

# Neurobiológia nádorových chorôb: od empirie k dôkazom

doc. MUDr. Boris Mravec, PhD.

Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UK v Bratislave a Ústav experimentálnej endokrinológie, SAV, Bratislava

Nádorový rast a tvorba metastáz sú sprevádzané okrem interakcií medzi nádorovými a imunitnými bunkami aj prenosom signálov medzi nádorom a nervovým systémom. Experimentálne a klinické štúdie preukázali, že signály súvisiace s nádorovým rastom sú prenášané do centrálného nervového systému, kde ovplyvňujú aktivitu viacerých oblastí. Centrálny nervový systém môže následne modulovať nádorovú progresiu a tvorbu metastáz. Tento predpoklad podporuje viacero faktov: niektoré nádory sú inervované; neurotransmitery ovplyvňujú proliferáciu nádorových buniek a tvorbu metastáz; aktivácia nervového systému, napríklad v dôsledku pôsobenia stresorov, môže ovplyvniť progresiu nádorovej choroby. Výskum mechanizmov obojsmernej komunikácie medzi bunkami nádoru a centrálnym nervovým systémom, ktorý je náplňou neurobiológie nádorov, prináša rozšírený pohľad na etiopatogézu nádorových chorôb a vytvára podklad pre nové diagnostické a terapeutické postupy v onkológii.

**Kľúčové slová:** inervácia, neurobiológia nádorov, neurotransmitery, psychoneuroimunológia, stres.

## Neurobiology of cancer: from empirism to evidences

Besides interactions between tumor and immune cells, bidirectional transmission of signals between tumor and nervous systems occurs. Experimental and clinical studies proved that signals related to tumor growth are transmitted to the central nervous system and influence activity of several structures. Consequently, the central nervous system may modulate proliferation of tumor cells and development of metastases. This assumption is supported by several facts: certain tumors are innervated; neurotransmitters influence proliferation of tumor cells and development of metastases; activation of nervous system (e.g. as a consequence of stress reaction) may influence progression of tumor. Investigation of mechanisms of bi-directional communication between tumor cells and the central nervous system (neurobiology of cancer) enables complex view of cancer etiopathogenesis and create basis for new diagnostic and therapeutic approaches in oncology.

**Key words:** innervation, neurobiology of tumors, neurotransmitters, psychoneuroimmunology, stress.

## Úvod

Nádorovú transformáciu buniek podmieňujú viaceré faktory, medzi ktoré patrí pôsobenie chemických látok, žiarenie, vírusy, nestabilita genómu, klonálna expanzia, mikroprostredie buniek a zápalová reakcia (1). V súčasnosti sa onkologický výskum zameriava prednostne na štúdium úlohy bunkových regulačných dráh a úlohy imunitného systému v detekcii a eliminácii nádorových buniek (2). Nádorové tkanivo spoločne s mikroprostredím, ktoré obklopuje nádorové bunky ale nepredstavuje izolovaný, autonómny fenomén. Signály vznikajúce v dôsledku nádorovej proliferácie sú prenášané aj do centrálného nervového systému a následne sú deje prebiehajúce v mikroprostredí nádoru a nádorových bunkách modulované ako imunitným, tak aj neuro-endokrinným systémom (3). Okrem imunitného systému tak pri procesoch spojených s proliferáciou nádorových buniek a tvorbou metastáz zohráva významnú úlohu aj ďalší regulačný systém organizmu, centrálny nervový systém (4).

Vzhľadom na úlohu nervového systému v etiopatogéze nádorových chorôb je potrebné procesy spojené so vznikom nádorov

a tvorbou metastáz rozdeliť do dvoch časovo nasledujúcich štádií:

- **Prvé, iniciačné štádium** zahŕňa premenu normálnych buniek organizmu na bunky nádorové v dôsledku pôsobenia pro-karcinogénnych faktorov (napr. chemické karcinogény, rastové faktory, žiarenie a vírusy). V tomto kroku dochádza často k mutáciám protoonkogénov a tumor-supresorových génov, čo vedie k transformácii normálnych buniek na bunky nádorové (5). Deje, ktoré prebiehajú v tomto štádiu pravdepodobne nervový systém nemôže priamo významnejšie ovplyvniť (obrázok 1).
- **Druhé štádium** zahŕňa proliferáciu nádorových buniek a tvorbu metastáz. Práve tieto procesy sú ovplyvňované regulačnými systémami organizmu. V tomto štádiu môže pôsobiť na nádorový rast a tvorbu metastáz aj nervový systém, konkrétne moduláciou činnosti imunitných buniek. Okrem toho môže nervový systém priamo prostredníctvom neurotransmiterov, ako aj prostredníctvom regulácie činnosti endokrinného systému ovplyvňovať mikroprostredie nádoru

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 286–291

a proliferáciu nádorových buniek, a tým sa podieľať na modulácii nádorovej progresie a tvorby metastáz (obrázok 1).

## Od empirie k psychoneuroimunologickým štúdiám

Pozorovania týkajúce sa úlohy nervového systému pri vzniku nádorov možno vystopovať späť až do 2 storočia n.l. V rozprave o nádoroch, *De Tumoribus*, Galén poznamenáva, že u „melancholických“ žien sa vyskytujú nádory reprodukčných orgánov častejšie ako u žien „sangvinickej“ povahy (6). Exaktný výskum zameraný na štúdium vplyvu psychických procesov na priebeh nádorovej choroby začal v druhej polovici 20. storočia. Uskutočnilo sa viacero klinických štúdií, ktoré preukázali, že psychologické a behaviorálne faktory ovplyvňujú progresiu nádorových chorôb, tvorbu metastáz, a tým aj dĺžku prežívania onkologických pacientov (7). Neskoršie psychoneuroimunologické štúdie zistili, že psychologické faktory ovplyvňujú nádorový rast prostredníctvom modulácie bunkových imunitných reakcií (8). Zatiaľ čo prvotné psychoneuroimunologické

štúdie nádorových chorôb sa zameriavali hlavne na základné neuroendokrinné zložky stresovej reakcie, hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnu os a sympatiko-adrenálny systém (9), nálezy z posledných rokov naznačujú, že nervový systém môže modulovať nádorovú proliferáciu a vznik metastáz aj prostredníctvom ďalších dráh, zahŕňajúcich parasympatikové a senzitivné nervy.

### Neurobiológia nádorových chorôb

Neurobiologický pohľad na etiopatogénu nádorových chorôb je založený na viacerých faktoch:

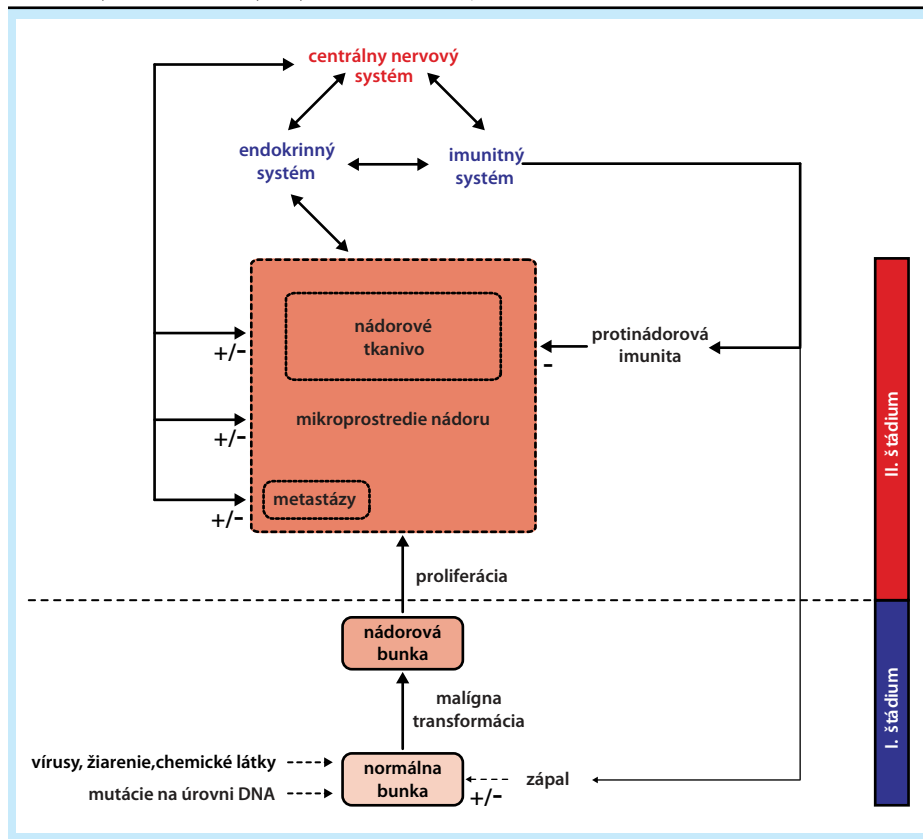
- rôzne typy ľudských nádorov sú inervované;
- viaceré neurotransmitery ovplyvňujú proliferáciu nádorových buniek a tvorbu metastáz;
- stimulácia alebo vyradenie štruktúr centrálného alebo periférneho nervového systému ovplyvňuje nádorový rast;
- psychoneuroimunologické štúdie preukázali vplyv psychosociálnych faktorov na progresiu nádorov a dĺžku prežívania u laboratórných zvierat a onkologických pacientov;
- chronobiologické štúdie poukazujú na negatívny vplyv narušenia cirkadiánnych rytmov na protinádorovú imunitnú reakciu;
- u experimentálnych zvierat a pacientov s nádormi boli preukázané zmeny aktivity centrálného nervového systému.

### Inervácia nádorového tkaniva

V poslednom desaťročí bolo preukázané, že nervové bunky inervujú tkanivo nádoru. Vytváranie inervácie v nádorovom tkanive sa označuje ako neoneurogenéza (10). Z nervových zakončení sa v tkanive nádoru môžu uvoľňovať rôzne neurotransmitery, ktoré ovplyvňujú aktivitu nádorových buniek. Tým sa inervácia môže podieľať na modulácii progresie nádorového rastu a tvorby metastáz (11, 12).

Úlohou nervov inervujúcich tkanivá organizmu nie je iba „jednoduchý“ prenos signálov medzi nervovým systémom a cieľovým tkanivom. Denervácie a skrížene reinervácie štúdie preukázali, že nervy ovplyvňujú fenotypové vlastnosti inervovaných priečne pruhovaných svalových vlákien (13). Preto vyvstáva otázka, do akej miery môže inervácia uplatňovať podobný účinok na nádorové bunky. Denervácia nádorového tkaniva, stimulácia nervových vlákien inervujúcich nádor alebo lokálna aplikácia látok pôsobiacich na receptory pre neurotransmitery, môžu predstavovať niektoré z potenciálnych terapeutických postupov založených na predpoklade, že fenotypové vlastnosti nádorových buniek môžu byť aspoň čiastočne modulované nervovým systémom.

**Obrázok 1.** Štádia vzniku nádorov a tvorby metastáz s vyznačením mechanizmov pôsobenia regulačných systémov organizmu. Prvé, iniciačné štádium je charakterizované pôsobením exogénnych a endogénnych faktorov, ktoré podmieňujú transformáciu normálnych buniek organizmu na bunky nádorové. Druhé štádium je charakterizované proliferáciou nádorových buniek a tvorbou metastáz, pričom oba tieto procesy sú ovplyvňované regulačnými systémami organizmu, imunitným (IS), endokrinným (ES) a nervovým systémom (NS). „+“ potenciácia; „-“, inhibícia.



### Účinky neurotransmiterov na nádorové bunky

Niektoré neurotransmitery vykazujú stimulačný, alebo naopak, inhibičný vplyv na nádorový rast a tvorbu metastáz u najčastejších typov nádorov. Neurotransmitery uvoľnené z autonómnych nervov regulujú viaceré bunkových a tkanivových funkcií ovplyvňovaním uvoľňovania rastových, angiogenetických a metastatických faktorov. Neurotransmitery modulujú proliferáciu, apoptózu, angiogénu a tvorbu metastáz priamo pôsobením na intracelulárne signálne dráhy (14).

Migrácia nádorových buniek, podobne ako migrácia leukocytov a fibroblastov, predstavuje komplexne regulovaný proces. V regulácii migrácie nádorových buniek zohráva významnú úlohu nervový systém v dvoch základných rovinách: a) neurotransmitery regulujú migračnú aktivitu nádorových buniek; b) nervové vlákna môžu vytvárať priestor pre perineurálnu inváziu. Z hľadiska modulačného vplyvu nervového systému na tvorbu metastáz je významným fakt, že neurotransmitery ovplyvňujú interakcie medzi bunkami a extracelulárnym matrixom (15).

Experimentálne štúdie naznačujú, že noradrenalín môže zohrávať úlohu etiologického

faktora pri viacerých typoch nádorov (16). Avšak popisy účinkov noradrenalínu na nádorové bunky sa rôznia. Zatiaľ čo noradrenalín výrazne zvyšuje vývoj metastáz v lymfatických uzlinách v myšom modeli nádoru prostaty a stimuluje migračnú aktivitu SW 480 buniek nádoru hrubého čreva a MDA-MB-468 buniek nádoru prsníka (10), migračná aktivita ľudských ES-2 buniek karcinómu ovárií je po podaní noradrenalínu znížená (17). Ďalší neurotransmitter, acetylcholín, moduluje aktivitu stimulačných a inhibičných neurotransmiterov, ktoré následne regulujú syntézu a uvoľňovanie rastových, angiogenetických a neurotrofných faktorov v mikroprostredí nádoru a v nádorových bunkách (18). Na význam neuronálneho acetylcholínu v regulácii nádorovej progresie a vývine metastáz poukazuje aj výrazný protizápalový účinok acetylcholínu uvoľňovaného z nervových zakončení *nervus vagus* (19). Protizápalový účinok acetylcholínu uvoľňovaného z postgangliových neurónov *nervus vagus* môže mať obzvlášť významnú úlohu pri tých nádoroch, u ktorých zohráva významnú úlohu chronický zápal.

Zatiaľ čo väčšina neurotransmiterov má na migráciu buniek stimulačný vplyv, endogénne látky ako sú amantadín a GABA migráciu nádoro-

vých buniek inhibujú (20, 21). Ďalšou látkou, ktorá vykazuje onkostastický účinok je melatonín (22). Experimentálne štúdie naznačujú aj protinádorový efekt neuropeptidov zo skupiny kortikotropínov (kortikoliberín, urokortín). Receptory pre ne pritom exprimujú bunky viacerých typov nádorov (23).

### Účinok lézie alebo stimulácie štruktúr nervového systému na rast nádorov

Vyradenie určitých nervových štruktúr, alebo naopak, ich stimulácia ovplyvňuje nádorovú progresiu vo viacerých experimentálnych modeloch nádorov. Chemická vagotómia zvyšuje u myši množstvo metastáz v animálnom modeli karcinómu prsníka (24). Predpokladá sa, že inaktivácia senzitivných neurónov vysokou dávkou kapsaicínu potencuje tvorbu metastáz tým, že podporuje rast agresívnejších buniek. Strata mediátorov uvoľňovaných zo senzitivných nervových zakončení (napr. substancia P, kalcitonínu génovo príbuzný peptid) môže viesť k deaktivácii génov zapojených v inhibícii nádorového rastu (25). Podobné údaje boli získané u Babl-c myši s unilaterálnou cervikálnou vagotómiou, ktorým boli podané 4THMpc bunky karcinómu prsníka. Unilaterálna vagotómia signifikantne zvýšila množstvo metastáz v pľúcach, pečeni a obličkách. Tieto nálezy poukazujú na protektívny vplyv *nervus vagus* na vznik metastáz v animálnom modeli karcinómu prsníka (26). Z tohto pohľadu sa ako zaujímavým javí fakt, že chemoterapeutikum vinkristín môže alterovať funkcie *nervus vagus* (27). Je otázne, či chemoterapiou podmienená neuropatia vagu môže interferovať s potenciálne modulačným vplyvom *nervus vagus* na vývoj metastáz.

Aj zásahy v sympatikovom nervovom systéme môžu ovplyvniť nádorový rast. Zatiaľ čo zvýšená aktivita sympatikového nervového systému pôsobí stimulačne na nádory žalúdka, chemická sympatikotómia vedie k signifikantnému poklesu incidencie nádorov žalúdka a má protektívny účinok pri vzniku nádorov v hrubom čreve. Zdá sa, že sympatikové nervy môžu mať významný vplyv aj na vznik a progresiu nádorov v pankrease (28). Na úlohu sympatikového nervového systému v modulácii nádorového rastu poukazuje aj zistenie, že noradrenalín prostredníctvom  $\beta$ -adrenergických receptorov potencuje angiogenézu v rôznych typoch nádorov (napr. ovariálne, nasofaryngeálne), a to zvyšovaním hladín vaskulárneho endotelialného rastového faktora (VEGF) a matrixových metaloproteináz (29).

Vzťah medzi narušením pôsobenia nervového systému a incidenciou a progresiou nádorového rastu u ľudí naznačujú klinické štúdie

u pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú liečbu vredovej choroby žalúdka. Retrospektívne štúdie poukazujú na zvýšené riziko vzniku nádorovej choroby u pacientov s vagotómiou (30), nie všetky nálezy sú ale konzistentné (31, 32). Nejednoznačné nálezy týkajúce sa zvýšeného rizika vzniku nádorov po vagotómii môžu súvisieť aj s pôsobením ďalších faktorov, ako sú hypochlorhydria, infekcia *Helicobacter pylori*, reflux žlče a fajčenie, ktoré sa môžu podieľať na zvýšení incidencie nádorov u týchto pacientov (33).

### Vplyv stresu na nádorovú progresiu: psychoneuroimunologické štúdie

Nádorové ochorenie je spojené s mnohými psychosociálnymi faktormi, ako sú stres, depresia a narušenie sociálnych aktivít. Tieto faktory pôsobiace u onkologických pacientov majú za následok dlhodobú aktiváciu stresovej reakcie. Dôsledkom je nadmerná aktivácia sympatiko-adrenálneho systému a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi s následnými neuroendokrinnými zmenami charakterizovanými zvýšenými plazmatickými hladinami katecholamínov a glukokortikoidov. Zvýšené vyplavovanie mediátorov stresovej reakcie môže ovplyvniť nádorovú progresiu stimuláciou proliferácie nádorových buniek alebo v dôsledku imunosupresívneho pôsobenia chronického stresu, hlavne ovplyvnením činnosti NK buniek (34).

**Sympatiko-adrenálny systém.** Stimulačný vplyv stresu alebo priamej aktivácie  $\beta$ -adrenergických receptorov na nádorový rast je sprostredkovaný zvýšením vaskularizácie nádorových tkanív. Na druhej strane, podanie antagonistov  $\beta$ -adrenergických receptorov vedie k zníženiu hustoty ciev v nádoroch. Navyše, nádorové tkanivo u zvierat exponovaných stresorom obsahuje zvýšené množstvo VEGF a ďalších angiogenetických faktorov, pričom stimulačný vplyv aktivácie  $\beta$ -adrenergických receptorov na nádorový rast bol znížený v prípade, že sa zablokovali molekulárne dráhy zabezpečujúce pôsobenie VEGF. Zdá sa teda, že zvýšenie angiogenézy predstavuje jeden z hlavných mechanizmov stimulačného vplyvu noradrenalínu a adrenalínu na nádorový rast. Tento predpoklad podporuje aj zistenie, že aktivácia  $\beta$ -adrenergických receptorov, ktoré sa nachádzajú na nádorových bunkách vedie k výraznému vzostupu v syntéze angiogenetických faktorov (VEGF, IL-8, IL-6) v bunkách rôznych typov nádorov (napr. nádory ovárií, hrubého čreva, melanóm, faryngeálny karcinóm a mnohopočetný myelóm). Adrenergická stimulácia taktiež zvyšuje sekréciu metaloproteáz (MMP-2 a MMP-9), čo ďalej potencuje angiogenetické a metastatické

procesy. Uvoľňovanie angiogenetických faktorov z nádorových buniek vyvolané katecholamínmi môže byť navyše zvýšené aj v dôsledku sekrécie týchto faktorov zo stromálnych buniek, akými sú napríklad makrofágy nachádzajúce sa v nádorovom tkanive, ktoré tiež obsahujú  $\beta$ -adrenergické receptory. Aj keď sa zdá, že stimulačný účinok noradrenalínu a adrenalínu na uvoľňovanie angiogenetických faktorov predstavuje hlavný mechanizmus ich stimulačného účinku na nádorovú proliferáciu, môžu tieto katecholamíny pôsobiť troficky na endotelové bunky aj priamo prostredníctvom stimulácie ich  $\alpha$ -adrenergických receptorov. Fenylepinefrín, agonista  $\alpha$ -adrenergických receptorov, ktorý nevyvoláva vazokonstriktiu, indukuje proliferáciu a migráciu endotelových buniek a pôsobí stimulačne aj na tvorbu kapilár. Tieto jeho účinky potencuje hypoxia. Nakoľko ischemia tkanív vedie k uvoľneniu noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení, priamy angiogenetický účinok noradrenalínu môže byť výrazne potencovaný v hypoxických oblastiach nádorového tkaniva. Okrem angiogenetických účinkov, môžu noradrenalín a adrenalín ovplyvňovať priamo proliferáciu a invazívnosť nádorových buniek, pričom tieto účinky sa medzi jednotlivými typmi nádorov môžu líšiť. U viacerých typov nádorov (napr. nádory hrubého čreva, ovárií a prostaty) pôsobia stimulačne. U iných typov nádorov ale môže stimulácia adrenergických receptorov pôsobiť inhibične (napr. melanóm a neuroblastóm). U nádorov prsníka sú výsledky nejednoznačné. Ďalší neurotransmitter sympatika, neuropeptid Y, pôsobí stimulačne na angiogenézu, pričom tento účinok je sprostredkovaný jeho vplyvom na endotelové bunky. Stimuluje proliferáciu a migráciu endotelových buniek a tvorbu kapilár, pričom sú tieto účinky závislé na aktivácii endotelovej NO syntázy a čiastočne aj na dráhach aktivovaných VEGF. Okrem angiogenetických účinkov pri retinopatii, hojení rán, ateroskleróze a obezite bol preukázaný jeho vplyv aj na nádorovú angiogenézu. V nádoroch pochádzajúcich z neuroendokrinných tkanív, ako je neuroblastóm a Ewingov sarkóm, pôsobí neuropeptid Y uvoľňovaný z nádorových buniek pravdepodobne ako nevyhnutný faktor podieľajúci sa na ich vaskularizácii. Podobne ako pri noradrenalíne a adrenalíne súvisí stimulačný vplyv neuropeptidu Y s jeho angiogenetickým pôsobením sprostredkovaným aj jeho priamym účinkom na rast a prežívanie nádorových buniek. Napríklad pri neuroblastóme neuropeptid Y priamo stimuluje proliferáciu nádorových buniek, zatiaľ čo u buniek Ewingovho sarkómu vyvoláva apoptózu (35).

**Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os.** Komunikáciu medzi centrálnym

nervovým systémom a imunitným systémom sprostredkujú aj chemické signálne molekuly hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi, glukokortikoidy, ktoré vykazujú vo vyšších koncentráciách imunopresívne účinky. Glukokortikoidy taktiež znižujú tvorbu určitých cytokínov a mediátorov zápalu a znižujú účinky niektorých zápalových molekúl v tkanivách (36). Kortizol a jeho metabolit kortizón, pôsobia stimulačne na rast nádorových buniek prostaty v neprítomnosti androgénov a pri zvýšenej sekrécii prostatického špecifického antigénu. Stimulačný účinok glukokortikoidov na nádorovú proliferáciu bol preukázaný aj pri bunkách karcinómu prsníka (37).

Poškodenie bunkovej DNA a následná tvorba abnormálnych buniek je kľúčovým faktorom vzniku nádorov. Bolo preukázané, že stres znižuje hladiny metyltransferázy, významného DNA reparačného enzýmu, ktorého syntéza sa v reakcii na pôsobenie karcinogénov zvyšuje. Súčasný výskum poukazuje aj na relatívne konzistentný účinok stresu na integritu DNA v animálnych experimentoch a naznačuje signifikantnú asociáciu medzi psychologickými faktormi a poškodením DNA u ľudí. Ak sa zoberie do úvahy centrálna úloha poškodenia DNA pri vzniku nádorov a alterácii nádorových antigénov, psychologické faktory môžu ovplyvniť vznik a progresiu nádorov aj prostredníctvom ovplyvnenia integrity DNA (38).

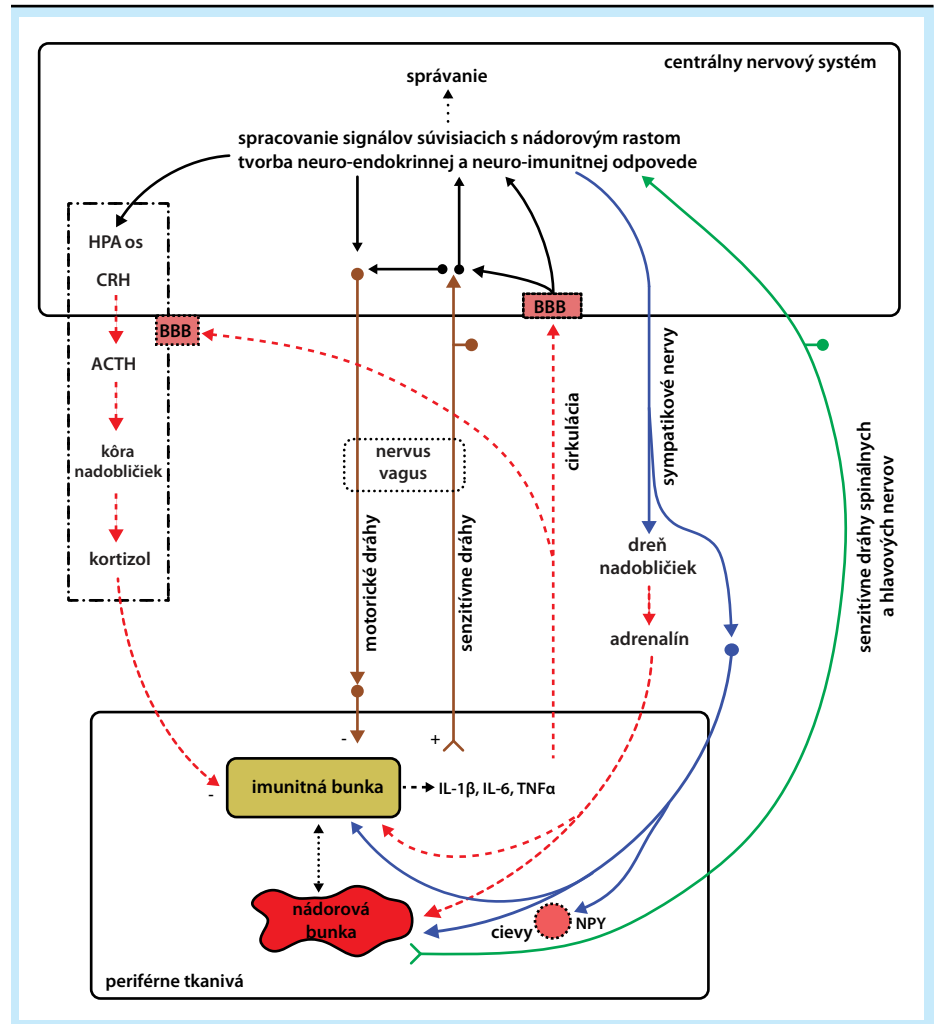
### Chirurgický stres a diseminácia nádorových buniek

Z hľadiska nádorových ochorení je významným faktorom stres spojený s chirurgickým zákrokom u onkologických pacientov. Na základe psychoneuroimunitných interakcií sa predpokladá, že aktivácia stresovej reakcie v dôsledku chirurgickej excízie primárneho nádoru je tým faktorom, ktorý môže zvýšiť tvorbu metastáz. Pri vzniku metastáz zohráva významnú úlohu bunkami sprostredkovaná imunita, ktorá môže byť chirurgickým zákrokom inhibovaná. Aj na základe týchto predpokladov sa odporúča multimodálny terapeutický prístup zameraný na prevenciu vzniku metastáz v perioperačnom období (39). Zistilo sa, že podanie COX-2 inhibítora v kombinácii s  $\beta$ -blokátorom môže pôsobiť preventívne u onkologických pacientov podstupujúcich operačný zákrok (40).

### Vplyv narušenia cirkadiánnych rytmov na nádorový rast

Narušenie cirkadiánnych rytmov predstavuje faktor, ktorý sa môže podieľať na vzniku a potenciácii nádorového rastu. Narušenie cirkadiánnych rytmov slinného kortizolu alebo lokomočnej aktivity je spojené so skráteným prežívaním pacientov

**Obrázok 2.** Dráhy umožňujúce interakciu medzi nervovým systémom, nádorovými bunkami a mikroprostredím nádoru. Signály súvisiace s nádorovým rastom môžu byť prenášané do mozgu prostredníctvom aferentných vagových dráh, senzitivnými spinálnymi a hlavovými nervami (plné čiary) alebo humorálnymi dráhami (prerušované čiary). Po spracovaní týchto signálov môže mozog ovplyvňovať nádorovú progresiu a tvorbu metastáz prostredníctvom sympatikových a parasympatikových nervov ako aj prostredníctvom modulácie aktivity hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HPA) osi a drene nadobličiek. ACTH – adrenokortikotropný hormón; BBB – hematoencefalická bariéra; CRH – kortikoliberín; NPY – neuropeptid Y (upravené podľa 45).



s karcinómom prsníka alebo kolorekta, ktoré je nezávislé od iných známych prognostických faktorov. Dysregulácia cirkadiánnych rytmov pritom predstavuje ako marker, tak aj potenciálny mechanizmus, spájajúci nádorovú proliferáciu a imunopresívne, respektíve imunodysregulačné pôsobenie chronického stresu (41). Okrem toho ovplyvňuje presuny imunitných buniek v jednotlivých kompartmentoch organizmu, vedie k zmenám v cykloch ich proliferácie, ako aj k narušeniu hladín hormónov, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus ako nádorových tak aj nenádorových buniek (42).

### Vplyv psychoterapeutických metód na nádorový rast

Viaceré z psychoterapeutických metód zlepšujú kvalitu života a prežívanie onkologických pacientov, pravdepodobne prostredníctvom ovplyvnenia priebehu depresie, anxiety, vyčerpania, bolesti

a nauzey vznikajúcej v dôsledku chemoterapie a potencovaním pozitívneho prístupu onkologických pacientov (43). Mechanizmus tohto pozitívneho účinku psychoterapie môže byť sprostredkovaný širokým spektrom faktorov zahŕňajúcich zníženú aktivitu systémov stresovej reakcie, zmenu stravovacích návykov, primeranú fyzickú aktivitu, úpravu cyklov bdenie – spánok a spoluprácu pacienta s lekárom. Niektoré z uvedených faktorov môžu ovplyvňovať priebeh nádorovej choroby prostredníctvom nervovej modulácie činnosti imunitného a endokrinného systému (44).

Vplyv psychosociálnych faktorov na nádorový rast potvrdil aj nedávno publikovaný výskum, ktorý preukázal, že obohatené prostredie inhibuje nádorový rast u myši, a to prostredníctvom stimulačného vplyvu na štruktúry hypotalamu. U zvierat chovaných v obohatenom prostredí došlo k zvýšenej tvorbe mozgového rastového

faktora, ktorý obmedzil nádorový rast prostredníctvom sympatikom sprostredkovanej inhibície tvorby leptínu v bielom tukovom tkanive (3).

### Reakcia centrálneho nervového systému na nádorový rast

Modulačný vplyv nervového systému na nádorovú progresiu môže vykazovať určité podobnosti s niektorými reflexnými reakciami (napr. zápalový reflex) (45). Pôsobenie mozgu na nádorovú proliferáciu je potom podmienené aferentným prenosom signálov súvisiacich s nádorovým rastom do mozgu (obrázok 2). Po spracovaní týchto signálov môžu nasledovať neuro-endokrínne, neuro-imunitné a behaviorálne reakcie (46). Stále však existuje iba obmedzené množstvo údajov o zmenách v aktivite mozgových štruktúr u zvierat s nádormi, podobne je to aj so štúdiami u onkologických pacientov.

Nádorový rast v periférnych tkanivách organizmu vyvoláva viacero procesov, ktoré môžu byť sekundárne signalizované do mozgu. Na objasnenie zmien, ktoré súvisia s vlastným nádorovým rastom, je nevyhnutné rozlišovať medzi špecifickými a nešpecifickými zmenami v aktivite mozgových štruktúr. Špecifickú signalizáciu predstavuje prenos signálov z nádorových buniek do mozgu. Nešpecifickú signalizáciu predstavuje aktivácia mozgových štruktúr súvisiaca s nocicepciou a metabolickými zmenami, ktoré sprevádzajú nádorový rast, ako aj so zmenami v aktivite tkanív a orgánov infiltrovaných nádorovými bunkami (napr. obturácia lúmenu gastrointestinálneho traktu).

Sledovanie expresie protoonkogénu *c-fos* (marker aktivácie neurónov) umožnilo detegovať zmeny v aktivite štruktúr mozgového kmeňa a predného mozgu u potkanov s indukovaným nádorovým rastom (47). Boli pozorované viaceré nešpecifické zmeny v aktivite, ktoré pravdepodobne súvisia s nádorom podmienenou anorexiou a kachexiou. Okrem toho, u myší s implantovaným ovariálnym karcinómom sa zistila v hypofýze zvýšená expresia *c-fos*, *c-jun*, *IL-1* a *IL-6*. Táto reakcia na ovariálny karcinóm je vo viacerých aspektoch podobná reakcii organizmu na bakteriálnu sepsu (48). Nedávno publikovaná štúdia preukázala u potkanov, ktorým sa subkutánne podali Morris Hepatoma 7777 bunky, pokles proliferácie neurónov v hipokampe (49). V modeli fibrosarkómu indukovanom intraperitoneálnou aplikáciou BP6-TU2 buniek sme zistili, že pokročilé štádium nádorového rastu je sprevádzané zvýšenou aktivitou určitých štruktúr mozgového kmeňa a hypotalamu, napríklad *nucleus tractus solitarii*, *nucleus parabrachialis* a *nucleus paraventricularis hypothalami* (50). Zvýšená expresia

*c-fos* neurónmi *nucleus tractus solitarii*, ktoré predstavujú hlavnú prepájaciu štruktúru pre viscerosenzitívne signály, naznačuje, že mozog prijíma signály súvisiace s nádorovým rastom v brušnej dutine. Aktivácia A1 noradrenergických neurónov predĺženej miechy zasa poukazuje na to, že s nádorovým rastom súvisiace signály sú prenášané k vyšším štruktúram mozgu, nakoľko A1 noradrenergické neuróny sa zúčastňujú prenosu signálov súvisiacich s ohrozením (pôsobenie patogénov, alebo predátorov) k štruktúram predného mozgu (napríklad k jadram hypotalamu). Zvýšená expresia *c-fos* v *nucleus paraventricularis hypothalami* môže byť dôsledkom prenosu signálov medzi *nucleus paraventricularis hypothalami* a *nucleus tractus solitarii* alebo A1 noradrenergickými neurónmi (50). Nakoľko spektrum aktivovaných štruktúr mozgového kmeňa u zvierat s nádormi v našich experimentoch je podobné spektru štruktúr aktivovaných imunitnými podnetmi, predpokladáme, že imunitný systém slúži ako senzitivný organ detegujúci prítomnosť nádorových buniek a následne „informuje“ o ich prítomnosti mozog, ktorý potom neuro-endokrinnými a neuro-imunitnými reakciami ovplyvňuje nádorový proces.

Porovnávala sa aj aktivita mozgových štruktúr medzi pacientmi s nádormi a zdravými jedincami. Pozorovaný pokles prefrontálnej aktivity u pacientov s nádormi naznačuje, že reakcia mozgu na nádorový rast vykazuje podobné zmeny, aké sú prítomné u pacientov s depresiou (51). Avšak pri posudzovaní výsledkov týchto štúdií je potrebná opatrnosť, nakoľko je ťažké rozlíšiť účinok nádorového rastu na činnosť mozgu od účinkov chronickej stresovej reakcie, ktorú onkologická diagnóza u pacientov vyvoláva. Uvedené zmeny môžu byť podmienené aj protinádorovou liečbou (52). V inej štúdii sa sledovala mozgová aktivita prostredníctvom pozitronovej emisnej tomografie u pacientov s nádormi pľúc a u kontrolných jedincov (53). Je zaujímavé, že signifikantne vyššiu metabolickú aktivitu vykazovala pravá časť mozočka. Zvýšená aktivita mozočka môže súvisieť s jeho úlohou v regulácii imunitných funkcií, čo je doložené viacerými nálezmi. Napríklad chemická lézia mozočkového jadra *nucleus interpositus* u potkanov mala inhibičný účinok na počet a funkcie T, B a NK lymfocytov (54).

### Dopady štúdií neurobiológie nádorov

Na nádorový rast možno nazerať aj ako na proces, ktorý prekonal nielen protektívne pôsobenie imunitného systému, ale aj kompenzačné reakcie nervového systému. Predpokladá sa, že

nádorové bunky môžu „manipulovať s hostiteľom“ tak, aby organizmus naplnil ich požiadavky. Uvažuje sa napríklad, že s nádorom súvisiaca hypoxia môže vyvolať lokálnu zmenu v aktivite sympatikového systému, ktorá podporuje proliferáciu nádorových buniek a vedie k zníženiu imunitnej reakcie organizmu na nádorové tkanivo (55). Okrem toho, nádorovým procesom aktivovaný imunitný systém môže ovplyvniť funkcie centrálneho nervového systému, konkrétne metabolizmus neurotransmiterov, funkcie neuropeptidov, cyklus spánok – bdenie, regionálnu mozgovú aktivitu, a taktiež správanie (56).

Inú oblasť súvisiacu s objasnením etiopatogenézy nádorov s využitím neurobiologického prístupu môže predstavovať s vyšším vekom súvisiaca zvýšená incidencia nádorových chorôb (57). Predpokladá sa, že popri procesoch spojených s poškodením a reparáciou DNA, dochádza aj s vekom súvisiacim poklesom regulačných funkcií centrálneho nervového systému, čo môže aspoň čiastočne vysvetliť tento fenomén. Napríklad s vekom súvisiace zmeny vo vagovej senzitivnej inervácii gastrointestinálneho traktu (58) môžu viesť k narušeniu vagového imunomodulačného vplyvu, a tým podmieňovať zápalové zmeny v tráviacom trakte, ktoré sa môžu podieľať na zvýšenom výskyte nádorov tráviaceho traktu.

Podrobnejšie poznanie mechanizmov a dráh, podieľajúcich sa na komunikácii medzi nádorovým tkanivom a mozgom vytvára podklad pre:

- ovplyvnenie kompenzačných mechanizmov, ktoré iniciuje centrálny nervový systém, a to prostredníctvom farmák alebo neuro-stimulačných, resp. inhibičných metód;
- cieľnú moduláciu neurotransmisie na úrovni spojov, vytvorených medzi nervovým zakončením a nádorovou bunkou;
- cieľnú inhibíciu stresovej reakcie u onkologických pacientov, obzvlášť počas chirurgických zásahov s cieľom obmedziť vznik metastáz.

### Záver

Údaje získané v posledných rokoch poukazujú na to, že centrálny nervový systém reaguje na patologické procesy prebiehajúce v periférnych tkanivách organizmu koordinovanou neuro-endokrinnou a neuro-imunitnou reakciou (59). Stále zrejmejším sa stáva fakt, že k týmto reakciám dochádza aj pri nádorových chorobách. Neurobiologický pohľad na etiopatogenézu nádorov, ktorý je založený na integrácii onkologických a neurovedných prístupov, vytvára podklad

pre objasnenie mechanizmov a dráh, ktoré sa podieľajú na prenose signálov súvisiacich s nádorovým rastom do mozgu, aktivácii kompenzačných reakcií umožňujúcich následnú moduláciu nádorovej proliferácie a tvorby metastáz. Objasnenie týchto mechanizmov a dráh môže prispieť k zavedeniu nových preventívnych, diagnostických a terapeutických postupov v onkológii.

## Podakovanie

*Táto práca bola podporená Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (APVV-0045-06 a APVV-0007-10) a Európskym fondom regionálneho rozvoja – Podpora výskumných aktivít (ITMS 26240120015).*

## Literatúra

- Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. Models of carcinogenesis: An overview. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1703-1709.
- Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: Immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 715-727.
- Cao L, Liu X, Lin EJ et al. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte bdnf/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell* 2010; 142: 52-64.
- Lang K, Entschladen F, Weidt C et al. Tumor immune escape mechanisms: Impact of the neuroendocrine system. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 749-760.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Rosch PJ. Stress and cancer: Disorders of communication, control, and civilization; in Cooper CL (ed) *Handbook of stress, medicine and health*. Boca Raton, CRC Press, 1996, pp 27-60.
- Spiegel D, Kato PM. Psychosocial influences on cancer incidence and progression. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 4: 10-26.
- Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL et al. Psycho-oncology and cancer: Psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4: 165-169.
- Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: Implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 515-527.
- Entschladen F, Palm D, Niggemann B et al. The cancer's nervous tooth: Considering the neuronal crosstalk within tumors. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 171-175.
- Entschladen F, Palm D, Lang K et al. Neoneurogenesis: Tumors may initiate their own innervation by the release of neurotrophic factors in analogy to lymphangiogenesis and neoangiogenesis. *Med Hypotheses* 2006; 67: 33-35.
- Lang K, Bastian P. Neurotransmitter effects on tumor cells and leukocytes. *Prog Exp Tumor Res* 2007; 39: 99-121.
- Mendler L, Pinter S, Kiricsi M et al. Regeneration of re-innervated rat soleus muscle is accompanied by fiber transition toward a faster phenotype. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 111-123.
- Schuller HM. Neurotransmission and cancer: Implications for prevention and therapy. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 655-671.
- Voss MJ, Entschladen F. Tumor interactions with soluble factors and the nervous system. *Cell Commun Signal* 2010; 8: 21.
- Fitzgerald PJ. Is norepinephrine an etiological factor in some types of cancer? *Int J Cancer* 2009; 124: 257-263.
- Bastian P, Balcarek A, Altanis C et al. The inhibitory effect of norepinephrine on the migration of es-2 ovarian carcinoma cells involves a rap1-dependent pathway. *Cancer Lett* 2009; 274: 218-224.
- Schuller HM. Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors? *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 195-205.
- Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 418-428.
- Joseph J, Niggemann B, Zaenker KS et al. The neurotransmitter gamma-aminobutyric acid is an inhibitory regulator for the migration of sw 480 colon carcinoma cells. *Cancer Res* 2002; 62: 6467-6469.
- Joseph J, Niggemann B, Zaenker KS et al. Anandamide is an endogenous inhibitor for the migration of tumor cells and t lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 723-728.
- Callaghan BD. Does the pineal gland have a role in the psychological mechanisms involved in the progression of cancer? *Med Hypotheses* 2002; 59: 302-311.
- Wang J, Li S. Corticotropin-releasing factor family and its receptors: Tumor therapeutic targets? *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362: 785-788.
- Erin N, Boyer PJ, Bonneau RH et al. Capsaicin-mediated denervation of sensory neurons promotes mammary tumor metastasis to lung and heart. *Anticancer Res* 2004; 24: 1003-1009.
- Erin N, Zhao W, Bylander J et al. Capsaicin-induced inactivation of sensory neurons promotes a more aggressive gene expression phenotype in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 351-364.
- Erin N, Akdas Barkan G, Harms JF et al. Vagotomy enhances experimental metastases of 4thmpc breast cancer cells and alters substance p level. *Regul Pept* 2008; 151: 35-42.
- Weissman-Fogel I, Dashkovsky A, Rogowski Z et al. An animal model of chemotherapy-induced vagal neuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1634-1637.
- Tatsuta M, Iishi H, Baba M et al. Inhibition of azoxymethane-induced experimental colon carcinogenesis in wistar rats by 6-hydroxydopamine. *Int J Cancer* 1992; 50: 298-301.
- Yang EV, Sood AK, Chen M et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (mmp)-2, and mmp-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* 2006; 66: 10357-10364.
- Caygill CP, Knowles RL, Hall R. Increased risk of cancer mortality after vagotomy for peptic ulcer: A preliminary analysis. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1: 35-37.
- Nelson RL, Briley S, Vaz OP et al. The effect of vagotomy and pyloroplasty on colorectal tumor induction in the rat. *J Surg Oncol* 1992; 51: 281-286.
- Lundegardh G, Ekbohm A, McLaughlin JK et al. Gastric cancer risk after vagotomy. *Gut* 1994; 35: 946-949.
- Jenkins JT, Duncan JR, Hole D et al. Malignant disease in peptic ulcer surgery patients after long term follow-up: A cohort study of 1992 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 706-712.
- Armaiz-Pena GN, Lutgendorf SK, Cole SW et al. Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 10-15.
- Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic neurotransmitters and tumor angiogenesis-link between stress and cancer progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706.
- Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-625.
- Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 164-170.
- Heffner KL, Loving TJ, Robles TF et al. Examining psychosocial factors related to cancer incidence and progression: In search of the silver lining. *Brain Behav Immun* 2003; 17 Suppl 1: S109-111.
- Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: Immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003; 17 Suppl 1: S27-36.
- Benish M, Bartal I, Goldfarb Y et al. Perioperative use of beta-blockers and cox-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2042-2052.
- Innominato PF, Palesh O, Dhabhar FS et al. Regulation of circadian rhythms and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: An overlooked interaction in cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11: 816-817.
- Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: A neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 2003; 17: 321-328.
- Spiegel D. Essentials of psychotherapeutic intervention for cancer patients. *Support Care Cancer* 1995; 3: 252-256.
- Spiegel D. Embodying the mind in psychooncology research. *Adv Mind Body Med* 1999; 15: 267-273; discussion 275-281.
- Ondicova K, Mravec B. Role of nervous system in cancer aetiopathogenesis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 596-601.
- Mravec B, Gidron Y, Hulin I. Neurobiology of cancer: Interactions between nervous, endocrine and immune systems as a base for monitoring and modulating the tumorigenesis by the brain. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 150-163.
- Ruud J, Blomqvist A. Identification of rat brainstem neuronal structures activated during cancer-induced anorexia. *J Comp Neurol* 2007; 504: 275-286.
- Carson LF, Roy S, Cain K et al. The central response to ovarian carcinoma simulates the response to sepsis. *J Surg Res* 1998; 75: 97-102.
- Seigers R, Pourtau L, Schagen SB et al. Inhibition of hippocampal cell proliferation by methotrexate in rats is not potentiated by the presence of a tumor. *Brain Res Bull* 2010; 81: 472-476.
- Pirnik Z, Bundzikova J, Bizik J, Hulin I, Kiss A, Mravec B. Activity of brain stem groups of catecholaminergic cells in tumor-bearing rats: response to immobilization stress. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1148: 141-147.
- Tashiro M, Kubota K, Itoh M et al. Hypometabolism in the limbic system of cancer patients observed by positron emission tomography. *Psychooncology* 1999; 8: 283-286.
- Horn CC, Ciucci M, Chaudhury A. Brain fos expression during 48 h after cisplatin treatment: Neural pathways for acute and delayed visceral sickness. *Auton Neurosci* 2007; 132: 44-51.
- Golan H, Kennedy JA, Frenkel A et al. Brain mapping of patients with lung cancer and controls: Inquiry into tumor-to-brain communication. *J Nucl Med* 2009; 50: 1072-1075.
- Peng YP, Qiu YH, Qiu J et al. Cerebellar interposed nucleus lesions suppress lymphocyte function in rats. *Brain Res Bull* 2006; 71: 10-17.
- Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Modulation of autonomic balance by tumors and viruses. *Med Hypotheses* 2004; 63: 344-351.
- Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 971-982.
- Anisimov VN. Biology of aging and cancer. *Cancer Control* 2007; 14: 23-31.
- Phillips RJ, Walter GC, Powley TL. Age-related changes in vagal afferents innervating the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2010; 153: 90-98.
- Mravec B. Neurobiológia chorôb periférnych tkanív. Bratislava, SAP, 2008; 220 s.

**doc. MUDr. Boris Mravec, PhD.**

Ústav patologickej fyziológie LF UK  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
boris.mravec@fmed.uniba.sk