

ადგილობრივი ნერვული მიკროგარემოს როლი საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიაში

კრიტიკული მიმოხილვა

გიორგი გოგიტიძე¹, შოთა კეპულაძე², ნინო თევზაძე³, გიორგი ბურკაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

აბსტრაქტი

პერიფერიული ნერვული სისტემა წარმოადგენს საშვილოსნოს ყელის მიკროგარემოს აუცილებელ კომპონენტს. ნერვები ახორციელებენ შინაგანი ორგანოების ფიზიოლოგიური ფუნქციების რეგულირებას, ასევე მონაწილეობენ ტროფიკული ფუნქციის განხორციელებაში, ქსოვილის განვითარებაში, აღდგენასა და რეგენერაციაში. ასევე ცნობილია, რომ ნერვული დაზოლოებები ათავისუფლებენ სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერებს. ქსოვილის განვითარებისა და რეგენერაციის დროს ნერვების ზრდის სტიმულირების მექანიზმები დღემდე გაურკვეველი რჩება. სიმსივნურ პროცესებში ნერვული მიკროგარემოს როლი ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი, თუმცა მიმდინარეობს ინტენსიური კვლევები ნერვული ქსოვილის ბიომარკერების გამოსავლენად ჯერჯერობით, მიღებული დასკვნები მიუთითებს ნერვული სისტემის პოტენციურად კრიტიკულ როლზე კანცეროგენეზში. საინტერესოა იმის შესწავლა, თუ რა როლს თამაშობენ სიმსივნის ნერვულ რეგულაციაში სხვა სასიგნალო მოლეკულები, რომლებიც ტრადიციულად დაკავშირებულია ნერვული სისტემის სხვადასხვა ფუნქციებთან, მაგრამ ამავდროულად ჩართული არიან კანცეროგენეზში. ნერვებისა და ნერვული მედიატორების როლის დეტალური გაგება კანცეროგენეზში შეიძლება საფუძველი გახდეს ახალი ბიომარკერების იდენტიფიცირებისა და ახალი პრევენციული, ადრეული გამოვლენის ან თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებისა სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეების შემთხვევაში.

საკვანძო სიტყვები: საშვილოსნოს ყელის კიბო; ინტრაეპითელური ნეოპლაზია; მიკროგარემო; ნერვული სისტემა;

პერიფერიული ნერვები წარმოადგენენ საშვილოსნოს ყელის უჯრედული მიკროგარემოს აუცილებელ კომპონენტს. როგორც ყველა ქსოვილი, საშვილოსნოს ყელშიც აღინიშნება სენსორული, ავტონომიური (სიმპატიკური და პარასიმპატიკური) და/ან მოტორული ნერვები.[1] ნერვები ახორციელებენ შინაგანი ორგანოების ფიზიოლოგიური ფუნქციების რეგულირებას, ასევე მონაწილეობენ ტროფიკული ფუნქციის განხორციელებაში, ქსოვილის განვითარებაში, აღდგენასა და რეგენერაციაში. ასევე ცნობილია, რომ ნერვული დაბოლოებები ათავისუფლებენ სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერებს. ქსოვილის განვითარებისა და რეგენერაციის დროს ნერვების ზრდის სტიმულირების მექანიზმები დღემდე გაურკვეველი რჩება.[2]

სიმსივნური მიკროგარემო სასიცოცხლოდ მიშვნელოვანია სხვადასხვა სახის სოლიდური სიმსივნეების ინიციაციასა და პროგრესირებაში. დაგროვილი მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ ნერვული სისტემა მონაწილეობს სიმსივნის განვითარების ყველა სტადიაში და ასევე იმ პროცესებში, რომლებიც წინ უსწრებენ ახალწარმონაქმნის განვითარებას, მაგალითად როგორცაა პანკრეასის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PanIN) ან პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (PIN), საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (CIN) და ა.შ. [3]

სიმსივნურ პროცესებში ნერვული მიკროგარემოს როლი ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი, თუმცა მიმდინარეობს ინტენსიური კვლევები ნერვული ქსოვილის ბიომარკერების გამოსავლენად, როგორცაა პან-ნეირონული მარკერი PGP9.5 (პროტეინის გენის პროდუქტი 9.5/UCH-L1/PARK5), ასევე სხვა ნეირონული ბიომარკერები: პერიფერინი, III ტიპის შუალედური ფილამენტის ცილა, ტუბულინი β -3, თიროზინ ჰიდროქსილაზა და ვეზიკულური აცეტილქოლინის გადამტანი მოლეკულა (VAChT). გარდა ამისა, პერიფერიული გლიური უჯრედების (შვანის უჯრედები), GFAP, S100-ის გამოვლენა იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით. ასევე შესაძლებელია ნერვების განაწილების სიმკვრივის განსაზღვრა ციფრული ანალიზის ტექნოლოგიის გამოყენებით [4].

სიმსივნის მიკროგარემო მოიცავს იმუნურ, სისხმილოვან და ნერვულ კომპონენტებს, რაც უზრუნველყოფს არა მხოლოდ დაავადების პროგრესირებას, არამედ გავლენას ახდენს თერაპიული ჩარევის შესაძლებლობებზეც [5]. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს თეორიული ცოდნა სიმსივნისა და სიმსივნისწინარე პროცესების შესაძლო ინერვაციის შესახებ, ჯერ-ჯერობით არ არის გარკვეული, როგორ მიმდინარეობს ნერვული გარემოს ცვლილებები და პერიფერიული ნეიროგენეზი. არსებობს მონაცემები, სიმსივნისგან გამოთავისუფლებული ეგზოსომების როლის შესახებ სიმსივნის მიმართ აქსონოგენეზის ინდუქციაში. ეგზოსომები, მემბრანასთან დაკავშირებული პატარა ვეზიკულებია, რომლებიც შეიცავენ სხვადასხვა შიგთავსს (დნმ, რნმ, მი-რნმ, ლიპიდები და ცილები) და იცავს მათ სიმსივნური მიკროგარემოს დაბალი pH-ისგან. ისინი ასევე წარმოადგენენ ლოკალური და დისტალური კომუნიკაციის ეფექტურ საშუალებას სიმსივნესა და პოტენციურად მაინერვირებელ ნერვებს შორის. სავარაუდოდ, ნეიროტროპინების, აქსონის ზრდის მარეგულირებელი მოლეკულების და ეგზოსომების კომბინაცია ერთობლივად მუშაობს სიმსივნის ინერვაციის გასაძლიერებლად.

გარკვეული კვლევის შედეგად საშვილოსნოს ყელის კიბოში ინერვაციის შესაფასებლად იმუნოჰისტოქიმიურად შეიღება საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის მქონე პაციენტების ნიმუშები β -III ტუბულინზე და TRPV1-ზე (სენსორული მარკერი) და შედარდა ნორმალურ საშვილოსნოს ყელს. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, HPV-დადებითი საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის უჯრედული ხაზებიდან მიღებული ეგზოსომები ეფექტურად ასტიმულირებენ ნეირონების ზრდას. ამ მონაცემებით სენსორული ნერვები მიიჩნევა, როგორც საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის მიკროგარემოს კომპონენტები და სავარაუდოა, რომ სიმსივნური წარმოშობის ეგზოსომები ხელს უწყობს მათი რაოდენობის გაზრდას [6].

არსებობს მონაცემები, რომ სიმსივნის მიკროგარემო იცვლება სიმსივნის განვითარებასთან ერთად და ეს პროცესი მრავალსაფეხურიანია და მოიცავს ექვს არსებით ცვლილებას: უწყვეტი პროლიფერაციული აქტივობა; აპოპტოზისგან გაქცევა; რეზისტენტობა ზრდის საწინააღმდეგო სიგნალების მიმართ; ანგიოგენეზი; უსასრულო რეპლიკაცია; ინვაზია და მეტასტაზირება. სამწუხაროდ ნერვული სისტემის როლი სიმსივნის ბიოლოგიაში ჯერ კიდევ სრულად არ არის შესწავლილი.

სიმსივნის დროს **ნერვული სიმკვრივე** განიხილება, როგორც მნიშვნელოვანი პარამეტრი, რომელსაც აქვს პაციენტის შედეგების პროგნოზირების პოტენციალი. არსებული მტკიცებულებები მიუთითებს კორელაციაზე ნერვული სიმკვრივესა და გადარჩენის დაბალ მაჩვენებელს, რეციდივსა და საბოლოო გამოსავალზე მოქმედ სხვა პარამეტრებს შორის.

ნერვული სიმკვრივის მრავალი განმარტება არსებობს. იგი ხშირად განისაზღვრება, როგორც ნერვული ელემენტების რაოდენობა ქსოვილის საკვლევ ფართობზე, იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით [7] ან ჰემატოქსილინ-ეოზინით (H&E) შეღებილ ქსოვილოვან ანათლებში [8]. ინერვაციასთან დაკავშირებული ყველა ფენომენი, მათ შორის აქსონოგენეზი, ნეიროგენეზი და ნეიროტროპიზმი, სავარაუდოდ მნიშვნელოვანია სიმსივნის ბიოლოგიისთვის, ნერვულ-სეკრეციული სხვადასხვა ფაქტორების გათვალისწინებით.

სხეულის თვითგანახლებადი უჯრედები ფიზიკურად შეზღუდულია ანატომიურ სივრცეებში და კონტროლდება მეზობელ უჯრედებთან ურთიერთობის გზით [9]. მიუხედავად იმისა, რომ ღეროვანი უჯრედის თითოეული ნიშა უნიკალურია ფორმისა და ფუნქციის თვალსაზრისით, ერთი საერთო მახასიათებელი არის ნერვული დაბოლოებების არსებობა. ნერვები აქტიურად მონაწილეობენ მთელ სხეულში ღეროვანი უჯრედების ნიშების ჩამოყალიბებაში, ჰომეოსტაზში, პლასტიკურობასა და რეგენერაციაში [10]. ამ ნიშებში ღეროვანი უჯრედების პოპულაციები განლაგებულია განსაკუთრებულ ორიენტაციით მეზობელ უჯრედებთან და ნერვებთან მიმართებით, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან მათი ზრდის რეგულირებაზე. გარეგანი სიგნალების არსებობა უჯრედულ ციკლში შესასვლელად წარმოადგენს მნიშვნელოვან საკონტროლო წერტილს, რომელიც ხელს უწყობს უკონტროლო და ავთვისებიანი ზრდის თავიდან აცილებას. ღეროვანი უჯრედების მრავალი ტიპისთვის, ადგილობრივი ნერვული დაბოლოებებიდან მომდინარე ზრდის სიგნალები აუცილებელია ჰომეოსტატიკური ღეროვანი უჯრედების პოპულაციის სიმჭიდროვის შესანარჩუნებლად.

ნერვული რეგულირების ეს სისტემა ერთ-ერთი პირველია, რომელსაც ავთვისებიანი ტრანსფორმაციისკენ მიმავალ გზაზე სიმსივნური უჯრედები იყენებს.

ნაჩვენებია, რომ სიმპატიკური ნერვული სისტემის ადრენერგული ბოჭკოები ჩართულია სიმსივნის პროგრესირების საწყის ფაზებში, [11] ხოლო სიმსივნური მაინერვირებელი პარასიმპატიკური ნერვული სისტემის ქოლინერგული ბოჭკოები ფუნდამენტურია სიმსივნური უჯრედების ინვაზიასა და მიგრაციაში [12]. აღსანიშნავია, რომ კატექოლამინებისა და აცეტილქოლინის, რომლებიც ნერვული დაბოლოებებიდან გამოიყოფა, სამიზნეს წარმოადგენს სტრომული უჯრედები, რომლებიც აექსპრესირებენ β -AR და მუსკარინულ რეცეპტორებს. ეს დაკვირვება ადასტურებს მოსაზრებას, რომ მიკროგარემო გავლენას ახდენს სიმსივნის ბიოლოგიაზე [10].

პროსტატის სიმსივნის მოდელის გამოყენებით, ნაჩვენებია, რომ სიმპატიკური ნერვების აბლაციამ დაბლოკა სიმსივნის პირველადი ზრდა და დათრგუნა შორეული მეტასტაზების გავრცელება. პროსტატის სიმსივნის ადრეულ ეტაპზე ჩატარებული სიმპატიკტომია და ქიმიური დენერვაცია ანელებს დაავადების ინიცირებას. ეს კვლევები ავლენს ნერვული სისტემის ორმხრივ როლს პროსტატის სიმსივნის დროს; სიმპატიკური ნერვები, რომლებიც ხელს უწყობენ დაავადების ინიცირებას და პარასიმპატიკური ბოჭკოები, რომლებიც გავლენას ახდენენ დაავადების პროგრესირებაზე. ასევე ნაჩვენებია, რომ ნერვული მიკროგარემო ხელს უწყობს დაავადების პროგრესირებას კუჭის სიმსივნის დროსაც. ასევე აქტიურად განიხილება კორტიზოლი, სტრესის მთავარი ჰორმონი და როგორ შეიძლება ის პოტენციურად იყოს ჩართული ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარებაში. ხაზგასასმელია ნერვულ სისტემაში სხვა სასიგნალო მოლეკულების შესწავლის მნიშვნელობა, როგორცაა ოქსიტოცინი და მისი რეცეპტორი და როგორ შეიძლება ჩართული იყოს ისინი კანცეროგენეზში [13]. მექანიზმების დეტალურად გაგება იმის შესახებ, თუ როგორ არის ნერვული სისტემა ჩართული კარცინოგენეზში, პოტენციურად შეიძლება დაეხმაროს ახალი ბიომარკერების იდენტიფიკაციას და ახალი პრევენციული და თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებას სხვადასხვა სიმსივნის დროს [14].

სიმსივნურ უჯრედებს აქვთ მსგავსი მარეგულირებელი სისტემები და ემბრიონულ ნერვულ უჯრედებთან მსგავსი მახასიათებლები. მონაცემებით დასტურდება, რომ სიმსივნურ უჯრედებს გაცილებით მეტი მსგავსება აქვთ ნერვულ წინამორბედ/დეროვან უჯრედებთან, ვიდრე მეზენქიმული ტიპის უჯრედებთან და რომ სიმსივნის წარმოშობა წარმოადგენს უჯრედების ან უჯრედული ხაზების იდენტობის თანდათანობით დაკარგვისა და ნერვული უჯრედების მახასიათებლების შექმნის პროცესს. ასევე მნიშვნელოვანია სიმსივნის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის განხილვა, კონცეფციისა, რომელიც შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს სიმსივნის დაწყებასა და განვითარებაში. ეს სინთეზი იძლევა ახალ შეხედულებებს სიმსივნის წარმოშობის ახსნისა და მანამდე ამოუცნობი ბუნების შესახებ, რაც შეიძლება არ გამოვლინდეს ცალკეული მოლეკულური მოვლენების კვლევებით. [15]

ნეოპლაზიურ უჯრედებსა და ნეირონებს შორის ურთიერთქმედება ხდება არა მხოლოდ ნერვული დეროს შიგნით, როგორც ეს PNI-ის ნიმუშებში აღინიშნება, არამედ უშუალოდ

ნერვულ დაბოლოებებზე. შვანის უჯრედების არსებობა ცალკეული ნერვული ბოჭკოს დაბოლოებაში და პანკრეასის უჯრედებთან კონტაქტში დადასტურებულია როგორც ენდოკრინული, ისე ეგზოკრინული პანკრეასის ქსოვილში ელექტრონული მიკროსკოპით სკანირების დროს. ეს ურთიერთქმედება სავარაუდოდ ნარჩუნდება მაშინაც, როცა ეპითელიური უჯრედები გარდაიქმნება სიმსივნურ უჯრედებად. შვანის იზოლირებული უჯრედები გამოვლინდა თავგებისა და ადამიანის პანკრეასის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის (PanIN) დაზიანებების გარშემო, პანკრეასის ინვაზიური სადინროვანი ადენოკარცინომის წინამორბედი პათოლოგიის დროს, ასევე საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების დროსაც, რაც მიუთითებს შვანის უჯრედების როლზე სიმსივნის პროგრესირების ადრეულ სტადიებზე. შვანის უჯრედებს, რომლებიც მჭიდროდ უკავშირდებიან ნეირონებს, შეუძლიათ ურთიერთქმედება სიმსივნურ უჯრედებთან. [16]

მიუხედავად იმისა, რომ უფრო მეტია ცნობილი ნერვული სისტემის როლის შესახებ სიმსივნის პროგრესირებაში, ნაკლები კვლევაა ჩატარებული მისი როლის გასარკვევად სიმსივნის ინიცირებაში.

ჯერჯერობით, მიღებული დასკვნები მიუთითებს ნერვული სისტემის პოტენციურად კრიტიკულ როლზე კანცეროგენეზში. საინტერესო იქნებოდა იმის შესწავლა, თუ რა როლს თამაშობენ სიმსივნის ნერვულ რეგულაციაში სხვა სასიგნალო მოლეკულები, რომლებიც ტრადიციულად დაკავშირებულია ნერვული სისტემის სხვადასხვა ფუნქციებთან, მაგრამ ამავდროულად ჩართული არიან კანცეროგენეზში.[17], [18] ნერვებისა და ნერვული მედიატორების როლის დეტალური გაგება კანცეროგენეზში შეიძლება საფუძველი გახდეს ახალი ბიომარკერების იდენტიფიცირებისა და ახალი პრევენციული, ადრეული გამოვლენის ან თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებისა სხვადასხვა ტიპის სიმსინეების შემთხვევაში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] S. Faulkner, P. Jobling, B. March, C. C. Jiang, and H. Hondermarck, “Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer,” *Cancer Discov*, vol. 9, no. 6, pp. 702–710, Jun. 2019, doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1398.
- [2] B. Boilly, S. Faulkner, P. Jobling, and H. Hondermarck, “Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer,” *Cancer Cell*, vol. 31, no. 3, pp. 342–354, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.005.
- [3] W. Wang *et al.*, “Nerves in the Tumor Microenvironment: Origin and Effects,” *Front Cell Dev Biol*, vol. 8, Dec. 2020, doi: 10.3389/fcell.2020.601738.
- [4] J. Bründl, S. Schneider, F. Weber, F. Zeman, W. F. Wieland, and R. Ganzer, “Computerized Quantification and Planimetry of Prostatic Capsular Nerves in Relation to Adjacent Prostate Cancer Foci,” *Eur Urol*, vol. 65, no. 4, pp. 802–808, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.043.

- [5] P. D. Vermeer, “Exosomal Induction of Tumor Innervation,” *Cancer Res*, vol. 79, no. 14, pp. 3529–3535, Jul. 2019, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3995.
- [6] C. T. Lucido *et al.*, “Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes,” *Gynecol Oncol*, vol. 154, no. 1, pp. 228–235, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.651.
- [7] L. Gao, H. Bo, Y. Wang, J. Zhang, and M. Zhu, “Neurotrophic Factor Artemin Promotes Invasiveness and Neurotrophic Function of Pancreatic Adenocarcinoma In Vivo and In Vitro,” *Pancreas*, vol. 44, no. 1, pp. 134–143, Jan. 2015, doi: 10.1097/MPA.0000000000000223.
- [8] M. Amit *et al.*, “Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer,” *Nature*, vol. 578, no. 7795, pp. 449–454, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-1996-3.
- [9] S. Gillespie and M. Monje, “The Neural Regulation of Cancer,” *Annu Rev Cancer Biol*, vol. 4, no. 1, pp. 371–390, Mar. 2020, doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030419-033349.
- [10] B. Boilly, S. Faulkner, P. Jobling, and H. Hondermarck, “Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer,” *Cancer Cell*, vol. 31, no. 3, pp. 342–354, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.005.
- [11] M. Arese, F. Bussolino, M. Pergolizzi, L. Bizzozero, and D. Pascal, “Tumor progression: the neuronal input,” *Ann Transl Med*, vol. 6, no. 5, pp. 89–89, Mar. 2018, doi: 10.21037/atm.2018.01.01.
- [12] C. Magnon *et al.*, “Autonomic Nerve Development Contributes to Prostate Cancer Progression,” *Science (1979)*, vol. 341, no. 6142, Jul. 2013, doi: 10.1126/science.1236361.
- [13] T. Harricharran and O. O. Ogunwobi, “Emergence of neural regulatory mechanisms in carcinogenesis,” *World J Clin Oncol*, vol. 10, no. 8, pp. 279–282, Aug. 2019, doi: 10.5306/wjco.v10.i8.279.
- [14] A. A. Keskinov, V. Tapias, S. C. Watkins, Y. Ma, M. R. Shurin, and G. V Shurin, “Impact of the Sensory Neurons on Melanoma Growth In Vivo.,” *PLoS One*, vol. 11, no. 5, p. e0156095, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0156095.
- [15] Y. Cao, “Tumorigenesis as a process of gradual loss of original cell identity and gain of properties of neural precursor/progenitor cells,” *Cell Biosci*, vol. 7, no. 1, p. 61, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13578-017-0188-9.
- [16] S. Deborde and R. J. Wong, “How Schwann cells facilitate cancer progression in nerves,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 74, no. 24, pp. 4405–4420, Dec. 2017, doi: 10.1007/s00018-017-2578-x.
- [17] M. J. Scerbo and J. M. Gerdes, “Bonding With β -Cells-A Role for Oxytocin in Glucose Handling.,” *Diabetes*, vol. 66, no. 2, pp. 256–257, Feb. 2017, doi: 10.2337/dbi16-0053.
- [18] B. Lerman, T. Harricharran, and O. O. Ogunwobi, “Oxytocin and cancer: An emerging link.,” *World J Clin Oncol*, vol. 9, no. 5, pp. 74–82, Sep. 2018, doi: 10.5306/wjco.v9.i5.74.

The Role of the Local Neural microenvironment in the Progression of cervical intraepithelial Neoplasia

A critical review

Giorgi Gogitidze, Shota Kepuladze, Nino Tevzadze, Giorgi Burkadze

Tbilisi State Medical University

Abstract

The peripheral nervous system is an essential component of the microenvironment of the cervix. Nerves regulate the physiological functions of internal organs and participate in the trophic process, tissue development, recovery and regeneration. It is also known that nerve endings release various neurotransmitters. Mechanisms of stimulation of nerve growth during tissue development and regeneration remain unclear. The Role of the nervous microenvironment in tumour processes has not yet been studied, although intensive research is underway to identify biomarkers of nervous tissue; so far, the obtained findings indicate a potentially critical role of the nervous system in carcinogenesis. It is interesting to study what Role other signalling molecules play in the neural regulation of tumours, which are traditionally associated with various functions of the nervous system but at the same time are involved in carcinogenesis. A detailed understanding of the Role of nerves and neural mediators in carcinogenesis can serve as a basis for identifying new biomarkers and developing new preventive, early detection or therapeutic strategies for different types of cancers.

Keywords: cervical cancer; intraepithelial neoplasia; microenvironment; nervous system;