

综述

肾上腺素能受体在脑胶质瘤发生和发展中作用的研究进展

贺焯^{1, #}, 朱瑜格^{2, #}, 刘伟柱³, 张文华³, 潘秉兴³, 胡萍^{2, *}

南昌大学¹医学部医学实验教学中心; ²转化医学研究院生物技术与生物诊疗药物研发中心; ³生命科学研究院恐惧与焦虑障碍研究室, 南昌 330031

摘要: 脑胶质瘤是侵袭能力极强的恶性肿瘤, 目前治疗策略主要是手术治疗辅助放射治疗、化学治疗和免疫治疗等多种治疗, 但疗效有限。肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)是体内一种重要的应激激素受体, AR通过激活下游不同信号转导通路广泛参与调节多种肿瘤的发生与发展进程。最近研究显示, AR在脑胶质瘤细胞以及组织中表达失调, 在脑胶质瘤的发生、侵袭和转移等一系列生物学行为中发挥着重要作用。本文对近年来AR在脑胶质瘤发生和发展中的研究进展进行综述, 为以AR为靶点的脑胶质瘤的预防和治疗提供理论依据。

关键词: 脑胶质瘤; 肾上腺素能受体; 应激; 肿瘤生长

中图分类号: R739.4; Q26

Role of adrenergic receptors in tumorigenesis and development of glioma

HE Ye^{1, #}, ZHU Yu-Ge^{2, #}, LIU Wei-Zhu³, ZHANG Wen-Hua³, PAN Bing-Xing³, HU Ping^{2, *}

¹Center for Basic Medical Experiment; ²The Center for Biotechnology and Biopharmaceutics, Institute of Translational Medicine; ³Laboratory of Fear and Anxiety Disorders, Institute of Life Science, Nanchang University, Nanchang 330031, China

Abstract: Gliomas are malignant tumors with strong invasiveness. The current treatment strategy is surgical treatment assisted by a variety of radiotherapies, chemotherapies and immunotherapies. However, the curative efficacy is limited. Adrenergic receptor (AR) is an important stress hormone receptor, which is highly involved in the regulation of the tumorigenesis and progression of various tumors by activating different downstream signal transduction pathways. Recent studies have shown that AR is dysregulated in glioma cells and tissues, and plays an important role in a series of biological behaviors such as tumorigenesis, invasion and metastasis of glioma. This article reviews the research progress of AR in the field of glioma in recent years, which provides a theoretical basis for the prevention and treatment of glioma targeting the AR.

Key words: glioma; adrenergic receptor; chronic stress; tumor growth

脑胶质瘤是颅内最常见的原发性肿瘤, 有研究表明其占有原发性脑肿瘤的16%左右, 男性发病率高于女性, 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变型脑胶质瘤占全部脑胶质瘤的10%, 脑胶质瘤发病年龄绝大多数在50岁以上^[1, 2]。美国脑瘤协会统计数据表明, 脑胶质瘤从诊断到死

亡的平均时间只有11~15个月, IDH突变型脑胶质瘤从诊断到死亡的平均时间为27~31个月, 患者的5年生存率通常不到5%。恶性脑胶质瘤是体内血液供应最丰富的肿瘤之一, 与其它类型的脑部肿瘤不同, 脑胶质瘤可以快速向周围脑组织渗透性侵袭生长, 并通过神经纤维网扩散至对侧大脑, 形成不

Received 2019-08-24 Accepted 2020-01-02

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81760505, 81601179) and Key Research and Development Program of Jiangxi Province, China (No. 20181ACG70003).

[#]These authors contributed equally to this review.

^{*}Corresponding author. E-mail: canyhp@163.com

正常的脉管系统, 其侵袭性强、术后复发快、死亡率高, 被认为是神经外科最棘手的早亡肿瘤, 在当前医疗水平下几乎无法治愈。目前脑胶质瘤的治疗措施主要包括外科手术治疗、放射治疗、化学治疗、免疫治疗和肿瘤区电疗 (tumor treating fields, TTF) [3,4]。虽然手术切除是临床上治疗脑胶质瘤的主要措施, 但其术后极易复发, 无法达到根治的目的; 放射治疗和化学治疗的敏感性存在显著差异, 且副作用大, 易产生耐药性; 免疫治疗尚缺乏明确的免疫学指标; 而 TTF 治疗又存在设备佩戴不便、造成皮肤刺激及价格昂贵等缺点 [5]。因此, 寻找更好的治疗方法和更有效的治疗靶点是当今治疗脑胶质瘤的迫切需求。最近兴起的分子靶向治疗具有作用靶点明确、安全性高和毒副作用小等优点, 是近年来的研究热点。

近期研究表明, 应激激素受体——肾上腺素能受体 (adrenergic receptor, AR) 在肿瘤发生和发展中发挥了关键作用, 被认为是肿瘤治疗的重要靶点 [6,7]。例如, β -AR 拮抗剂 (β -blocker) 是临床上广泛使用的治疗心律失常、高血压和焦虑的药物, 研究表明其可产生抗肿瘤效应 [8], 抑制肺癌 [7]、结肠癌 [9] 和黑色素瘤 [10] 等肿瘤细胞增殖。应激是指生物体受到外界应激因子刺激时, 在没有发生病理性损害前所产生的一系列非特异性应答反应。适度的应激反应有利于机体积极应对周边的恶劣环境, 提高机体生存适应能力, 但长期不受控制的应激暴露 (慢性应激) 则会严重影响个体的身心健康, 诱发一系列身心疾患, 包括心脏病、免疫疾病、内分泌紊乱症以及多种神经和精神疾病。越来越多证据表明, 慢性应激暴露亦是引发肿瘤的重要因素 [8,11]。当机体经受应激时, 交感神经系统快速激活, 进而导致肾上腺素 (epinephrine) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine) 等儿茶酚胺类激素分泌增加, 由此激活 AR 介导的下游信号通路, 并参与多种生理与病理生理功能调控 [12]。有研究显示, 慢性应激过程中分泌的去甲肾上腺素能通过 β -AR 通路促进肿瘤的发生和转移 [13], 但肾上腺素对肿瘤发生的促进作用并未被确认, 有研究显示肾上腺素可通过诱导 IL-6 敏感的自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 抑制肿瘤的生长 [14]。另外, 当人们使用三环抗抑郁药物后, 全身去甲肾上腺素水平会急剧升高, 肿瘤发生的风险也会相应地增加 [15], 这提示去甲肾上腺素可能是促进肿瘤发生的一个重要因子。AR 在脑内表达量异常丰富, 其活性异常会导致星形胶质细胞瘤等脑胶质瘤的发

生 [16,17]。本文就 AR 在脑胶质瘤发生和发展中作用的研究进展作一综述。

1 AR的结构与功能

AR 是 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 家族成员之一, 在结构上包含一个胞外区、一个 7 次跨膜螺旋结构域和一个胞内区。GPCR 的结构特征和在信号传导中的重要作用决定了其可以作为很好的药物靶标。目前世界药物市场上约有 40% 的药物以 GPCR 为靶点, 因此以 GPCR 为靶点的药物在医药产业中占据显著地位, 也是当前研究领域炙手可热的靶点之一 [18]。AR 包括 α -AR 和 β -AR 两种类型, 而这两类受体又可细分为多种受体亚型, 包括 3 个 α_1 亚型 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), 3 个 α_2 亚型 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) 和 3 个 β 亚型 (β_1 , β_2 , β_3)。其中 α_1 型受体通过 Gq 蛋白激活细胞膜上的磷脂酶 C- β (phospholipase C- β , PLC- β), 使细胞膜上 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 水解成第二信使 1,4,5-三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5-triphosphate, IP3) 和二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG), 由此增加胞内 Ca^{2+} 浓度, 从而激活下游一系列信号通路, 将胞外信号转换为胞内信号。 α_2 型受体通过耦联 Gi 蛋白抑制腺苷酸环化酶活性, 降低胞内 cAMP 水平, 进而抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 介导的下游信号通路 (图 1)。 β 型受体则主要激活 Gs 蛋白, 由此产生与 Gi 蛋白相反的生物学效应, 即活化腺苷酸环化酶, 增加胞内 cAMP 水平, 激活 cAMP/PKA 信号通路 [19], 促进下游一系列信号分子表达, 如激活 VEGF、MMP-2 和 MMP-7, 促进血管生成 [20]。值得注意的是, 最近有研究显示, β 型受体同样可以激活 Gi 蛋白, 也可以激活不依赖于 G 蛋白的信号通路, 如 β -arrestin 依赖的下游信号转导 [21]。同时, 在 HEK293 细胞中, β -AR 可以不依赖 cAMP、Gs 和 Gi 蛋白, 通过激活 PLC, 开放 InsP3 受体, 从而介导细胞内 Ca^{2+} 的动员 [22] (图 2)。AR 激活下游信号的多样性决定了其功能的复杂性, 例如, 特异性激活 AR 后促进多种肿瘤细胞的增殖, 包括肺癌 [23]、卵巢癌 [24]、肝癌 [25]、胰腺癌 [26]、前列腺癌 [27]、胃癌 [28], 而在乳腺癌细胞中, AR 被激活后却可抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖 [29]。肾上腺素能系统在肿瘤调控中也发挥着重要作用。前列腺癌患者中肾上腺素能神经纤维密度越高, 预后越差 [30]。阻断前列腺癌中 β -AR 信号转导会改变内皮细胞的

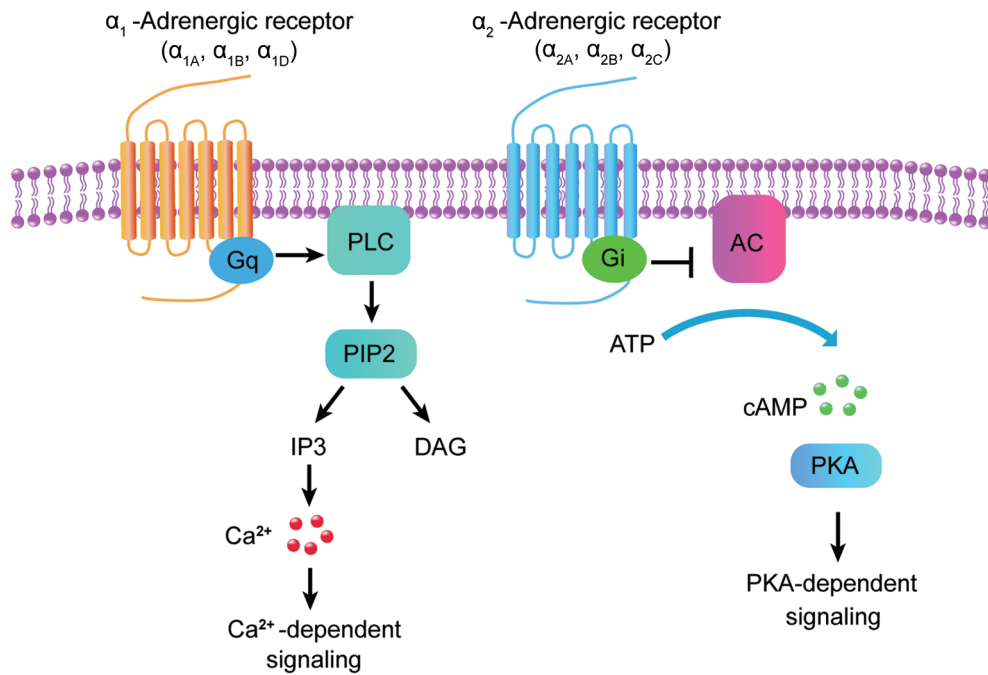


图 1. α型肾上腺素能受体亚型及其激活下游信号通路示意图

Fig. 1. Schematic diagram of the subtypes of α-adrenergic receptor (α-AR) and its downstream signaling pathways. The α₁-AR activates phospholipase C (PLC) by coupling to Gq G-protein, which can hydrolyze phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) to 1,4,5-trisphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG), activating the downstream signaling pathways. The α₂-AR inhibits adenylyl cyclase (AC) by coupling to Gi G-protein, and reduces intracellular cAMP level, thereby inhibiting cAMP/PKA signaling pathways.

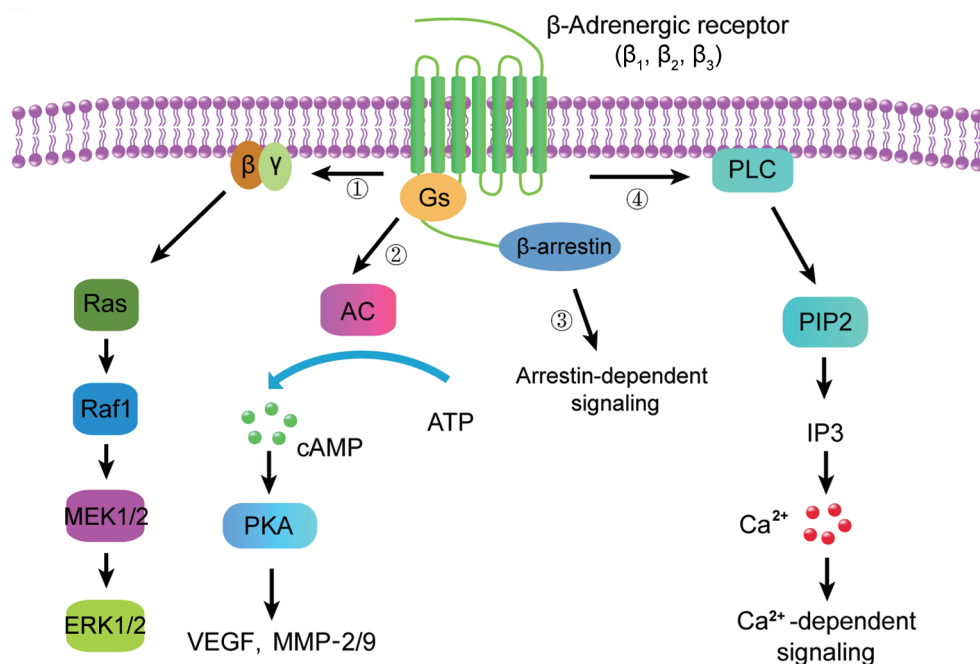


图 2. β型肾上腺素能受体亚型及其激活下游信号通路示意图

Fig. 2. Schematic diagram of the subtypes of β-adrenergic receptor (β-AR) and its downstream signaling pathways. The β-ARs signal through G_{βγ} and G_s G-proteins via activation of Ras→Raf1→MEK1/2→ERK1/2 signaling and cAMP/PKA signaling respectively (①②). Besides, β-AR can also activate G protein-independent signaling pathways, such as β-arrestin-dependent signaling and phospholipase C (PLC)/IP₃/Ca²⁺ signaling (③④)^[34]. AC: adenylyl cyclase; PIP₂: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; IP₃: inositol 1,4,5-trisphosphate.

新陈代谢能力, 从而抑制侵袭性前列腺癌的血管生成^[31]。Renz 等人证明慢性应激会诱导神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 或脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 分泌增加, 进而促进肾上腺素能神经纤维的新生, 而阻断 β_2 -AR 信号转导可抑制应激诱导的神经生长和胰腺肿瘤发生^[32]。单胺氧化酶能够促使肾上腺素与去甲肾上腺素降解, 从而抑制 α_1 -AR 和 β_2 -AR 介导的肝癌侵袭, 并促进失巢凋亡^[33]。以上研究表明, AR 可参与调控多种肿瘤细胞的存活、侵袭、凋亡和血管生成。另外, 新生的肾上腺素能神经纤维还可调控肿瘤微环境进而影响肿瘤进展。

2 AR在脑胶质瘤发生和发展中的作用

2.1 α -AR与脑胶质瘤

α -AR 参与多种肿瘤的发生和发展, 如 α_2 -AR 的激活能够促进乳腺癌以及胰腺癌细胞增殖^[35, 36], 但是关于 α -AR 在脑胶质瘤中作用的研究并不多。有研究显示, 哌唑嗪 (prazosin) 作为 α_1 -AR 的非选择性拮抗剂和 α_{2B} -AR 的选择性拮抗剂, 不仅能诱导体外培养的脑胶质瘤起始细胞 (glioblastoma-initiating cells, GICs) 及其分化后细胞的凋亡, 而且能抑制小鼠体内原位移植人源 GICs 诱发的脑胶质瘤生长^[37]。进一步研究显示, 下调 PKC δ 表达后, prazosin 诱导的细胞凋亡被显著抑制, 同时 prazosin 介导的 AKT 磷酸化抑制作用也被减弱, 说明 prazosin 导致的抗肿瘤效应主要通过活化 PKC δ 并抑制 AKT 磷酸化而实现的。值得注意的是, GICs 细胞膜提取物中并没有发现 prazosin 的结合位点, 提示 prazosin 的抗肿瘤效应不直接依赖于 α -AR, 可能源自其脱靶效应或者细胞毒性。但在神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 中, 经 prazosin 处理后, AKT 磷酸化以及 NSCs 细胞凋亡并不受影响; 在用 prazosin 处理的小鼠大脑中也没有发现明显的损伤, 证明 prazosin 促进 GICs 细胞凋亡并非由于其细胞毒性, 而是因为 prazosin 诱导 PKC δ 激活, 导致 AKT 通路被抑制, 并伴随 caspase-3 激活, 从而最终导致 GICs 细胞凋亡, 但具体的分子机制仍有待进一步阐明^[37]。还有研究显示, α_1 -AR 拮抗剂多沙哌嗪 (doxazosin) 可以调控血管紧张素肽的生物活性, 从而发挥抑制脑胶质瘤细胞增殖的作用^[38]。

2.2 β -AR与脑胶质瘤

β -AR 是介导交感神经系统儿茶酚胺递质生理

学效应的主要受体。 β -AR 激活后, 主要通过增加胞内第二信使 cAMP 水平, 激活 PKA 信号通路, 使得血管表皮生长因子表达增加, 进而增强多种肿瘤生长、侵袭和血管生成的能力。 β -AR 是脑胶质瘤中研究最多的 AR, 在脑胶质瘤发生中发挥着重要的作用^[39]。

本课题组近期研究显示, 在脑胶质瘤 U87-MG 细胞中未检测到 β_1 -AR 和 β_2 -AR 表达, 而在恶性程度高的脑胶质瘤 U251-MG 细胞中可以检测到 β_1 -AR 和 β_2 -AR 表达, 且 β_2 -AR 表达水平相对较高^[17]。此外, 在恶性程度较高的人源星形胶质细胞瘤 1321N1 和 U118-MG 细胞中也发现 β_2 -AR 的表达, 但其在 U118-MG 细胞中的表达水平显著低于 1321N1 细胞^[40, 41]。另外, Sardi 等检测了 12 例恶性原发性脑胶质瘤的儿童肿瘤组织以及 U87-MG、T98G 和 Daoy 脑胶质瘤细胞系中 β -AR 基因的表达情况, 发现 β_1 -AR 和 β_2 -AR 在脑胶质瘤组织及细胞系中普遍有表达, 但均未检测到 β_3 -AR 的表达^[42]。Annabi 等研究显示在脑胶质瘤患者中能够检测到 β_1 -AR、 β_2 -AR 和 β_3 -AR 的表达, 然而在体外培养的脑胶质瘤 U87-MG 细胞中却检测不到 β_1 -AR、 β_2 -AR 和 β_3 -AR 表达; 在移植了 U87-MG 原位脑胶质瘤的肿瘤组织中又检测到上述 3 种 β -AR 的表达^[43]。我们推测可能是 β -AR 在恶性程度较高的脑胶质瘤细胞中表达更高, 而且在肿瘤组织形成尤其是在血管生成过程中 β -AR 发生了自适应过程, 由此导致 β -AR 表达水平的升高。

在功能方面, β -AR 在不同的脑胶质瘤细胞中的作用存在明显差异。例如, β_2 -AR 激动剂能够显著抑制星形胶质细胞瘤 1321N1 和 U118-MG 细胞增殖, 且这种抑制效应能够被 β_2 -AR 拮抗剂普萘洛尔 (propranolol) 所阻断^[41]。而在脑胶质瘤 U87-MG 细胞中, β_2 -AR 激动剂却没有促增殖效应, 这与 U87-MG 细胞不表达 β_2 -AR 结果是一致的^[17, 41]。与此相反, 本课题组研究显示, 利用异丙肾上腺素 (isoproterenol, ISO) 激活 β -AR 后却可显著促进脑胶质瘤 U251-MG 细胞的增殖^[17]。目前仍不清楚导致 β -AR 在不同脑胶质瘤细胞中产生截然相反效应的原因, 我们推测可能是因为 β -AR 在不同细胞中对下游信号通路会产生不同影响。在星形胶质瘤细胞中, β_2 -AR 激动剂 (R,R')-4'-甲氧基-1-萘基非诺特罗 [(R,R')-MNF] 能增加细胞内 cAMP 的含量, 抑制生长因子介导的 ERK1/2 和 PI3K 相关的细胞增殖信号通路, 增加细胞周期蛋白抑制蛋白 p21^{cip1} 和

p27^{kip1} 水平并抑制 cyclin D1 蛋白表达, 从而使细胞周期阻滞在 G1 期, 抑制细胞增殖^[41]。而在 U251-MG 细胞中, β -AR 介导的细胞增殖可能是通过激活 ERK1/2 磷酸化信号通路, 进而导致与细胞迁移、增殖相关的基质金属蛋白酶表达增加^[17]。还有研究显示, ISO 能通过 β_2 -AR/cAMP/Epac/Rap1B 信号通路下调 Rac1 表达, 抑制脑胶质瘤细胞迁移^[44]。

此外, 在大鼠 C6 脑胶质瘤细胞中, 利用 β_2 -AR 激动剂 (R,R')-MNF 激活 β_2 -AR 后可抑制大鼠胶质瘤 C6 细胞的增殖^[34]。后续研究显示 (R,R')-MNF 除了是 β_2 -AR 激动剂外, 同时也是另一种 G 蛋白耦联受体 GPR55 的拮抗剂, 提示 (R,R')-MNF 抑制 C6 细胞增殖的作用可能是两种受体共同作用的结果^[34]。另外, 利用抗抑郁药物贯叶连翘 (*Hypericum perforatum* L.) 提取物贯叶金丝桃素 (hyperforin) 和金丝桃苷 (hyperoside) 处理大鼠 C6 脑胶质瘤细胞使 β_1 -AR 发生内化, 会导致细胞膜上 β_1 -AR 密度降低, 从而抑制 β_1 -AR 介导的下游信号通路, 如降低 cAMP 水平, 进而抑制 PKA 依赖的信号转导等^[45]。Hyperforin 和 hyperoside 处理大鼠 C6 脑胶质瘤细胞可导致细胞膜上 β_2 -AR 的亲性和性降低, 从而影响其介导的下游信号^[39]。但是 hyperforin 和 hyperoside 处理对脑胶质瘤细胞增殖、迁移等过程的作用还有待进一步研究。

3 AR与其它膜受体间的crosstalk在脑胶质瘤发生中的研究

在脑胶质瘤的发生和发展中, AR 和其它膜受体之间的 crosstalk 也发挥着重要的作用。有研究显示 (R,R')-MNF 不仅可作为 β_2 -AR 的激动剂^[46], 同时也是孤儿 G 蛋白耦联受体 GPR55 的拮抗剂^[34, 47]。GPR55 具有致瘤特性, 其表达水平与肿瘤侵袭密切相关, 如 GPR55 表达增加可导致多种肿瘤侵袭, 包括脑胶质瘤、胰腺癌和乳腺癌等。GPR55 激活后可增加 ERK1/2 和 AKT 磷酸化水平, 促进肿瘤的增殖和迁移, 而 β_2 -AR 激活后可抑制胶质瘤细胞的增殖, 提示激活 β_2 -AR 并同时抑制 GPR55 活性可能成为治疗脑胶质瘤的一种新途径^[34, 47]。另外, 在大鼠脑胶质瘤 C6 细胞系中, β -AR 激活后会升高 cAMP 浓度, 进而抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 的活性^[48]。而另有文献报道活化嘌呤受体 P2Y₁₂ 后可解除 β -AR 激活介导的这种抑制作用, 甚至可增强 PI3K/PKB 通路活性, 从而促进大鼠脑

胶质瘤 C6 细胞增殖^[49]。这些研究结果提示 AR 和其它膜受体的 crosstalk 可能对我们理解 AR 在脑胶质瘤中的作用提供重要的指导意义。

此外, 也有越来越多证据表明 AR 可与其它膜受体发生 crosstalk, 共同调控肿瘤的发生和发展。其中研究最多的是 AR 对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的转激活作用。例如, 抑制 α_1 -AR 活性可通过降低 EGFR 介导的 ERK1/2 磷酸化水平抑制乳腺癌细胞增殖并促进其凋亡^[50], 而激活 β -AR 通过 PKA 依赖的途径转激活 EGFR, 进而诱导 AKT 和 ERK1/2 磷酸化, 促进肺癌发展^[51]。其次, AR 也被报道和其它 G 蛋白耦联受体之间有 crosstalk, Schuller 等研究显示, ISO 激活 β -AR 所导致的胰腺癌细胞增殖或迁移可被代谢型 γ -氨基丁酸受体 (GABA_B 受体) 激动剂巴氯芬 (baclofen) 所抑制^[52]。这些研究也为我们在脑胶质瘤中深入探讨 AR 介导的作用机制提供了思路 and 方向。

4 结论与展望

综上所述, AR 尤其是 β -AR 广泛参与了脑胶质瘤发生与发展过程, 它不但在脑胶质瘤细胞凋亡中起作用, 而且在其转移和侵袭方面也扮演重要角色。值得注意的是, 在不同的脑胶质瘤细胞中, β -AR 所发挥的作用并不相同。如前所述, β -AR 激活后可以通过 4 条途径进行信号转导: 第一, 激活 Gs 蛋白依赖的 PKA 信号通路; 第二, 耦联 Gi 蛋白抑制 PKA 信号转导; 第三, 激活 G 蛋白非依赖如 β -arrestin 依赖的 MAPK 信号通路; 第四, 与其它膜受体发生 crosstalk 共同调节下游信号通路。不同脑胶质瘤细胞蛋白表达谱有所差异, 由此可能导致激活不同下游信号通路或激活多条信号通路而发生协同作用, 并最终导致功能差异。这可能也是临床上同一种药物治疗对不同患者的疗效不尽相同的原因之一。而随着对调控脑胶质瘤发生和发展的确切分子机制的研究, 开发能够激活 AR 特异性信号通路的药物或者与其它药物联合治疗可能是对脑胶质瘤进行治疗的一种有效手段, 或将成为脑胶质瘤治疗的新策略。

参考文献

- 1 Ghosh D, Nandi S, Bhattacharjee S. Combination therapy to checkmate Glioblastoma: clinical challenges and advances. Clin Transl Med 2018; 7(1): 33.
- 2 Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner

- DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(10): 1985–1996.
- 3 Aldape K, Brindle KM, Chesler L, Chopra R, Gajjar A, Gilbert MR, Gottardo N, Gutmann DH, Hargrave D, Holland EC, Jones DTW, Joyce JA, Kearns P, Kieran MW, Mellinghoff IK, Merchant M, Pfister SM, Pollard SM, Ramaswamy V, Rich JN, Robinson GW, Rowitch DH, Sampson JH, Taylor MD, Workman P, Gilbertson RJ. Challenges to curing primary brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(8): 509–520.
 - 4 Wang Y, Pandey M, Ballo MT. Integration of tumor-treating fields into the multidisciplinary management of patients with solid malignancies. *Oncologist* 2019; 14(3): 3846–3852.
 - 5 Rick J, Chandra A, Aghi MK. Tumor treating fields: a new approach to glioblastoma therapy. *J Neurooncol* 2018; 137(3): 447–453.
 - 6 Shin KJ, Lee YJ, Yang YR, Park S, Suh PG, Follo MY, Cocco L, Ryu SH. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer. *Curr Pharm Des* 2016; 22(16): 2389–2402.
 - 7 Huang Q, Tan Q, Mao K, Yang G, Ma G, Luo P, Wang S, Mei P, Wu F, Xu J, Guo M, Lv Z, Fan J, Zhang S, Wang X, Jin Y. The role of adrenergic receptors in lung cancer. *Am J Cancer Res* 2018; 8(11): 2227–2237.
 - 8 Krizanova O, Babula P, Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress* 2016; 19(4): 419–428.
 - 9 Coelho M, Moz M, Correia G, Teixeira A, Medeiros R, Ribeiro L. Antiproliferative effects of β -blockers on human colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2015; 33(5): 2513–2520.
 - 10 Dal Monte M, Casini G, Filippi L, Nicchia GP, Svelto M, Bagnoli P. Functional involvement of β 3-adrenergic receptors in melanoma growth and vascularization. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91(12): 1407–1419.
 - 11 Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer* 2019; 125(9): 1417–1431.
 - 12 Budiu RA, Vlad AM, Nazario L, Bathula C, Cooper KL, Edmed J, Thaker PH, Urban J, Kalinski P, Lee AV, Elishaev EL, Conrads TP, Flint MS. Restraint and social isolation stressors differentially regulate adaptive immunity and tumor angiogenesis in a breast cancer mouse model. *Cancer Clin Oncol* 2017; 6(1): 12–24.
 - 13 Barbieri A, Bimonte S, Palma G, Luciano A, Rea D, Giudice A, Scognamiglio G, La Mantia E, Franco R, Perdoni S, De Cobelli O, Ferro M, Zappavigna S, Stiuso P, Caraglia M, Arra C. The stress hormone norepinephrine increases migration of prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol* 2015; 47(2): 527–534.
 - 14 Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, Johannesen HH, Becker JC, Pedersen KS, Dethlefsen C, Nielsen J, Gehl J, Pedersen BK, Thor Straten P, Hojman P. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab* 2016; 23(3): 554–562.
 - 15 Fitzgerald PJ. Is norepinephrine an etiological factor in some types of cancer? *Int J Cancer* 2009; 124(2): 257–263.
 - 16 Yoshioka Y, Kadoi H, Yamamuro A, Ishimaru Y, Maeda S, Noradrenaline increases intracellular glutathione in human astrocytoma U-251 MG cells by inducing glutamate-cysteine ligase protein via β 3-adrenoceptor stimulation. *Eur J Pharmacol* 2016; 772: 51–61.
 - 17 He JJ, Zhang WH, Liu SL, Chen YF, Liao CX, Shen QQ, Hu P. Activation of β -adrenergic receptor promotes cellular proliferation in human glioblastoma. *Oncol Lett* 2017; 14(3): 3846–3852.
 - 18 Keri D, Barth P. Reprogramming G protein coupled receptor structure and function. *Curr Opin Struct Biol* 2018; 51: 187–194.
 - 19 Obeid EI, Conzen SD. The role of adrenergic signaling in breast cancer biology. *Cancer Biomark* 2013; 13(3): 161–169.
 - 20 Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; 12(8): 939–944.
 - 21 Chen Q, Iverson TM, Gurevich VV. Structural basis of arrestin-dependent signal transduction. *Trends Biochem Sci* 2018; 43(6): 412–423.
 - 22 Galaz-Montoya M, Wright SJ, Rodriguez GJ, Lichtarge O, Wensel TG. β -Adrenergic receptor activation mobilizes intracellular calcium via a non-canonical cAMP-independent signaling pathway. *J Biol Chem* 2017; 292(24): 9967–9974.
 - 23 Hu P, He J, Liu S, Wang M, Pan B, Zhang W. β 2-adrenergic receptor activation promotes the proliferation of A549 lung cancer cells via the ERK1/2/CREB pathway. *Oncol Rep* 2016; 36(3): 1757–1763.
 - 24 Huang T, Tworoger SS, Hecht JL, Rice MS, Sood AK, Kubzansky LD, Poole EM. Association of ovarian tumor β 2-adrenergic receptor status with ovarian cancer risk factors and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(12): 1587–1594.
 - 25 Jiang W, Li Y, Li ZZ, Sun J, Li JW, Wei W, Li L, Zhang C, Huang C, Yang SY, Yang J, Kong GY, Li ZF. Chronic restraint stress promotes hepatocellular carcinoma growth by mobilizing splenic myeloid cells through activating β -adren-

- ergic signaling. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 825–838.
- 26 Xiao MB, Jin DD, Jiao YJ, Ni WK, Liu JX, Qu LS, Lu CH, Ni RZ, Jiang F, Chen WC. β 2-AR regulates the expression of AKR1B1 in human pancreatic cancer cells and promotes their proliferation via the ERK1/2 pathway. *Mol Biol Rep* 2018; 45(6): 1863–1871.
- 27 Hultman R, Mague SD, Li Q, Katz BM, Michel N, Lin L, Wang J, David LK, Blount C, Chandy R, Carlson D, Ulrich K, Carin L, Dunson D, Kumar S, Deisseroth K, Moore SD, Dzirasa K. Dysregulation of prefrontal cortex-mediated slow-evolving limbic dynamics drives stress-induced emotional pathology. *Neuron* 2016; 91(2): 439–452.
- 28 Chu KM, Cho CH, Shin VY. Nicotine and gastrointestinal disorders: its role in ulceration and cancer development. *Curr Pharm Des* 2013; 19(1): 5–10.
- 29 Perez Pinero C, Bruzzone A, Sarappa MG, Castillo LF, Luthy IA. Involvement of alpha2- and beta2-adrenoceptors on breast cancer cell proliferation and tumour growth regulation. *Br J Pharmacol* 2012; 166(2): 721–736.
- 30 Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, Frenette PS. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013; 341(6142): 1236361.
- 31 Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, Nakahara F, Cruz CD, Finley LWS, Frenette PS. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science* 2017; 358(6361): 321–326.
- 32 Renz BW, Takahashi R, Tanaka T, Macchini M, Hayakawa Y, Dantes Z, Maurer HC, Chen X, Jiang Z, Westphalen CB, Ilmer M, Valenti G, Mohanta SK, Habenicht AJR, Middelhoff M, Chu T, Nagar K, Tailor Y, Casadei R, Di Marco M, Kleespies A, Friedman RA, Remotti H, Reichert M, Worthley DL, Neumann J, Werner J, Iuga AC, Olive KP, Wang TC. beta2 Adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2018; 33(1): 75–90.e77.
- 33 Li J, Yang XM, Wang YH, Feng MX, Liu XJ, Zhang YL, Huang S, Wu Z, Xue F, Qin WX, Gu JR, Xia Q, Zhang ZG. Monoamine oxidase A suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its trans-activation of EGFR signaling. *J Hepatol* 2014; 60(6): 1225–1234.
- 34 Wnorowski A, Such J, Paul RK, Wersto RP, Indig FE, Jozwiak K, Bernier M, Wainer IW. Concurrent activation of β -adrenergic receptor and blockage of GPR55 disrupts pro-oncogenic signaling in glioma cells. *Cell Signal* 2017; 36: 176–188.
- 35 Schuller HM. Regulatory role of G protein-coupled receptors in pancreatic cancer development and progression. *Curr Med Chem* 2018; 25(22): 2566–2575.
- 36 Castillo LF, Rivero EM, Goffin V, Luthy IA. Alpha2-adrenoceptor agonists trigger prolactin signaling in breast cancer cells. *Cell Signal* 2017; 34: 76–85.
- 37 Assad Kahn S, Costa SL, Gholamin S, Nitta RT, Dubois LG, Feve M, Zeniou M, Coelho PL, El-Habr E, Cadusseau J, Varlet P, Mitra SS, Devaux B, Kilhoffer MC, Cheshier SH, Moura-Neto V, Haiech J, Junier MP, Chneiweiss H. The anti-hypertensive drug prazosin inhibits glioblastoma growth via the PKCdelta-dependent inhibition of the AKT pathway. *EMBO Mol Med* 2016; 8(5): 511–526.
- 38 Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Martos JM. Differential effects of doxazosin on renin-angiotensin-system-regulating aminopeptidase activities in neuro-blastoma and glioma tumoral cells. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2019; 18: 29–36.
- 39 Prenner L, Sieben A, Zeller K, Weiser D, Haberlein H. Reduction of high-affinity beta2-adrenergic receptor binding by hyperforin and hyperoside on rat C6 glioblastoma cells measured by fluorescence correlation spectroscopy. *Biochemistry* 2007; 46(17): 5106–5113.
- 40 Wakshull E, Hertel C, O'Keefe EJ, Perkins JP. Cellular redistribution of beta-adrenergic receptors in a human astrocytoma cell line: a comparison with the epidermal growth factor receptor in murine fibroblasts. *J Cell Biochem* 1985; 29(2): 127–141.
- 41 Toll L, Jimenez L, Waleh N, Jozwiak K, Woo AY, Xiao RP, Bernier M, Wainer IW. β 2-adrenergic receptor agonists inhibit the proliferation of 1321N1 astrocytoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336(2): 524–532.
- 42 Sardi I, Giunti L, Bresci C, Buccoliero AM, Degl'innocenti D, Cardellicchio S, Baroni G, Castiglione F, Ros MD, Fiorini P, Giglio S, Genitori L, Arico M, Filippi L. Expression of beta-adrenergic receptors in pediatric malignant brain tumors. *Oncol Lett* 2013; 5(1): 221–225.
- 43 Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, Moumdjian R, Beliveau R. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol Res* 2009; 60(5): 438–445.
- 44 Malchinkhuu E, Sato K, Maehama T, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Mogi C, Kimura T, Kurose H, Tomura H, Okajima F. Role of Rap1B and tumor suppressor PTEN in the negative regulation of lysophosphatidic acid--induced migration by isoproterenol in glioma cells. *Mol Biol Cell* 2009; 20(24): 5156–5165.
- 45 Jakobs D, Hage-Hulsmann A, Prenner L, Kolb C, Weiser D, Haberlein H. Downregulation of beta1-adrenergic receptors in rat C6 glioblastoma cells by hyperforin and hyperoside from St John's wort. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65(6): 907–915.

- 46 Jozwiak K, Woo AY, Tanga MJ, Toll L, Jimenez L, Kozocas JA, Plazinska A, Xiao RP, Wainer IW. Comparative molecular field analysis of fenoterol derivatives: A platform towards highly selective and effective beta(2)-adrenergic receptor agonists. *Bioorg Med Chem* 2010; 18(2): 728–736.
- 47 Paul RK, Wnorowski A, Gonzalez-Mariscal I, Nayak SK, Pajak K, Moaddel R, Indig FE, Bernier M, Wainer IW. (R,R')-4'-methoxy-1-naphthylfenoterol targets GPR55-mediated ligand internalization and impairs cancer cell motility. *Biochem Pharmacol* 2014; 87(4): 547–561.
- 48 Wang L, Liu F, Adamo ML. Cyclic AMP inhibits extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways by inhibiting Rap1. *J Biol Chem* 2001; 276(40): 37242–37249.
- 49 Kristof VK, Herman S. P2Y12 receptor stimulation inhibits β -adrenergic receptor-induced differentiation by reversing the cyclic AMP-dependent inhibition of protein kinase B. *J Neurochem* 2004; 89: 442–453.
- 50 Hui H, Fernando MA, Heaney AP. The alpha1-adrenergic receptor antagonist doxazosin inhibits EGFR and NF-kappaB signalling to induce breast cancer cell apoptosis. *Eur J Cancer* 2008; 44(1): 160–166.
- 51 Schuller HM, Cekanova M. NNK-induced hamster lung adenocarcinomas over-express beta2-adrenergic and EGFR signaling pathways. *Lung Cancer* 2005; 49(1): 35–45.
- 52 Schuller HM, Al-Wadei HA, Majidi M. GABA B receptor is a novel drug target for pancreatic cancer. *Cancer* 2008; 112(4): 767–778.