

ჯემალ გოგიტიძე

ადგილობრივი ნერვული მიკროგარემოს როლი საშვილოსნოს ყელის
ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების პროგრესირებაში (მიმოხილვითი სტატია)

თსსუ პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.05.15>

JEMAL GOGITIDZE

THE ROLE OF LOCAL NEURAL MICROENVIRONMENT IN PROGRESSION OF CERVICAL
INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS (REVIEW)

TSMU, Department of Pathologic Anatomy

SUMMARY

The development of cervical cancer is preceded by dysplastic processes in the transformation zone, in the development of which the main role is played by human papillomavirus infection, although the neural effects developed in the dysplastic area are also important, which, under the influence of various mediators change the intensity of cell reproduction and disrupt the pro-apoptotic processes in the cell. By this way the action of neural system contributes to the accumulation of mutations in the genome of cells and their escape from apoptosis. This article briefly reviews the molecular aspects of neural influences that exert corrective effects on the progression of cervical intraepithelial neoplasia to invasive carcinomas.

Keywords: local neural microenvironment, cervical, intraepithelial, neoplasias

საშვილოსნოს ყელის კიბო წარმოადგენს გავრცელებით მეოთხე სიხშირის კიბოს ქალებში, მთელი მსოფლიოს მასშტაბით (GLOBOCAN 2020). აღსანიშნავია, რომ საშვილოსნოს ყელის კარცინომით სიკვდილიანობის განსაკუთრებით მაღალი მაჩვენებელი აღინიშნება განვითარებად ქვეყნებში, რაც გამოწვეულია არასაკმარისი სკრინინგით და არასრულყოფილი კლინიკური მენეჯმენტით. საქართველოში საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობა წარმოადგენს 14.6-ს ყოველ 100 000 მოსახლეზე, ხოლო სიკვდილიანობა 7.8-ს ყოველ 100 000 მოსახლეზე. საშვილოსნოს ყელის კიბოს თითქმის ყველა შემთხვევა ასოცირდება ადამიანის პაპილომაავირუსით ინფიცირებასთან [1]. თუმცა, ადამიანის პაპილომაავირუსით ინფიცირებული ქალების მხოლოდ 10%-ში ვითარდება დისპლაზიური დაზიანება და კიდევ უფრო იშვიათად ინვაზიური კარცინომა.

ადამიანის პაპილომაავირუსი დნმ-ვირუსია, რომელიც უჯრედში შეჭრის შემდეგ წარმოქმნის ციტოტოქსიკურ პროტეინებს - E6-სა და E7-ს, რომელთა ფუნქციაც სიმსივნის სუპრესორული ცილების p53-სა და Rb-ს ინჰიბირებაა, რასაც ინფიცირებული უჯრედის უკონტროლო პროლიფერაცია, დისპლაზია და მალიგნიზაცია შეიძლება მოყვეს [3]. თუმცა, ეს მექანიზმი ბოლომდე ვერ ხსნის საშვილოსნოს ყელის კიბოსთან ასოცირებულ ისეთ საკითხებს, როგორებიცაა სიმსივნის ზრდის ნერვული რეგულაცია, მატრიქსული რეზისტენტობის დაქვეითება ნერვული სტრესის ფონზე და სიმსივნის ზრდის სიჩქარის მატება, მას შემდეგ, რაც სიმსივნით დაავადებული პაციენტი შეიტყობს მისი ერთობ რთული პათოლოგიის შესახებ [3].

ნერვული სისტემა საშვილოსნოს ყელის კიბოს ქსოვილზე პარასიმპათიკური და სიმპათიკური ნერვული სისტემის საშუალებით ზემოქმედებს. სიმპათიკური ნერვული სისტემა სიმსივნის ქსოვილში გამოყოფს ისეთ მედიატორებს, როგორებიცაა ადრენალინი და ნორადრენალინი. თითოეული მათგანი ასტიმულირებს ქსოვილში განთავსებული ადრენერგული რეცეპტორების სხვადასხვა ტიპებს, მათ შორის - ალფა 1-ს, ბეტა 2-სა და ბეტა-3-ს [4,5].

ამ რეცეპტორების აქტივაციას უდიდესი როლი აქვს სიმსივნის ზრდის რეგულაციაში, უპირველესყოფლისა, ბეტა 3 რეცეპტორის აქტივაცია ნორადრენალინით/ადრენალინით იწვევს VEGF-ის (ვასკულარული ენდოთელიური ზრდის ფაქტორის) ჭარბ სეკრეციასა და VEGF-ის რეცეპტორი საპ-რეგულაციას, რასაც თან სდევს ანგიოგენეზის გაძლიერება [6], სიმსივნის ქსოვილის დამატებითი ჰემოპერფუზიით, რაც სათუქველს წარმოადგენს ონკოციტების გამრავლებისთვის, ხოლო მათ სიახლოვეს არსებული დილატირებული სისხლძარღვები კი მეტასტაზირების დამატებით წყაროდ გვევლინება [7].

ცხოვრებისეული სტრესი, განსაკუთრებით მას შემდეგ, რაც პაციენტი გაიგებს, რომ დაავადებულია საშვილოსნოს ყელის კიბოთი, იწვევს სიმპათიკური ნერვული სისტემისა და

ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დიფუზურ აქტივაციას, რაც ზრდის ადრენერგულ გადაცემას, არამხოლოდ ორგანიზმში, არამედ სიმსივნურ ქსოვილშიც, რასაც, როგორც აღინიშნა, ნეოანგიოგენეზი, უჯრედების ჰიპერპროლიფერაცია და მეტასტაზირება სდევს თან [8].

არსებობს კიდევ ერთი მექანიზმი, რომლის წყალობითაც სტრესი ზრდის მალიგნიზაციურ პროცესებს საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიური დაავადებებისას. სტრეს-ინდუცირებული აქტივაცია ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძში, იწვევს გლუკოკორტიკოიდების ჭარბ სინთეზს, რასაც თან სდევს p53-ის უარყოფითი რეგულატორის, შრატის და გლუკოკორტიკოიდებით ინდუცირებული პროტეინ კინაზას (SGK1) კონცენტრაციის აწევა p53 ფუნქციის დათრგუნვის მიზნით. HPV-ის E6 პროტეინის მიერ ისედაც დათრგუნული p53-ის ფუნქცია, კიდევ უფრო ითრგუნება SGK1-ის ზემოქმედებით, რასაც თან სდევს მალიგნიზაციურ-დისპლაზიური პროცესების გაძლიერება სიმსივნურ ქსოვილში [9].

გარდა სიმსივნური უჯრედებისა, ნერვული აქსონების მიერ სეკრეტირებული ადრენალინი და ნორადრენალინი ასტიმულირებს სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგებზე (TAMs) განთავსებულ ბეტა-2 და ბეტა-3 ადრენორეცეპტორებს, რასაც მოყვება ამ უჯრედების მიერ მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების MMP-2-ისა და MMP-9-ის სეკრეცია. მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები ამუშავებენ რა ექსტრაცელულური მატრიქსის კომპონენტებს, იწვევენ მათ დეგრადაციას, რა გზითაც ამცირებენ მატრიქსის წინააღმდეგობას სიმსივნური უჯრედების გავრცელებისადმი, რა გზითაც იზრდება, როგორც სიმსივნის ინვაზიის, ასევე მეტასტაზირების რისკები [10,11]. ყოველივე ნათლად ხსნის დენერვირებულ ქსოვილებში (მაგ. პროსტატის ქსოვილში) სიმსივნური დაავადებების ნაკლებ ინციდენტობას, ხოლო უკვე არსებული სიმსივნური წარმონაქმნისას მის ნელ ზრდასა და მალალ დიფერენციას.

საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების განვითარება და პროგრესირება უპირველესყოვლისა HPV ინფექციასთანაა კავშირში, რომელიც ხასიათდება უჯრედის ციტოზოლში ისეთი ცილოვანი პროდუქტების დაგროვებით, რომელთაც მწყობრიდან გამოჰყავს უჯრედის სიმსივნის სუპრესული სისტემის მუშაობა დისპლაზია/მალიგნიზაციის თანმდევი განვითარებით. თუმცა ამ უკანასკნელთა პროგრესი, მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ნერვული სისტემის ზემოქმედებაზე. ნერვული სისტემის ვეგეტატიური ნაწილი, სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ქვედანაყოფების მეშვეობით, ერთის მხრივ, აძლიერებს სიმსივნურ ქსოვილში ნეოანგიოგენეზის პროცესს, მეორეს მხრივ კი, თრგუნავს სიმსივნის დამთრგუნველი ისეთი მნიშვნელოვანი ცილის მოქმედებას, როგორც P53-ია. გარდა ამისა, აშკარაა, ნერვული სისტემის მოქმედება სიმსივნური ქსოვილის ირგვლივ არსებულ მატრიქსზე. სიმპათიკური ნერვული მედიატორების მოქმედებით, ექსტრაცელულარულ მატრიქსში იმატებს ისეთი ფერმენტების კონცენტრაცია, როგორებიცაა MMP-2 და MMP-9, ხოლო ამ ფერმენტული სისტემის მუშაობა კი, არღვევს მატრიქსის მთლიანობას, აქვეითებს მის რეგისტენტობას სიმსივნური ქსოვილის ინვაზიისადმი და ზრდის მეტასტაზირების რისკებს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Shurin MR, Shurin GV, et al. The Neuroimmune Axis in the Tumor Microenvironment. *J Immunol.* 2020 Jan 15; 204(2):280-285. doi: 10.4049/jimmunol.1900828. PMID: 31907270.
2. Faulkner S, Jobling P, et al. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. *Cancer Discov.* 2019 Jun; 9(6):702-710. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1398. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30944117.
3. Vermeer PD. Exosomal Induction of Tumor Innervation. *Cancer Res.* 2019; 79(14):3529-3535. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-3995
4. Mowa CN, Papka RE. The role of sensory neurons in cervical ripening: effects of estrogen and neuropeptides. *J Histochem Cytochem.* 2004 Oct; 52(10):1249-58. doi: 10.1177/002215540405201001. PMID: 15385571.
5. Arese M, Bussolino F, Pergolizzi M, Bizzozero L, Pascal D. Tumor progression: the neuronal input. *Ann Transl Med.* 2018; 6(5):89. doi:10.21037/atm.2018.01.01
6. Yang L, Bie L, Sun L, Yue Y. Neural activities are unfavorable for the prognosis of ovarian cancer through mRNA expression analysis. *Biomark Med.* 2019 Jun 1; 13(8):663-673. doi: 10.2217/bmm-2019-0056. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30982327.

7. Xiao L, Hong L, Zheng W. Motor Neuron and Pancreas Homeobox 1 (MNX1) Is Involved in Promoting Squamous Cervical Cancer Proliferation via Regulating Cyclin E. Med SciMonit. 2019 Aug 22; 25:6304-6312. doi: 10.12659/MSM.914233. PMID: 31436258; PMCID: PMC6716296.
8. Li S, Sun Y, Gao D. Role of the nervous system in cancer metastasis. Oncol Lett. 2013 Apr;5(4):1101-1111. doi: 10.3892/ol.2013.1168. Epub2013 Jan 31. PMID: 23599747; PMCID: PMC3629128.
9. Lucido CT, Wynja E, Madeo M, et al. Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes. Gynecol Oncol. 2019 Jul; 154(1):228-235. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.651. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31003747; PMCID: PMC6589362.
10. Kuol N, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Role of the nervous system in cancer metastasis. J ExpClin Cancer Res. 2018;37(1):5. Published 2018 Jan 15. doi:10.1186/s13046-018-0674-x
11. Zhu B, Wu Y, Luo J, Zhang Q, Huang J, Li Q, Xu L, Lu E, Ren B. MNX1 Promotes Malignant Progression of Cervical Cancer via Repressing the Transcription of p21^{cip1}. Front Oncol. 2020 Aug 11;10:1307. doi: 10.3389/fonc.2020.01307. PMID: 32850410; PMCID: PMC7431913.

ДЖЕМАЛ ГОГИТИДZE

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОГО НЕЙРАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Кафедра патологической анатомии ТГМУ

РЕЗЮМЕ

Развитию рака шейки матки предшествуют диспластические процессы в зоне трансформации, в развитии которых основную роль играет папилломавирусная инфекция, хотя большое значение имеют и развившиеся в диспластической зоне нейральные явления, которые под влиянием различных медиаторов изменяют интенсивность клеточного размножения и нарушают проапоптотические процессы в клетке. Таким образом, действие нервной системы способствует накоплению мутаций в геноме клеток и выходу их из-под апоптоза.

В этой статье кратко рассматриваются молекулярные аспекты нервных влияний, которые оказывают корректирующее воздействие на прогрессирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии в инвазивные карциномы.

ჯემალ გოგითიძე

ადგილობრივი ნერვული მიკროგარემოს როლი საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების პროგრესირებაში (მიმოხილვითი სტატია)
თსუ პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტი

შეჯამება

საშვილოსნოს ყელის კიბოს წამოქმნას წინ უძღვის ტრანსფორმაციული ზონის არეში მიმდინარე დისპლაზიური პროცესები, რომელთა განვითარებაშიც მთავარ როლს ასრულებს ადამიანის პაპილომავირუსული ინფექცია, თუმცა მნიშვნელოვანია დისპლაზიურ უბანზე განვითარებული ნერვული ზემოქმედებაც, რომელიც სხვადასხვა მედიატორის გავლენით ცვლის უჯრედების გამრავლების ინტენსივობას, მწყობრიდან გამოჰყავს უჯრედის პროაპოპტოზური სისტემების მუშაობა, რა გზითაც ხელს უწყობს უჯრედების გენომში მუტაციების დაგროვებასა და მათ „დასხლტომას“ აპოპტოზისგან.

მოცემული სტატია, მოკლედ განიხილავს იმ ნერვული ზემოქმედების მოლეკულურ ასპექტებს, რომლებიც მაკორეგირებელ გავლენას ახდენენ ცერვიკალური ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების ინვაზიურ კარცინომებად გადაგვარებაზე.

