

Neurobiológia nádorových chorôb – význam inervácie nádorového tkaniva

Neurobiology of cancer – the role of cancer tissue innervation

Mravec B.^{1,2}, Blaško F.^{1,2}

¹ Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

² Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej endokrinológie, SAV, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Experimentálne a klinické štúdie preukázali, že v procesoch karcinogenézy, proliferácie nádorových buniek a tvorby metastáz zohráva významnú úlohu aj nervový systém. Tieto štúdie, zamerané na neurobiologické aspekty nádorových chorôb, objasňujú mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých nervový systém ovplyvňuje makroprostredie i mikroprostredie nádorov. Modulačný vplyv nervového systému na mikroprostredie nádoru sprostredkujúajú vo významnej miere nervy, ktoré inervujú nádorové tkanivo. Inervácia nádorového tkaniva je už v súčasnosti akceptovaný fakt, pričom viacerí autori ju považujú za ďalšiu základnú charakteristiku nádorových chorôb. **Cieľ:** Zámerom tohto prehľadového článku je priblížiť súčasný pohľad na úlohu inervácie nádorového tkaniva, ako aj z toho vyplývajúce terapeutické konsekvencie. **Záver:** Na základe súčasných poznatkov je možné konštatovať, že inervácia nádorového tkaniva predstavuje jeden z významných faktorov etiopatogenézy nádorových chorôb a potenciálny cieľ nových terapeutických intervencií u onkologických pacientov.

Kľúčové slová

inervácia – neurobiológia nádorov – sympatikové nervy – parasympatikové nervy – senzitivné nervy

Summary

Background: Experimental and clinical studies have shown that the nervous system also plays an important role in the processes of carcinogenesis, cancer cell proliferation, and metastasis. These studies, focused on the neurobiological aspects of cancer, elucidate the mechanisms and pathways by which the nervous system affects tumor macro- and microenvironment. The modulatory effect of the nervous system on the tumor microenvironment is significantly mediated by nerves that innervate cancer tissue. The innervation of cancer tissue is already an accepted fact, and several authors consider it to be another hallmark of cancer. **Purpose:** The aim of this review article is to present a recent data about the role of innervation of cancer tissue, as well as to describe therapeutic consequences. **Conclusion:** Based on recent data, it can be concluded that the innervation of cancer tissue represents an important factor in the etiopathogenesis of cancer as well as a potential target for new therapeutic interventions in cancer patients.

Key words

cancer innervation – neurobiology of cancer – sympathetic nerves – parasympathetic nerves – sensory nerves

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Boris Mravec, PhD.

Fyziologický ústav, LF UK

Sasinkova 2

813 72 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 15. 7. 2021

Prijaté/Accepted: 15. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2022208

Úvod

Kombinovaný onkologický a neurovedný výskum, prebiehajúci hlavne v posledných dvoch desaťročiach, odhalil neurobiologické mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých mozog ovplyvňuje procesy spojené so vznikom a progresiou nádorových chorôb [1–3]. Výskum neurobiológie nádorových chorôb preukázal, že významnú dráhu, ktorá sprostredkúva priamy vplyv mozgu na mikroprostredie nádoru, predstavujú pe-

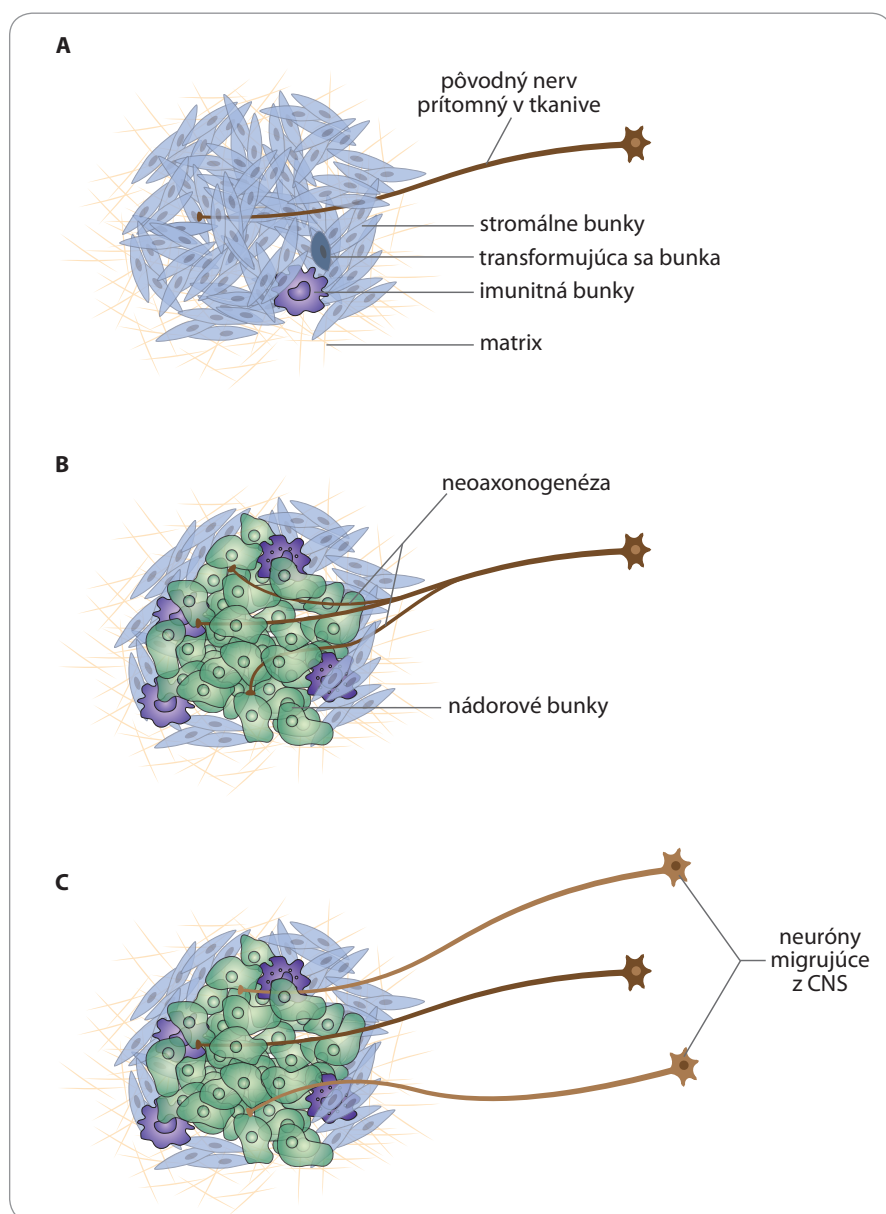
riferne nervy inervujúce nádorové tkanivo. Prítomnosť nervov v nádorovom tkanive je pritom objektom výskumu už viac ako 100 rokov. Avšak až moderné neurovedné metódy umožnili podrobnejšie skúmať úlohu týchto nervov pri nádorových chorobách. V súčasnosti je už zrejmé, že nervy prítomné v tkanive nádoru nie sú iba pasívnou zložkou, ale že sa naopak významnou mierou podieľajú na modulácii jeho rastu [1,4,5]. Neurotransmitery a neuromodulátory uvoľňo-

vané zo sympatikových, parasympatikových a senzitívnych nervových zakončení totiž ovplyvňujú aktivitu nádorových, ako aj nenádorových buniek v mikroprostredí nádoru, čím ovplyvňujú proliferáciu i migráciu nádorových buniek, a tým aj tvorbu metastáz [4–7]. Sympatikové, parasympatikové a senzitívne nervové vlákna môžu pôsobiť na nádorové tkanivo stimulačne alebo inhibične. Kým v prípade sympatikových nervových vlákien bol vo väčšine štúdií preukázaný stimulačný vplyv na vznik, progresiu a tvorbu metastáz pri viacerých typoch nádorov, úloha parasympatikových a senzitívnych nervových vlákien ostáva zatiaľ nejednoznačná [4,7–9]. Viaceré experimentálne a klinické štúdie totiž v prípade vplyvu parasympatikových a senzitívnych vlákien preukázali protichodné výsledky [6–11]. Okrem vplyvu nervov na rast nádoru zohráva inervácia tkanív významnú úlohu aj pri karcinogéze. V rámci tohto prehľadového článku sa zameriame najmä na úlohu nervov pri progresii nádorov a tvorbe metastáz.

Na základe súčasných poznatkov sa inervácia nádorového tkaniva začína akceptovať ako ďalšia základná charakteristika nádorových chorôb. Z klinického hľadiska je významný fakt, že postupy zamerané na obmedzenie pôsobenia nervov na nádorové tkanivo vedú k obmedzeniu progresie nádorovej choroby. Nakoľko vplyv nervov na nádorové tkanivo je možné obmedziť aj už schválenými farmakami, je možné očakávať využitie poznatkov neurobiológie nádorových chorôb v konvenčnej onkologickej liečbe už v nasledujúcich rokoch [4,11,12].

Pôvod inervácie nádorového tkaniva

Na základe dostupných údajov je zrejmé, že nervy, ktoré inervujú nádorové tkanivo môžu pochádzať z viacerých zdrojov: a) nervy, ktoré sú prítomné v tkanive už pred transformáciou jeho normálnych buniek na bunky nádorové; b) nové axóny nervov vrastajúce do nádorového tkaniva z nervov lokalizovaných okolo nádorového tkaniva; c) nové neuróny migrujúce zo vzdialenej časti centrálného alebo periférneho nervového systému do nádorového tkaniva alebo do



Obr. 1. Schematické znázornenie zdrojov inervácie nádorového tkaniva.

Inerváciu nádorového tkaniva môžu zabezpečovať: A) nervy, ktoré sa nachádzali v tkanive už pred tým, ako došlo k vzniku nádoru; B) novovznikajúce výbežky axónov, pochádzajúce z nervov nachádzajúcich sa v nádorovom tkanive alebo v jeho okolí; C) axóny neurónov, ktorých telá migrovali z centrálného nervového systému do blízkosti nádorového tkaniva.

jeho blízkosti (obr. 1) [13]. Okrem toho môže dôjsť k fenotypovej transformácii neurónov, ktoré už inervovali pôvodné tkanivo na taký typ neurónov, ktorý pôsobí na nádorový rast stimulačne [14].

Publikované údaje naznačujú, že nádor manipuluje s nervovým systémom prostredníctvom indukcie vstania nových sympatikových nervov do nádorového tkaniva a transdiferenciácie senzorických neurónov na adrenergné, čím sa zvyšuje uvoľňovanie noradrenalinu v tkanive nádoru, ktorý na toto tkanivo pôsobí stimulačne, a zároveň aj stimuluje tvorbu metastáz [14–17]. Okrem sympatikových [18] a parasympatikových nervov [19] zohrávajú pri nádorovom raste významnú úlohu aj senzitivné nervy [11,20], hoci ich význam pri vzniku a progresii nádorovej choroby bol popísaný menej podrobne.

Zaujímavým je tiež pozorovanie, že samotné nádorové bunky sa môžu morfológicky meniť, pričom vytvárajú výbežky podobné neuritom. Tieto výbežky sa môžu podieľať na vytváraní synáps medzi neurónmi a takto fenotypovo zmenenými nádorovými bunkami, čím sa zvyšuje stimulačný účinok nervov na rast nádoru [21].

Indukcia nádorovej inervácie

Ako už bolo spomenuté, sympatikové, parasympatikové a senzitivné nervové vlákna vrastajú do nádorových tkanív a zabezpečujú ich inerváciu. V týchto procesoch zohrávajú kľúčovú úlohu samotné nádorové bunky, nakoľko prostredníctvom syntézy a sekrécie neurotrofných faktorov, molekúl navigujúcich axóny, exozómov a ďalších molekúl prítomných v nádorovom mikroprostredí, indukujú vrastanie nových axónov do tkaniva nádoru. Tento proces sa označuje ako neoaogenéza a predstavuje novo identifikovanú charakteristiku nádorových chorôb.

Neurotrofné faktory (neurotrofiny) predstavujú rastové faktory nervového systému, podporujúce rast neuritov, prežívanie, migráciu a diferenciáciu nervových buniek. Svoje biologické účinky navodzujú pomocou dvoch typov membránových receptorov, a to spoločného neurotrofinového receptora p75 (p75^{NTR}) a neurotrofných tyrozínkinázových receptorov typu 1, 2 a 3 (TrkA, TrkB, TrkC).

Medzi najvýznamnejšie neurotrofiny z hľadiska indukcie nádorovej inervácie patria nervový rastový faktor (nerve growth factor – NGF) a mozgový neurotrofný faktor (brain derived neurotrophic factor – BDNF), čo dokladajú viaceré experimentálne nálezy. Tak napr., podanie NGF zvýšilo vrastanie axónov do nádorového tkaniva, pričom podanie protilátok blokujúcich účinky NGF denzitu nervov v nádore znížilo [22–24]. Taktiež bolo preukázané, že zvýšené uvoľňovanie noradrenalinu v tkanive nádoru zvýšilo inerváciu tohto nádoru, a to prostredníctvom indukcie tvorby BDNF nádorovými bunkami v dôsledku aktivácie týchto buniek noradrenalinom [15].

Molekuly navigujúce axóny, podobne ako neurotrofné faktory, prispievajú k indukcii nádorovej inervácie. Tieto molekuly niektoré axóny priťahujú, iné zase odpudzujú, čím korigujú smer rastu axónov v danom tkanive. Tak napr., v *in vitro* experimente sa pozorovalo, že bunky nádoru prostaty vykazujú po kultivácii s nervovým tkanivom zvýšenú génovú expresiu semaforínu 4F (S4F), čo viedlo k zvýšeniu množstva rastúcich neuritov a ich priemernej dĺžky [25]. Naopak kultivácia myšacích nádorových buniek kolorekta a myšacích melanómových buniek s neurónmi ganglií zadných koreňov miechy (dorsal root ganglion – DRG) viedla k aktivácii semaforínov 3. triedy a následnej výraznej inhibícii rastu axónov [16]. Okrem toho stimulácia bunkovej línie potkanieho feochromocytómu (PC12) pomocou exozómov obsahujúcich efrín-B1 viedla k stimulácii nádorovej inervácie. Efrín-B1 totiž môže aktivovať signálne dráhy mitogénom aktivovaných proteínkináz (MAPK) v nádorových bunkách zodpovedných za rast nervových vlákien [17].

Nádory môžu indukovať svoju inerváciu aj prostredníctvom sekrécie extracelulárnych endocytotických vezikul, tzv. exozómov. Exozómy zabezpečujú komunikáciu medzi tkanivami a orgánmi či už na krátke, alebo dlhé vzdialenosti, pričom obsahujú a transportujú množstvo látok, ako sú DNA, RNA, lipidy a proteíny, pričom tieto látky chránia aj pred vplyvom nízkeho pH nádorového mikroprostredia. Experimentálne bolo preukázané, že stimulácia PC12 bu-

niek pomocou exozómov získaných z nádorov hlavy a krku viedla k indukcii rastu neuritov. Následná inhibícia sekrécie exozómov pomocou genetického vyradenia malých guanozín-3-fosfatáz viedla k signifikantnému zníženiu množstva nervov v nádoroch a pomalšiemu rastu nádorov [17]. Podobne aj ďalšie experimenty preukázali stimulačný vplyv exozómov uvoľňovaných z buniek nádoru krčka maternice na rast neuritov PC12 buniek [26].

Na indukciu nádorovej inervácie sa môžu podieľať aj ďalšie molekuly prítomné v nádorovom mikroprostredí, ako sú faktor stimulujúci kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor – G-CSF) a faktor inhibujúci leukémiu (leukemia inhibitory factor – LIF). Tak napr., v prípade nádoru prostaty bolo preukázané, že podávanie G-CSF transgénnym myšiam exprimujúcim protoonkogén *c-Myc* viedlo k zvýšeniu množstva autonómnych nervov v nádore a následnej potenciácii rastu nádoru, ako aj zvýšenej tvorbe metastáz [27]. V ľudskom nádore pankreasu a myšacích modeloch nádoru pankreasu bola preukázaná zvýšená expresia LIF v tkanive nádoru, ktorá bola spojená s diferenciáciou, ako aj migráciou Schwannových buniek a indukciou rastu neuritov neurónov DRG. Navyše podanie protilátky blokujúcej LIF myšiam s nádorom pankreasu viedlo k zníženiu denzity nervov v nádore [28].

Sympatikové nervy a nádory

Sympatikoadrenálny systém, ktorý zahŕňa sympatikové nervy a dreň nadobličiek, je výraznejšie aktivovaný hlavne počas stresovej reakcie. V rámci neuroendokrinnnej stresovej reakcie dochádza k uvoľňovaniu noradrenalinu, prípadne jeho kotransmiteru neuropeptidu Y (NPY), zo zakončení sympatikových postgangliových vlákien, a tiež k sekrécii adrenalínu a v menšej miere aj noradrenalinu z drene nadobličky. Noradrenalin a adrenalín vykazujú stimulačný vplyv na proliferáciu nádorových buniek a tvorbu metastáz pri viacerých typoch nádorov. Tento účinok je dôsledkom ich väzby na β -adrenergické receptory prítomné na povrchu nádorových buniek [4,7].

Stimulačný vplyv sympatikoadrenálneho systému na progresiu nádoro-

vých chorôb dokladá celé spektrum experimentálnych a klinických štúdií. Napr. Sloan et al [29] zistili, že expozícia myši s nádorom prsníka chronickému stresu zvýšila množstvo a veľkosť metastáz v pľúcach a lymfatických uzlinách (LU) týchto zvierat. Pozorovaný účinok bol sprostredkovaný aktiváciou β -adrenergických receptorov, čo následne viedlo k zvýšenej infiltrácii mamárnych nádorov makrofágmi a tumor supresorovými bunkami odvodenými od myeloidnej línie (myeloid derived suppressor cells – MDSC), ako aj zvýšeniu génovej expresie transformujúceho rastového faktoru- β (transforming growth factor- β – TGF- β), vaskulárneho endotelového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), arginázy-1, faktoru stimulujúceho kolónie makrofágov (macrophage colony-stimulating factor – M-CSF), cyklooxygenázy 2 (COX-2), matrixovej metaloproteinázy-9 (MMP-9) a interferónu- β (IFN- β). Autori tiež preukázali, že zatiaľ čo podanie antagonistu β -adrenergických receptorov, propranololu, viedlo u stresovaných zvierat ku kompletnej inhibícii tvorby metastáz, bez vplyvu na rast primárneho nádoru, podanie agonistu β -adrenergických receptorov, izoproterenolu, nestresovaným zvieratám viedlo k stimulácii tvorby metastáz. Magni et al [30] zasa preukázali, že ľudské nádory prostaty exprimujú receptory typu Y1 a Y2, na ktoré sa viaže kotransmitter noradrenalinu, NPY, pričom tento pôsobí na proliferáciu nádorových buniek stimulačne. Rasiah et al [31] skúmali úlohu NPY a makrofágového inhibičného cytokínu 1 (MIC-1), ako biomarkerov intraepiteliálnej neoplázie prostaty (prostatic intraepithelial neoplasia – PIN) predchádzajúcej rozvoju invazívneho karcinómu prostaty, pričom v porovnaní s benigným epitelom zistili signifikantne väčšie zastúpenie NPY a MIC-1 v ľudských vzorkách PIN nízkeho ako aj vysokého stupňa a karcinómu prostaty. Okrem toho pozorovali, že nárast expresie NPY a MIC-1 bol sprevádzaný zvýšeným rizikom relapsu a horším klinickým priebehom nádorovej choroby [31]. Magnon et al [4] preukázali, že chemická sympatektómia (podaním neurotoxínu 6-hydroxydopamínu – 6-OHDA) u transgénnych myši exprimujúcich onkogén *c-Myc*, predisponovaných na vznik

nádorov prostaty, obmedzila vznik nádorov prostaty. Podobný účinok malo aj genetické vyradenie β 2- alebo β 3-adrenergických receptorov u týchto myši, pričom vyradenie obidvoch typov β -adrenergických receptorov viedlo k výraznému obmedzeniu vzniku nádoru a šíreniu nádorových buniek do LU a vzdialených orgánov. Okrem toho pozorovali vyšší počet sympatikových nervových vlákien v normálnom tkanive prostaty obklopujúcom nádor v porovnaní s tkanivom nádoru, pričom vyššia hustota sympatikových vlákien bola spojená s vyšším nádorovým proliferáčnym indexom [4]. Szpunar et al [32] preukázali na myšiacich modeloch nádoru prsníka iba málo početnú sympatkovú inerváciu, a to vo vonkajších oblastiach nádoru, pričom jednotlivé vlákna boli v blízkosti krvných ciev alebo boli v tesnom kontakte s nádorovými krvnými cievami. Zistili tiež, že zvýšená hmotnosť nádoru je sprevádzaná so signifikantne zníženou koncentráciou noradrenalinu a zvýšenou hmotnosťou sleziny. Vyradenie sympatikových nervov prostredníctvom neurotoxínu 6-OHDA viedlo k poklesu hladín noradrenalinu v nádoroch i slezine, a tiež ich hmotnosti, čo naznačuje, že sympatková inervácia predstavuje hlavný zdroj noradrenalinu v nádoroch a že súvisí aj s ich rastom. Okrem toho sympatektómia znížila hustotu makrofágov asociovaných s nádormi, ako aj koncentrácie interleukínu 6 (IL-6) v nádorovom tkanive. Zhang et al [7] zasa preukázali vysokú denzitu sympatikovej inervácie v tkanive ľudského nádoru pečene, ktorá pozitívne korelovala s tvorbou metastáz do LU, štádiom ochorenia, prechodom nádorových buniek do krvných a lymfatických ciev a rekurenciou nádoru. Zistili tiež, že pacienti s vysokou denzitou sympatikových nervov mali skrátené prežívanie v porovnaní s pacientmi s nízkou denzitou sympatikových nervov, čo naznačuje, že sympatková inervácia výrazne koreluje s progresiou nádoru pečene. Zistili tiež vysokú génovú expresiu β 2-adrenergických receptorov v nádorovom tkanive, čo naznačuje, že na progresiu nádorov pečene pôsobí stimulačne noradrenalin uvoľňovaný zo sympatikových nervov, a to prostredníctvom väzby na β 2-adrenergické receptory [7]. Bastos et al [8] preukázali u pacientov s nádormi

ústnej dutiny niekoľko násobne vyššie hladiny katecholamínov v porovnaní s pacientmi s nádormi orofaryngu a leukoplakiou. Okrem toho zistili, že vyššie hladiny noradrenalinu u pacientov s nádormi hlavy a krku boli asociované so symptómami anxiety. Tieto výsledky naznačujú hyperaktivitu sympatikového nervového systému u pacientov s nádormi hlavy a krku, ktorá môže podporovať progresiu týchto nádorov [8]. Kamiya et al [6] zistili, že geneticky vyvolaná eliminácia sympatikových nervov v nádore prsníka u myši spôsobila pokles koncentrácie noradrenalinu, ako aj potlačenie rastu primárneho nádoru i tvorby vzdialených metastáz. Podobný účinok malo aj dlhodobé podávanie neselektívneho β -blokátora – propranololu myšiam, u ktorých boli geneticky stimulované sympatikové nervy. Uvedené pozorovania potvrdzujú stimulačný vplyv sympatikových nervov, sprostredkovaný aktiváciou β -adrenergických receptorov, na nádorový rast v animálnom modeli nádoru prsníka [6].

Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií, Zhou et al [10] zistili, že prognóza onkologických pacientov s kolorektálnym karcinómom, v ktorom detegovali prítomnosť sympatikových nervov, bola lepšia v porovnaní s pacientmi, ktorých nádory nevykazovali pozitívitu na prítomnosť sympatikovej inervácie. Tak tiež množstvo metastáz v LU bolo u pacientov s preukázanou sympatikovou inerváciou menšie. Zdá sa teda, že sympatková inervácia v prípade kolorektálneho karcinómu obmedzuje progresiu tohto nádoru a inhibuje tvorbu metastáz do LU [10]. Bae et al [33] zasa preukázali signifikantne nižšiu hustotu sympatikových nervov v pokročilejších štádiách nádoru žalúdka u onkologických pacientov.

Parasympatikové nervy a nádory

Významnú úlohu pri vzniku a progresii nádorových chorôb môžu okrem sympatikových nervov zohrávať aj parasympatikové nervy. Parasympatikové postgangliové vlákna uvoľňujú acetylcholin, ktorý po väzbe na nikotínové alebo muskarínové receptory môže ovplyvňovať karcinogézu a progresiu určitých typov nádorov. Avšak na rozdiel od stimulačného vplyvu sympatikových nervov na rôzne typy nádorov, údaje tý-

kajúce sa úlohy parasymptikového nervového systému pri nádorových chorobách nie sú až tak jednoznačné [4,6,7]. Zdá sa, že parasymptikové nervy ovplyvňujú iba niektoré typy nádorov, pričom tento vplyv zrejme odráža ich funkčnú špecializáciu na rozdiel od menej špecificky pôsobiacich sympatikových nervov.

Magnon et al [4] preukázali, že zdravé tkanivo prostaty myši exprimuje veľké množstvo muskarínových receptorov typu 1 (M1), pričom podanie neselektívneho agonistu muskarínových receptorov, karbacholu, transgénnym myšiam, u ktorých sa vyvíjajú nádory prostaty, viedlo k stimulácii tvorby metastáz do panvových LU. Tento účinok nebol pozorovaný po vyradení génov pre M1 receptor. Naopak podanie antagonistov muskarínových receptorov, skopolamínu a pirenzepínu, alebo vyradenie génov pre M1 receptor inhibovalo tvorbu metastáz a zvyšovalo prežívanie týchto zvierat. Autori tiež preukázali zvýšenú hustotu nervových vlákien v oblasti nádoru aj normálnom tkanive prostaty obklopujúcom nádor, pričom cholinergické vlákna boli v porovnaní so sympatikovými vlákňami do značnej miery obmedzené na nádor a súviseli s vyšším nádorovým proliferáčnym indexom [4]. Zhao et al [9] zase preukázali, že chirurgická vagotómia znížila výskyt nádorov, počet dysplázií a množstvo proliferujúcich buniek v myšiacich modeloch nádoru žalúdka. Podobne farmakologická denervácia, vykonaná podaním botulínového toxínu typu A do steny žalúdka, viedla k narušeniu exocytózy neurotransmiterov, vrátane acetylcholínu, a následnej redukcii veľkosti nádoru, počtu dysplázií a množstva proliferujúcich buniek. Autori okrem toho zistili, že podanie antagonistu muskarínových receptorov typu 3 (M3), darifenacínu, v kombinácii s chemoterapiou viedlo k redukcii bunkovej proliferácie v nádoroch [9]. V ďalšej štúdii Zhang et al [7] preukázali, že zvýšená denzita parasymptikovej inervácie pozitívne korelovala s prítomnosťou metastáz v LU, štádiom ochorenia a vasculárnou inváziou u pacientov s nádormi pečene. Okrem toho zistili vysoké zastúpenie M1 a M3 receptorov, ktoré pravdepodobne sprostredkujú stimulačné

pôsobenie parasymptikových nervov na progresiu nádorov pečene. Z klinického hľadiska je významný aj fakt, že pacienti s vysokou denzitou parasymptikových nervov vykazovali oproti pacientom s nízkou hustotou parasymptikových nervov skrátené prežívanie [7]. Zhou et al [10] zase preukázali v ľudských kolorektálnych nádoroch prítomnosť parasymptikovej inervácie v stróme nádorového tkaniva, pričom nádorové bunky exprimovali $\alpha 9$ nikotínové acetylcholinové receptory ($\alpha 9nAChR$). Zistili tiež, že pacienti s preukázanou pozitívou na prítomnosť parasymptikových vlákien a $\alpha 9nAChR$ mali horšiu prognózu, v porovnaní s pacientmi, u ktorých prítomnosť uvedených nervov a receptorov nebola preukázaná. Taktiež bolo u týchto pacientov preukázané väčšie množstvo metastáz v LU [10]. Kamiya et al [6] zistili, že genetická aktivácia parasymptikových nervov spomalila rast nádorov a znížila tvorbu metastáz u potkanov a myši s nádormi prsníka. Naopak, parasymptiková denervácia viedla k akcelerácii nádorového rastu, ako aj tvorby vzdialených metastáz. Autori tiež preukázali nízke hladiny expzie M1 receptorov v nádoroch prsníka, pričom podávanie antagonistu, pirenzepínu, obmedzilo protinádorové účinky geneticky aktivovaných parasymptikových nervov. Uvedené nálezy naznačujú, že parasymptikové nervy inhibujú rast nádorov prsníka a tvorbu metastáz [6].

Senzitívne nervy a nádory

Aj keď senzitívne nervy primárne prenášajú signály do centrálného nervového systému, prostredníctvom axónového reflexu, sú schopné ovplyvňovať fyziologické, ako aj patologické procesy prebiehajúce v periférnych tkanivách. Podobne ako pri parasymptikových nervoch, ani údaje o pôsobení senzitívnych nervov na procesy súvisiace s karcinogenezou a proliferáciou nádorových buniek nie sú tak jednoznačné, ako je tomu pri sympatikových nervoch.

Keskinov et al [5] preukázali stimulačný vplyv senzitívnych nervov v *in vitro* podmienkach, kde pozorovali, že interakcie medzi neurónmi DRG a myšiacimi melanómovými bunkami viedli k zvýšeniu produkcie chemokínov v DRG (napr.

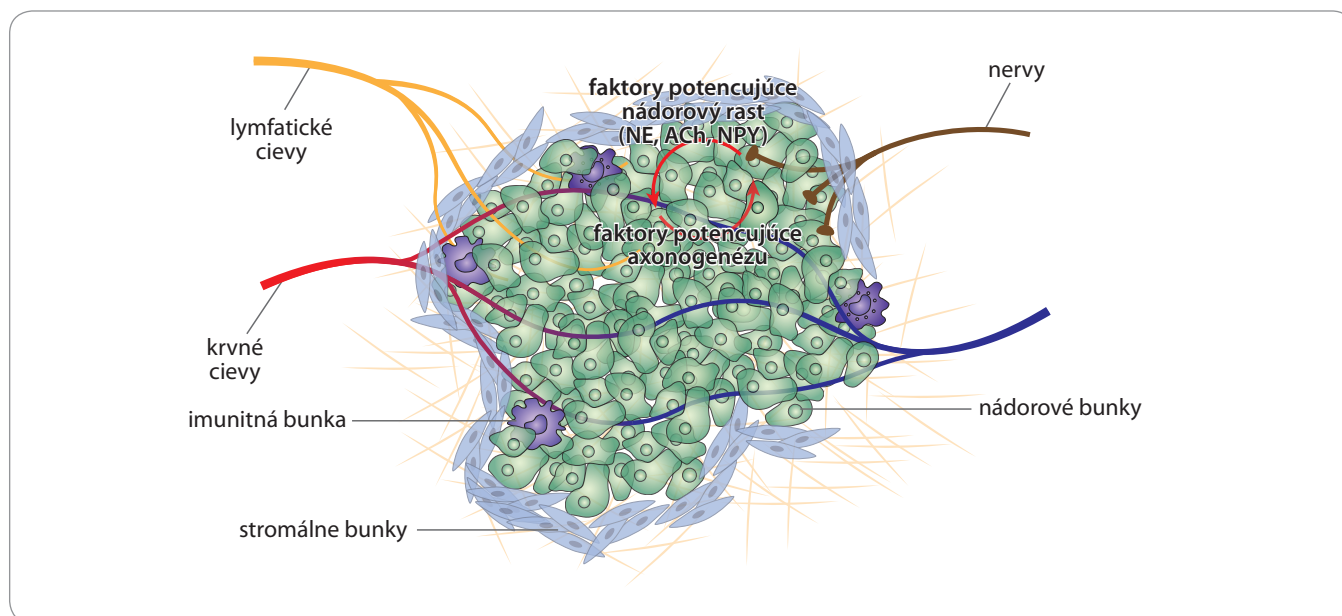
chemokínový ligand 3 s motívom C-C – CCL3, chemokínový ligand 5 s motívom C-C – CCL5, chemokínový ligand 2 s motívom C-X-C – CXCL2), ktoré následne atrahovali MDSC do blízkosti nádorových buniek, čím sa vytvorilo imunosupresívne, nádory stimulujuce prostredie. Saloman et al [11] preukázali, že vyradenie senzitívnej inervácie v neonatálnom období prostredníctvom podania kapsaicínu, ktorý poškodzuje senzitívne nervové zakončenia, zabránilo u myši vzniku neurogénemu zápalu pankreasu po podaní ceruleínu, a tiež u týchto myši spomalilo vznik i progresiu nádorov pankreasu a významne zvýšilo prežívanie týchto zvierat [11].

Naopak Prazeres et al [34] preukázali inhibičný vplyv senzitívnych nervov na rast myšacieho melanómu, nakoľko genetické a chemické vyradenie senzitívnych nervov spôsobilo inhibíciu apoptózy melanómových buniek, zvýšenie množstva intratumorálnych krvných ciev a zvýšenie počtu proliferujúcich buniek v melanóme, a tým aj zväčšenie nádorovej masy.

Senzitívna inervácia nádorových tkanív môže okrem axónového reflexu ovplyvňovať progresiu nádorových chorôb aj tým, že senzitívne nervy vytvárajú mechanický podklad pre perineurálnu inváziu (PNI). Okrem toho sa periférne nervy podieľajú aj na vzniku nádorovej bolesti. PNI je proces, pri ktorom dochádza k prenikaniu nádorových buniek do perineurálneho priestoru alebo do okolia periférnych nervov nachádzajúcich sa v nádorovom tkanive alebo jeho okolí, pričom je výsledkom kooperácie Schwannových buniek a axónov [35,36]. Týmto spôsobom sa nádorové bunky šíria pozdĺž nervov, ale zároveň je stimulovaná aj neoaxogéneza, ktorá potencuje nádorový rast. PNI je preto u onkologických pacientov spájaná s horšou prognózou, nakoľko zvyšuje riziko rekurencie nádoru, tvorby vzdialených metastáz a podieľa sa na vzniku nádorovej bolesti [35].

Inervácia nádorového tkaniva ako nová charakteristika nádorových chorôb

Dostupné údaje poukazujú na to, že inervácia nádorového tkaniva predsta-



Obr. 2. Schematické znázornenie pozitívnej spätnej väzby vytvorenej medzi nervami a nádorovými bunkami.

Nervy inervujúce nádorové tkanivo uvoľňujú neurotransmitery, napr. acetylcholin (ACh), noradrenalin (NE) a neuropeptid Y (NPY), ktoré stimulujú rast nádoru. Zo zvyšujúceho sa počtu nádorových buniek sa vo zvýšenej miere uvoľňujú molekuly, napr. nervový rastový faktor (NGF), ktoré vyvolávajú vrastanie nových axónov do tkaniva nádoru. Vzniká tak *circulus vitiosus*, podmieňujúci progresiu nádorovej choroby. Prerúšením tohto okruhu, napr. podávaním antagonistov receptorov pre daný neurotransmitter alebo protilátok proti NGF, je možné obmedziť nádorový rast. Upravené podľa [37].

vuje komplexný fenomén. Sympatikové, parasympatikové a senzitivné nervy sú schopné v rôznej miere ovplyvňovať procesy súvisiace s karcinogéznou, ako aj procesy prebiehajúce v mikroprostredí nádoru. Tieto nervy zabezpečujú priamy vplyv mozgu na procesy súvisiace so vznikom a progresiou nádorových chorôb, pričom nesprostredkujúajú prospešné kompenzačné alebo adaptačné reakcie na karcinogézu, proliferáciu a migráciu nádorových buniek, ale naopak pôsobia na vznik a progresiu nádorových chorôb stimulačne. Zdá sa, že nádor pritom využíva toto stimulačné pôsobenie a pôsobí na nervový systém tak, že dochádza k vrastaniu ďalších nervových zakončení, ktoré v tkanive nádoru uvoľňujú neurotransmitery potencujúce nádorový rast (obr. 2) [20]. Zvýšená denzita nervov v nádorovom tkanive, hlavne sympatikových, je pritom často nepriaznivým prognostickým znakom. Inervácia nádorového tkaniva teda predstavuje jeden z významných faktorov etiopatogenézy nádorových chorôb, a preto neprekvapuje, že sa začína radiť medzi základné charakteristiky nádorových chorôb [1].

Záver

Kombinovaný onkologický a neurovedný výskum poodhalil mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých nervový systém ovplyvňuje vznik a progresiu nádorových chorôb. Jednu z kľúčových dráh umožňujúcich mozgu pôsobiť na procesy súvisiace s nádormi predstavujú periférne nervy. Zistilo sa, že sympatikové, ale aj parasympatikové a senzitivné nervové vlákna, vrastajúce do tkaniva, v ktorom dochádza k transformácii normálnych buniek na bunky nádorové, alebo do tkaniva, ktoré už nádorové bunky obsahuje, uvoľňujú v tomto tkanive neurotransmitery, ktoré významnou mierou potencujú karcinogézu a progresiu nádorového rastu. Je ale potrebné uviesť, že zatiaľ čo v prípade sympatikových nervových vlákien bol tento stimulačný vplyv popísaný pri viacerých typoch nádorov, v prípade parasympatikových a senzitivných vlákien dostupné údaje nie sú až tak jednoznačné.

Experimentálne a klinické štúdie naznačujú, že ovplyvnenie prenosu signálov z nervových vlákien k transformujúcim sa alebo nádorovým bunkám je možné využiť v prevencii a liečbe ná-

dorových chorôb. Na to, aby sa mohli začať poznatky o inervácii nádorového tkaniva využívať v onkologickej liečbe (napr. podávanie antagonistov neurotransmiterov alebo podávanie látok zabraňujúcich neoaxonogéze v tkanive nádoru), bude ale potrebné zistiť, či inervácia nádorov predstavuje všeobecný fenomén a detailnejšie určiť aké typy nervov sú zodpovedné za inerváciu jednotlivých typov ľudských nádorov, ktoré neurotransmitery pôsobia na nádory stimulačne, a ktoré typy receptorov tento účinok sprostredkujú. Nakoľko sú k dispozícii viaceré schválené farmaká, ktoré obmedzujú prenos signálov z periférnych nervov k cieľovým tkanivám, je možné očakávať relatívne skorú aplikáciu poznatkov výskumu neurobiológie nádorových chorôb do konvenčnej onkologickej liečby.

Podakovanie

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (APVV-17-0090).

Literatúra

1. Faulkner S, Jobling P, March B et al. Tumor neurobiology and the war of nerves in cancer. *Cancer Discov* 2019; 9(6): 702–710. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1398.

2. Mravec B, Tibenský M, Horváthová L. Psychoneuroimmunológia nádorových chorôb: súčasné východiská a perspektívy. *Klin Onkol* 2018; 31(5): 345–352. doi: 10.14735/amko2018345.
3. Skrivanova K, Gregor J, Bendova M et al. Psychoneuroimmunology in context of comprehensive breast cancer treatment. *Klin Onkol* 2014; 27(2): 103–107. doi: 10.14735/amko2014103.
4. Magnon C, Hall SJ, Lin J et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013; 341(6142): 1236361. doi: 10.1126/science.1236361.
5. Keskinov AA, Tapias V, Watkins SC et al. Impact of the sensory neurons on melanoma growth in vivo. *PLoS One* 2016; 11(5): e0156095. doi: 10.1371/journal.pone.0156095.
6. Kamiya A, Hayama Y, Kato S et al. Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat Neurosci* 2019; 22(8): 1289–1305. doi: 10.1038/s41593-019-0430-3.
7. Zhang L, Wu LL, Huan HB et al. Sympathetic and parasympathetic innervation in hepatocellular carcinoma. *Neoplasma* 2017; 64(6): 840–846. doi: 10.4149/neo_2017_605.
8. Bastos DB, Sarafim-Silva BA, Sundefeld M et al. Circulating catecholamines are associated with biobehavioral factors and anxiety symptoms in head and neck cancer patients. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202515. doi: 10.1371/journal.pone.0202515.
9. Zhao CM, Hayakawa Y, Kodama Y et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med* 2014; 6(250): 250ra115. doi: 10.1126/scitranslmed.3009569.
10. Zhou H, Shi B, Jia Y et al. Expression and significance of autonomic nerves and alpha9 nicotinic acetylcholine receptor in colorectal cancer. *Mol Med Rep* 2018; 17(6): 8423–8431. doi: 10.3892/mmr.2018.8883.
11. Saloman JL, Albers KM, Li D et al. Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(11): 3078–3083. doi: 10.1073/pnas.1512603113.
12. Mravec B. Neurobiology of cancer: introduction of new drugs in the treatment and prevention of cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 6115. doi: 10.3390/ijms22116115.
13. Mauffrey P, Tchitchek N, Barroca V et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. *Nature* 2019; 569(7758): 672–678. doi: 10.1038/s41586-019-1219-y.
14. Amit M, Takahashi H, Dragomir MP et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature* 2020; 578(7795): 449–454. doi: 10.1038/s41586-020-1996-3.
15. Allen JK, Armaiz-Pena GN, Nagaraja AS et al. Sustained adrenergic signaling promotes intratumoral innervation through BDNF induction. *Cancer Res* 2018; 78(12): 3233–3242. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1701.
16. Vachkov IH, Huang X, Yamada Y et al. Inhibition of axonal outgrowth in the tumor environment: involvement of class 3 semaphorins. *Cancer Sci* 2007; 98(8): 1192–1197. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00508.x.
17. Madeo M, Colbert PL, Vermeer DW et al. Cancer exosomes induce tumor innervation. *Nat Commun* 2018; 9(1): 4284. doi: 10.1038/s41467-018-06640-0.
18. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(9): 563–572. doi: 10.1038/nrc3978.
19. Tibensky M, Mravec B. Role of the parasympathetic nervous system in cancer initiation and progression. *Clin Transl Oncol* 2021; 23(4): 669–681. doi: 10.1007/s12094-020-02465-w.
20. Zahalka AH, Frenette PS. Nerves in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(3): 143–157. doi: 10.1038/s41568-019-0237-2.
21. Jung E, Alfonso J, Monyer H et al. Neuronal signatures in cancer. *Int J Cancer* 2020; 147(12): 3281–3291. doi: 10.1002/ijc.33138.
22. Griffin N, Rowe CW, Gao F et al. Clinicopathological significance of nerves in esophageal cancer. *Am J Pathol* 2020; 190(9): 1921–1930. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.012.
23. Hondermarck H. Neurotrophins and their receptors in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012; 23(6): 357–365. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.06.004.
24. Pundavela J, Roselli S, Faulkner S et al. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer. *Mol Oncol* 2015; 9(8): 1626–1635. doi: 10.1016/j.molonc.2015.05.001.
25. Ayala GE, Dai H, Powell M et al. Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23): 7593–7603. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1164.
26. Lucido CT, Wynja E, Madeo M et al. Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes. *Gynecol Oncol* 2019; 154(1): 228–235. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.651.
27. Dobrenis K, Gauthier LR, Barroca V et al. Granulocyte colony-stimulating factor off-target effect on nerve outgrowth promotes prostate cancer development. *Int J Cancer* 2015; 136(4): 982–988. doi: 10.1002/ijc.29046.
28. Bressy C, Lac S, Nigri J et al. LIF drives neural remodeling in pancreatic cancer and offers a new candidate biomarker. *Cancer Res* 2018; 78(4): 909–921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2790.
29. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70(18): 7042–7052. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.
30. Magni P, Motta M. Expression of neuropeptide Y receptors in human prostate cancer cells. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2): S27–S29. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s27.
31. Rasiah KK, Kench JG, Gardiner-Garden M et al. Aberrant neuropeptide Y and macrophage inhibitory cytokine-1 expression are early events in prostate cancer development and are associated with poor prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(4): 711–716. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0752.
32. Szpunar MJ, Belcher EK, Dawes RP et al. Sympathetic innervation, norepinephrine content, and norepinephrine turnover in orthotopic and spontaneous models of breast cancer. *Brain Behav Immun* 2016; 53: 223–233. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.014.
33. Bae GE, Kim HS, Won KY et al. Lower sympathetic nervous system density and beta-adrenoreceptor expression are involved in gastric cancer progression. *Anticancer Res* 2019; 39(1): 231–236. doi: 10.21873/anticancer.13102.
34. Prazeres P, Leonel C, Silva WN et al. Ablation of sensory nerves favours melanoma progression. *J Cell Mol Med* 2020; 24(17): 9574–9589. doi: 10.1111/jcmm.15381.
35. Deborde S, Omelchenko T, Lyubchik A et al. Schwann cells induce cancer cell dispersion and invasion. *J Clin Invest* 2016; 126(4): 1538–1554. doi: 10.1172/JCI82658.
36. Johnston M, Yu E, Kim J. Perineural invasion and spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(3): 359–371. doi: 10.1586/era.12.9.
37. Venkatesh H, Monje M. Neuronal activity in ontogeny and oncology. *Trends Cancer* 2017; 3(2): 89–112. doi: 10.1016/j.trecan.2016.12.008.