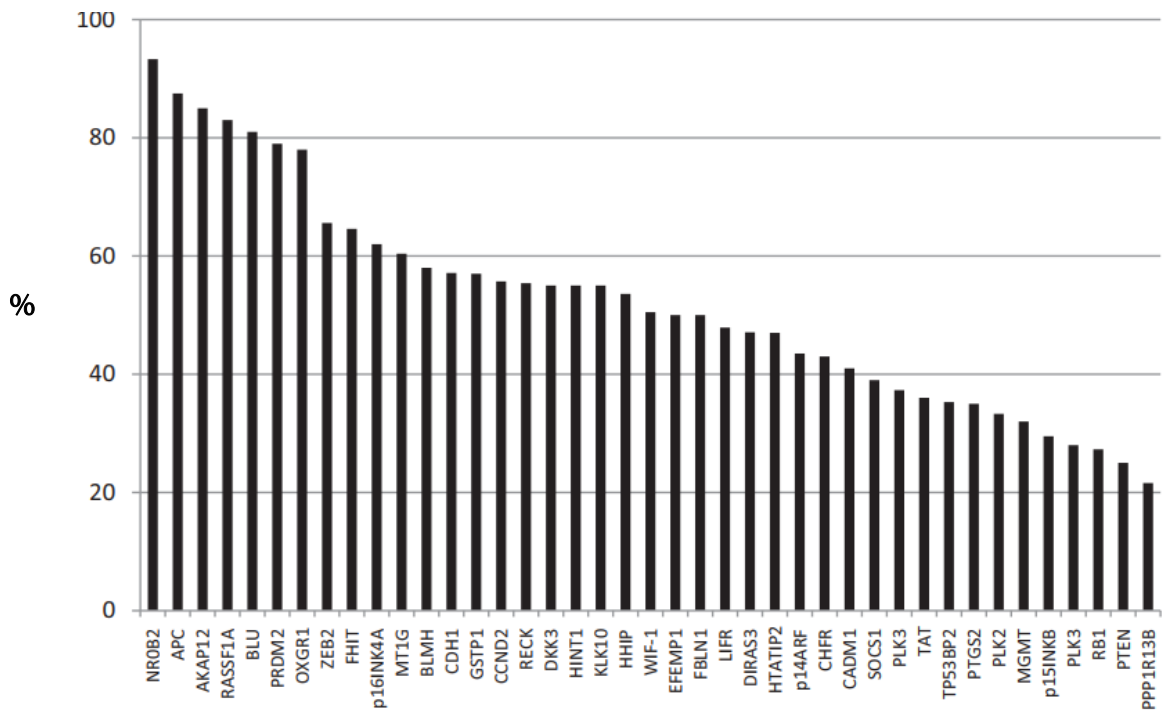
### **ეპიგენეტიკური რეგულაციის დარღვევა**

გენის ექსპრესიის ეპიგენეტიკური რეგულაცია მოიცავს დნმ-ს მეთილირებას, ჰისტონების პოსტ-ტრანსლაციურ მოდიფიკაციას, ქრომატინისა და არამაკოდირებელი რნმ-ს ცვლილებას, რომლებიც ხშირად დარღვეულია სიმსივნურ უჯრედებში. ეპიგენეტიკური რეგულაციის დარღვევის როლი ჰცკ-ს დროს სულ უფრო და უფრო ცნობილი ხდება. ამასთანავე, დნმ-ს მეთილირების ცვლილება, მიკრო რნმ-ს ექსპრესია, მუტაციები, რომლებიც აზიანებს ეპიგენეტიკური რეგულაციის გენებს, სულ ახლახანს არის აღმოჩენილი ჰცკ-ს შემთხვევებში.

ჰცკ-ს დროს, გენების დიდ ნაწილში ადგილი აქვს გლობალურ ჰიპომეთილირებას, ისევე როგორც პრომოტორის ჰიპერმეთილირებას. პრომოტორის ჰიპერმეთილირება, უმეტესწილად, განაპირობებს სიმსივნის სუპრესორებისა და ანტიპროლიფერაციური გენების დაზიანებას, რაც იწვევს გენის ექსპრესიის რეგულაციის დაქვეითებას. აგრეთვე აღმოჩენილია დარღვევები მიკრო რნმ-ს ექსპრესიაში, რომელთა უმეტესობაც დაკავშირებულია ჰცკ-ს უჯრედებში მეტაბოლურ ან ფენოტიპურ ცვლილებებთან.

ჰეპატოცელულარული გადაგვარების პროცესში ჩართულია მრავალი გენი, რომლებიც აკოდირებენ ეპიგენეტიკური რეგულაციის ცილებს. EZH2 (KMT6) გენი აკოდირებს კატალიზურ კომპონენს, რომელიც მონაწილეობს ტრანსკრიფციის დათრგუნვის კასკადში. ჰცკ-ს დროს ადგილი აქვს EZH2-ის ექსპრესიის ზრდას, რაც ხშირად დაკავშირებულია ჰცკ-ს პროგრესირებასთან და აგრესიულ ბუნებასთან. EZH2 ცილა

გარკვეული კასკადის გავლით იწვევს  $\beta$ კ-ს უჯრედების პროლიფერაციის ზრდას. EZH2 ასევე მოქმედებს წინარემეტასტაზურ მდგომარეობაზე, მრავალი სიმსივნის სუბრესორი მიკრო-რნმ-ების ეპიგენეტიკური „გაჩუმების“ გზით.



სურ.3 პრომოტორის მეთილირების სიხშირე ჰეპატოცელულარული კარცინომის დროს.

ჰისტონ დეაცეტილაზების (HDACs) ექსპრესია სხვადასხვა სიმსივნეების შემთხვევაში დარღვეულია, და ასევე ზოგიერთ მათგანი დარღვეულია  $\beta$ კ-ს შემთხვევაშიც.  $\beta$ კ-ს დროს ადგილი აქვს HDACs-1, -2 და -3 -ის მომატებულ ექსპრესიას.

არასიმსივნურ ღვიძლის ნიმუშებთან შედარებით,  $\beta$ კ-ს შემთხვევაში ასევე მომატებული ექსპრესია აღინიშნება დნმ-ს მეთილირების ფერმენტებისა - DNMT1, DNMT3A და DNMT3B. დაბოლოს,  $\beta$ კ-ს ქსოვილებში მნიშვნელოვნად მომატებული აღმონდა CENPA გენის ექსპრესია, და გამოვლინდა დადებითი კორელაცია CENPA გენის ექსპრესიასა და HBx COOH მუტაციას შორის. მუტანტური HBx ზრდის CENPA მ-რნმ-ს ექსპრესიას.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1118–27.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264–1273.e1.
- El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752–63.
- Forner A, LlovetJM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245–55.
- Buendia MA. Genetic alterations in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: common and distinctive aspects. *Medical and Pediatric Oncology* 2002;39:530–5.
- Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, Ladeiro Y, Pelletier L, Maad IB, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nature Genetics* 2012;44:694–8.
- Brechot C, Gozuacik D, Murakami Y, Paterlini-Brechot P. Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Seminars in Cell Biology* 2000;10:211–31.
- Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, et al. Wholegenome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nature Genetics* 2012;44:760–4.
- Ozturk M, Arslan-Ergul A, Bagislar S, Senturk S, Yuzugullu H. Senescence and immortality in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* 2009;286:103–13.
- Huang J, Deng Q, Wang Q, Li KY, Dai JH, Li N, et al. Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Nature Genetics* 2012;44:1117–21.
- Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics. *Current Opinion in Genetics and Development* 2012;22:50–5.
- Rodriguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature Medicine* 2011;17:330–9.
- Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* 2012 [Epub ahead of print].
- Sceusi EL, Loose DS, Wray CJ. Clinical implications of DNA methylation in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2011;13:369–76.
- Burchard J, Zhang C, Liu AM, Poon RT, Lee NP, Wong KF, et al. microRNA-122 as a regulator of mitochondrial metabolic gene network in hepatocellular carcinoma. *Molecular Systems Biology* 2010;6:402.
- Lachenmayer A, Alsinet C, Savic R, Cabellos L, Toffanin S, Hoshida Y, et al. Wntpathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib. *Clinical Cancer Research* 2012;18:4997–5007.