

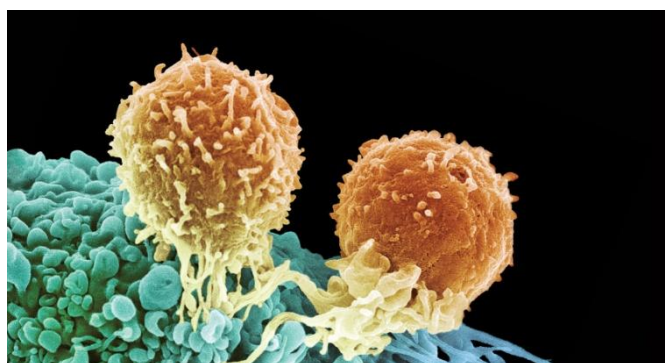
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

Πολονύφη Αθανασίας (2674)

**Θέμα: «Ψυχοκοινωνικό στρες, φλεγμονή και καρκίνος:
Αλληλεπιδράσεις και εξέλιξη του κακοήθους
νεοπλάσματος»**



Επιβλέπων Καθηγητής: Καστελλάκης Ανδρέας, Αναπλ. Καθηγητής

ΡΕΘΥΜΝΟ, 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 3 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 4 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : ΚΑΡΚΙΝΟΣ | 5 |
| 1.1 Επιδημιολογία..... | 5 |
| 1.2 Κύρια συμπτώματα/ ενδείξεις του καρκίνου..... | 6 |
| 1.3 Αίτια του καρκίνου..... | 7 |
| 1.4 Αντιμετώπιση του καρκίνου: Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις | 8 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ | 9 |
| 2.1 Τύποι νεοπλασμάτων..... | 9 |
| 2.2 Σύσταση και χαρακτηριστικά των νεοπλασμάτων..... | 10 |
| 2.3 Μικροπεριβάλλον/ στρώμα όγκου | 11 |
| 2.4 Τοπική διήθηση και μετάσταση | 12 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ | 13 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : Ο ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΣΕ ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ | 23 |
| 4.1 Μοντέλο ψυχοκοινωνικού περιβάλλοντος και προόδου του καρκίνου | 23 |
| 4.2 Το στρες στον καρκινοπαθή ειδικότερα..... | 26 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο : ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΓΚΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ - ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΣΤΡΕΣ | 27 |
| 5.1 Μικροπεριβάλλον όγκου και φλεγμονή: ο δραστικός ρόλος τους..... | 27 |
| 5.2 Φυσιολογικά μονοπάτια ψυχοκοινωνικού στρες: άμεση και έμμεση αλληλεπίδραση με την κακοήθεια..... | 30 |
| 5.2.1 Αδρενεργική σηματοδότηση, φλεγμονή και καρκίνος..... | 30 |
| 5.2.2 Γλυκοκορτικοειδική σηματοδότηση, φλεγμονή και καρκίνος | 34 |
| 5.2.3 Άλλες ορμόνες του στρες και η δράση τους στην κακοήθεια | 35 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο : ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ | 36 |
| 6.1 Στρες και αύξηση του όγκου | 37 |
| 6.2 Στρες και αγγειογένεση | 41 |
| 6.3 Στρες και προσκόλληση | 44 |
| 6.4 Στρες, εισβολή και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων | 45 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ^ο : ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΕΠΙΤΗΡΗΣΗ | 48 |
| 7.1 Αντικαρκινικοί εκτελεστικοί μηχανισμοί..... | 48 |
| 7.2 Κυτταροτοξικά και βοηθητικά λεμφοκύτταρα: αποκρίσεις και καρκίνος | 50 |

| | |
|--|----|
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ^ο : ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ | 52 |
| 8.1 Μηχανισμοί ανοσολογικής αντοχής..... | 53 |
| 8.2 Ανοσοκαταστολή λόγω φλεγμονής..... | 54 |
| 8.3 Μυελικά κύτταρα διηθούντα τον όγκο: TAM και MDSCs..... | 56 |
| 8.3.1 Διηθούντα τον όγκο μακροφάγα ή σχετικά με τον όγκο μακροφάγα (TAM)..... | 56 |
| 8.3.2 MDSCs- Μυελικά κύτταρα καταστολείς..... | 57 |
| 8.4 Μειорύθμιση των NKG ₂ DLs..... | 58 |
| 8.5 T - ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα..... | 59 |
| 8.6 Ανοσιακή αντοχή και μετάσταση..... | 60 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ^ο : ΣΤΡΕΣΟΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΕΞΑΣΘΕΝΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΟΔΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ | 61 |
| 9.1 Γλυκοκορτικοειδή και ανοσολογική απόκριση..... | 61 |
| 9.2 Κατεχολαμίνες και ανοσολογική απόκριση | 61 |
| 9.3 Στρες και όργανα του ανοσοποιητικού..... | 63 |
| 9.4 Ψυχολογικό στρες και ανοσοεπιτήρηση νεοπλάσματος: έρευνες..... | 63 |
| 9.5 Κρίσιμες περίοδοι για τη στρεσοεπαγόμενη άβλυνση ανοσοεπιτήρησης..... | 65 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 ^ο : ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ..... | 67 |
| 10.1 Η φλεγμονή ως προωθητικός παράγοντας για την εξέλιξη του νεοπλάσματος..... | 67 |
| 10.2 Μηχανισμοί παρέμβασης στρεσοεπαγόμενης φλεγμονής στη βιολογία του όγκου: πειράματα | 73 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 ^ο : ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΡΟΛΟ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ | 76 |
| 11.1 Φαρμακολογικές προσεγγίσεις..... | 77 |
| 11.2 Παρεμβάσεις ψυχοκοινωνικού χαρακτήρα | 79 |
| 11.2.1 Ψυχολογική προσαρμογή στη νόσο και φυσιολογικές προεκτάσεις σχετικές με την πορεία της..... | 79 |
| 11.2.2 Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις και γονιδίωμα - μελέτες σε καρκίνο του μαστού | 85 |
| 11.2.3 Αποτελέσματα της παρέμβασης στη γενικότερη υγεία | 88 |
| 11.2.4 Δεδομένα από ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε άλλους καρκίνους και εξωτερική εγκυρότητα συμπερασμάτων | 90 |
| ΕΠΙΛΟΓΟΣ..... | 92 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ - ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ | 94 |
| ΒΙΒΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ | 95 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος αποτελεί ίσως τη σοβαρότερη νόσο της εποχής μας και μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για την επιστημονική κοινότητα του τομέα της υγείας, ως μια ασθένεια του γονιδιώματος με μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας. Πολλαπλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση αλλά και την πορεία της νεοπλασματικής ασθένειας ενώ επιδημιολογικές μελέτες συνδέουν την πρόοδό της με την παρουσία ψυχοκοινωνικών προβλημάτων όπως είναι η κατάθλιψη, η κοινωνική απόσυρση και το στρες. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιαστεί η σύνδεση των ψυχοκοινωνικών αυτών δυσχερειών με τη βιολογία του καρκίνου διαμέσου της ενεργοποίησης των βιολογικών συστημάτων του στρες, να τονιστεί ο ρόλος της φλεγμονής ως διαμεσολαβητικού παράγοντα σε αυτή τη σύνδεση και να γίνουν κατά το δυνατόν κατανοητές οι σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ στρες φλεγμονής και κακοήθειας. Τέλος να τεκμηριωθεί η χρησιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων ως θεραπευτικού μέσου που μπορεί να βελτιώνει, όχι μόνο την ποιότητα ζωής αλλά και τα κλινικά αποτελέσματα της καρκινοθεραπείας.

Αρχικά επιχειρείται μια γενική περιγραφή της νόσου του καρκίνου, παρουσιάζονται τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, η μοριακή του βάση και συνοπτικά η πορεία προς τη διήθηση και μετάσταση. Εν συνεχεία παρουσιάζεται το θεωρητικό μοντέλο αλληλεπίδρασης ψυχοκοινωνικού περιβάλλοντος και όγκου, αναλύονται οι φυσιολογικές οδοί του στρες και η επίδρασή τους στον όγκο και το φλεγμαίνον μικροπεριβάλλον του και παρουσιάζονται οι καταλυτικές δράσεις των ορμονών του στρες στα διακριτά βήματα της μεταστατικής διαδικασίας. Ακολουθούν στοιχεία για την ανοσοεπιτήρηση, την ανοσιακή αντοχή του όγκου και το ρόλο που διαδραματίζει το στρες και η φλεγμονή στην αντοχή αυτή. Περιλαμβάνεται μια συνοπτική περιγραφή της άρρηκτης σχέσης φλεγμονής και καρκίνου και του μηχανισμού με τον οποίο το στρες λειτουργεί ως ενισχυτικός παράγοντας στη σχέση αυτή και την προαγωγή της κακοήθειας. Στην τελευταία ενότητα παρουσιάζονται οι φαρμακολογικές προσεγγίσεις που βασίζονται στα δεδομένα που συνδέουν το στρες με τον καρκίνο, οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στους καρκινοπαθείς και οι πρώτες ενδείξεις για το θετικό τους αντίκτυπο στη βιολογία του όγκου και τα κλινικά αποτελέσματα.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, στρες, φλεγμονή, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, διαρκώς αυξανόμενο μέγεθος ενδείξεων καταδεικνύει το ρόλο διάφορων ψυχολογικών και βιοσυμπεριφορικών παραγόντων στον καθορισμό διαδικασιών που αφορούν την υγεία και πιο συγκεκριμένα στην εξέλιξη διαφόρων μακροχρόνιων ασθενειών όπως ο καρκίνος. Οι περισσότεροι διερευνημένοι παράγοντες αφορούν το χρόνιο στρες, την κατάθλιψη και τις κοινωνικές αντιξοότητες ενώ όλο και περισσότερο διαφαίνεται ότι συνθήκες σαν κι αυτές σχετίζονται με ταχύτερη δυσμενή πορεία της νόσου (Lutgendorf & Sood, 2011). Λιγότερο ισχυρές και στέρεες είναι σχετικές ενδείξεις που αφορούν στην εμφάνιση των νεοπλασμάτων (Armaiz-Pena, Cole, Lutgendorf & Sood, 2013. Lutgendorf & Sood, 2011). Αναφορά έχει γίνει σε ένα πιθανό ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν σοβαρά ψυχοπνευματικά συμβάντα κατά την πορεία της ζωής, όπως η μακροχρόνια κατάθλιψη ή το συναίσθημα έντονης δυστυχίας (Lutgendorf & Sood, 2011). Η προσβολή από ιούς έχει επίσης σημειωθεί ως πιθανή συνθήκη που «συνεργάζεται» με το ψυχοκοινωνικό στρες και επάγει το αρχικό στάδιο της καρκινογένεσης (Armaiz-Pena et al., 2013).

Η σύνδεση ψυχοκοινωνικού στρες και πορείας του της κακοήθειας φαίνεται να διαμεσολαβείται από την επίδραση της διέγερσης του νευροενδοκρινικού μηχανισμού στα φυσιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην αύξηση και προαγωγή του καρκίνου. Οι διεργασίες οι οποίες επηρεάζονται από το χρόνιο ψυχοπνευματικό στρες και τις φυσιολογικές του συνέπειες αφορούν γενικά την κυτταρική ανοσολογική απάντηση, τη φλεγμονή, την αντοχή του ανοσιακού ελέγχου αλλά και όλα τα βήματα με τα οποία προχωρά ο καρκίνος, δηλαδή την αγγειογένεση, τη διείσδυση σε παρακείμενους ιστούς και τη μετανάστευση σε περιοχές απομακρυσμένες από την πρωτοπαθή εστία.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ορμόνες του στρες, δε φαίνεται να επηρεάζουν μόνο την αύξηση του όγκου και τις διακριτές διαδικασίες της μετάστασης. Επιπροσθέτως, παρεμβαίνουν στην αλληλεπίδραση του όγκου με το μικροπεριβάλλον του το οποίο βρίθκει φλεγμονωδών στοιχείων που παράγονται από τον ίδιο τον όγκο, αλλά και ως απάντηση στην παρουσία της κακοήθειας στο ανθρώπινο σώμα. Αντίστροφα, μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η φλεγμονή που «συνοδεύει» κατά κάποιον τρόπο τον όγκο, επιδρά στις διεργασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, με συνέπειες για τα συνοδά ψυχολογικά συμπτώματα της νόσου και επίσης επιδρά στον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων ο οποίος απορρυθμίζεται, με περαιτέρω ενισχυτικά αποτελέσματα για τη φλεγμονή (Lutgendorf & Sood, 2011). Εκ των άνω συνάγεται ότι το συνεχές στρες που μπορεί να προκύπτει από

ψυχοκοινωνικούς παράγοντες μπορεί να αποτελέσει κινητήριο δύναμη για τη διατήρηση ενός ανατροφοδοτούμενου κύκλου που επιταχύνει την κακοήθη πορεία και αυξάνει τις πιθανότητες κατάληξης του πάσχοντος.

Αν και ο όγκος των ερευνητικών δεδομένων που υποστηρίζει τα ευεργετικά αποτελέσματα των διάφορων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην ποιότητα ζωής των καρκινοπαθών είναι αξιόλογος, λιγότερες γνώσεις είναι διαθέσιμες όσον αφορά κλινική χρησιμότητα των παρεμβάσεων αυτών στην επιβράδυνση της εξέλιξης της κακοήθειας και τους εμπλεκόμενους διαμεσολαβούντες μηχανισμούς (Lutgendorf, Sood & Antoni, 2010).

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται μια όσο το δυνατόν πληρέστερη προσέγγιση στο θέμα αλληλεπιδράσεων των δυσμενών ψυχοκοινωνικών συνθηκών στρες τόσο στο ίδιο το νεόπλασμα και το περιβάλλον του, όσο και στην φλεγμονή που το συνοδεύει. Τέλος, γίνεται αναφορά στις πιθανές προοπτικές αξιοποίησης των σχετικών ευρημάτων στα πλαίσια ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων, όπως αυτές αναδεικνύονται από τις πρώτες μελέτες που πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1.1 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος συνιστά μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης, αποτελώντας τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Δεν πρόκειται για μια συγκεκριμένη νόσο αλλά από ένα σύνολο παθήσεων με κοινό παρονομαστή τη σοβαρού βαθμού διαταραχή της κυτταρικής ανάπτυξης με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Έτσι, η θεραπεία του αποτελεί κάθε άλλο παρά απλό ζήτημα. Υπάρχουν ιάσιμοι καρκίνοι, όπως π.χ. το λέμφωμα Hodgkin αλλά και καρκίνοι με υψηλό βαθμό θνησιμότητας όπως είναι ο καρκίνος του παγκρέατος. Πέρα από την θνησιμότητα, σημαντικό προβληματισμό προκαλούν τα έντονα ψυχοσυναισθηματικά προβλήματα που συνοδεύουν τη νόσο (Kumar, Cotran, & Robbins, 2008).

Στην Ευρώπη, η κακοήθεια διαγιγνώσκεται σε περισσότερους από 1,2 δισεκατομμύρια ανθρώπους ετησίως. Στις αναπτυγμένες χώρες, οι πιο συχνές μορφές καρκίνου που εμφανίζονται είναι ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, του εντέρου και του

προστάτη. Έκπληξη προκαλεί το γεγονός ότι το 25% του πληθυσμού καταλήγει με μια μορφή καρκίνου ενώ μόνο το 40% αυτών επιβιώνουν για περισσότερο από 5 χρόνια αφού διαγνωσθούν (Μυλωνά, 2013). Όσον αφορά τα ποσοστά θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια αύξηση του θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα στους άντρες και μια μείωση του θανάτου από κακοήθεια στις γυναίκες, λόγω της μείωσης θανάτων από καρκίνο μήτρας, στομάχου και παχέος εντέρου. Εντούτοις έχουν αυξηθεί οι θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα στις γυναίκες (Kumar et al., 2008).

Ο επιπολασμός του καρκίνου φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία, με μεγαλύτερα ποσοστά μεταξύ 55 και 75 ετών, γεγονός που αποδίδεται στην συσσώρευση των σωματικών γενετικών μεταλλάξεων αλλά και στην εξασθένηση της ανοσοποιητικής λειτουργίας που επέρχεται με το γήρας. Άνω των 75 ετών, η εμφάνισή της νόσου ελαττώνεται καθώς ελαττώνεται και ο γενικός πληθυσμός που εμπίπτει σε αυτό το ηλικιακό φάσμα. Μια ανάλυση σε 15 χώρες της ευρωπαϊκής ένωσης έδειξε ότι ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο αυξήθηκε κατά 12% στον ανδρικό και κατά 9% στο γυναικείο πληθυσμό, στο διάστημα από το 1985 έως το 2000, στην πραγματικότητα όμως ελέγχοντας τη μεταβλητές όπως η γήρανση του πληθυσμού παρατηρείται μείωση κατά περίπου 10% στους άντρες και κατά 8% στις γυναίκες (Καραδήμας, 2005). Όσον αφορά τις νεαρές ηλικίες, 1 στα δέκα παιδιά που πεθαίνουν πριν την ηλικία των 15 έχουν προσβληθεί από καρκίνο, κυρίως λεμφώματα, σαρκώματα των μαλακών μορίων, οστεοσάρκωμα, λευχαιμία και όγκους του νευρικού συστήματος (Kumar et al., 2008).

1.2 Κύρια συμπτώματα/ ενδείξεις του καρκίνου

Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται σε ένα άτομο που νοσεί από νεοπλασματική νόσο εξαρτώνται γενικά από τον τύπο, τον εντοπισμό του όγκου αλλά και το μέγεθός του και το βαθμό στον οποίο αυτός επηρεάζει γειτονικά όργανα και ιστούς. Η γειτνίαση με άλλους ιστούς ή όργανα μπορεί να συνεπάγεται πίεση σε αγγεία και νεύρα με ανάλογη συμπτωματολογία. Πολλές φορές τα συμπτώματα εμφανίζονται αφού ο όγκος έχει μεγαλώσει αρκετά. Σωματικές ενδείξεις που μπορούν να σηματοδοτούν παρουσία κακοήθειας - ειδικά όταν χρονίζουν ή επιδεινώνονται - είναι η ανεξήγητη απώλεια βάρους (κυρίως σε καρκίνο του γαστρεντερικού), ο πυρετός, συνήθως όταν η νόσος έχει εξαπλωθεί αλλά και σχετικά νωρίς σε καρκίνους του αιμοποιητικού, ο πονοκέφαλος που δεν ανακουφίζεται με παυσίπωνα (καρκίνος του εγκεφάλου), ο πόνος της πλάτης (καρκίνος εντέρου, νεφρών, ωοθηκών).

Συνήθως, ο πόνος που προέρχεται από καρκίνο παρουσιάζεται όταν ήδη η ασθένεια έχει εξαπλωθεί. Επιπλέον, κυρίαρχο μεταξύ των συμπτωμάτων ύπαρξης κακοήθειας είναι το αίσθημα καχεξίας και κόπωσης, η υπερβολική δηλαδή κούραση που δεν υποχωρεί με την ανάπαυση και που εντείνεται βαθμιαία με την αύξηση του όγκου. Ειδικότερα στη λευχαιμία η κόπωση αυτή μπορεί να είναι πρώιμο σύμπτωμα ενώ στον καρκίνο του εντέρου ή του στομάχου μπορεί να προκύπτει ως συνέπεια μη αντιληπτής απώλειας αίματος.

Τέλος, στα συμπτώματα του καρκίνου -κυρίως του δέρματος- μπορεί να συμπεριλαμβάνονται κάποιες αλλαγές στο δέρμα όπως η ωχρή όψη, το ερύθημα, ο κνησμός και η υπερτρίχωση (American Cancer Society, 2016).

Στη συνέχεια της εργασίας θα γίνει αναφορά ειδικά σε συμπτώματα καχεξίας που μπορεί να σχετίζονται με τη φλεγμονή που συνοδεύει συνήθως την κακοήθεια και η οποία επηρεάζεται από τη διέγερση των βιολογικών συστημάτων του στρες.

1.3 Αίτια του καρκίνου

Τα αίτια του καρκίνου αναζητούνται στα κύτταρα και το γενετικό τους υλικό. Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα η αύξηση στα ποσοστά επίπτωσης της νόσου είναι δραματική γεγονός που αποδίδεται κυρίως στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής και σε διάφορους βιοσυμπεριφορικούς παράγοντες (Καραδήμας, 2005). Η επιδημιολογία προσφέρει στοιχεία που φανερώνουν συσχετισμούς της παθογένεσης με συμπεριφορές υγείας όπως το κάπνισμα και το αλκοόλ, η κακή διατροφή, νοσήματα που έχουν ορισθεί ως προνεοπλασματικές διαταραχές, φυλετικούς και πολιτισμικούς παράγοντες. Παρά το ότι η επιστήμη έχει εμφανίσει πρόοδο στη διερεύνηση της μοριακής βάσης της κακοήθειας, φαίνεται ότι περισσότερο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι αυτοί που καθορίζουν την εμφάνιση των πιο συχνών καρκίνων. Δεδομένα μιας μεγάλης μελέτης μαρτυρούν ότι ο κίνδυνος από περιβαλλοντικούς παράγοντες προσδιορίζεται στο 65% ενώ οι κληρονομικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση του καρκίνου σε ποσοστό περίπου 26-42% (Kumar et al., 2008).

Οι λεγόμενες κληρονομήσιμες μορφές καρκίνου αποτελούν περίπου το 5-10% των καρκίνων του ανθρώπου και η μελέτη τους συμβάλει στην εξιχνίαση του ρόλου του DNA στην εν λόγω ασθένεια. Φαίνεται, ότι οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν με πολύπλοκο και έμμεσο τρόπο την ύπαρξη της κακοήθειας και ότι ο γονότυπος μπορεί να προδιαθέσει για την εμφάνιση καρκίνων που προκαλούνται από περιβαλλοντικούς

παράγοντες. Κληρονομικοί καρκίνοι είναι αυτοί που συνδέονται με αυτοσωμικό κυρίαρχο γονίδιο, όπως του οικογενούς ρετινοβλαστώματος (βλαστώματος αμφιβληστροειδούς), οι οικογενείς καρκίνοι, όπως του μαστού και των ωοθηκών και τα αυτοσωμικά υπολειπόμενα σύνδρομα ελαττωματικής επιδιόρθωσης του DNA.

Κάποιες νόσοι αποτελούν διαπιστωμένα πλέον παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασίας. Τέτοιες νόσοι είναι η χρόνια ελκωτική κολίτιδα, η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα, οι υπερπλαστικές και δυσπλαστικές καταστάσεις (π.χ. βρογχογενές καρκίνωμα σε δυσπλαστικό βλεννογόνο καπνιστών) και ο επίμονος αναγεννητικός κυτταρικός πολλαπλασιασμός (π.χ. καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων από χρόνια δερματική βλάβη).

Η γενετική βλάβη ως εναρκτήριο γεγονός της καρκινογένεσης προκύπτει από παράγοντες που ανήκουν στις παρακάτω κατηγορίες: α) ακτινοβολίες, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία β) χημικοί παράγοντες, γ) μικρόβια, όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δ) ιοί: DNA ογκογόνοι (όπως ο ιός του ανθρώπινου θηλώματος HPV, ο Epstein-Barr EBV, ο ιός της Ηπατίτιδας HBV) και RNA ογκογόνοι ιοί, όπως ο ιός της T-κυτταρικής λευχαιμίας. Κάποιοι μάλιστα από αυτούς τους παράγοντες δρουν συνεργικά ή διαδοχικά για τη δημιουργία της κακοήθειας. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι κάποιοι από τους πιο επικίνδυνους για εμφάνιση κακοήθειας παράγοντες, αφορούν το ίδιο το άτομο και είναι βιοσυμπεριφορικοί, όπως το κάπνισμα και η χρόνια κατανάλωση του αλκοόλ (Kumar et al., 2008), η κακή διατροφή. Περαιτέρω, στην εξέλιξη της νόσου δραματικό ρόλο παίζουν ψυχοκοινωνικές συνθήκες όπως η κατάθλιψη, η μοναξιά και το στρες, γεγονός που αναπτύσσεται στην παρούσα εργασία.

1.4 Αντιμετώπιση του καρκίνου: Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου στις μέρες μας επιφέρει γενικώς προσωρινή υποχώρηση και σπανιότερα παρατεταμένη ύφεση ή ίαση της νόσου. Οι προσπάθειες καταπολέμησης της ασθένειας περιλαμβάνουν χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία αλλά και τις λεγόμενες στοχευμένες θεραπείες. Η εγχείρηση πραγματοποιείται συνήθως όταν ο όγκος δεν έχει κάνει μετάσταση ενώ οι πρόοδοι στη διαγνωστική και χειρουργική τεχνολογία έχουν βελτιστοποιήσει τα αποτελέσματα με την ελάχιστη δυνατή ζημιά για τους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Τα

χημειοθεραπευτικά σχήματα είναι πολύ αποτελεσματικά σε αρκετές περιπτώσεις. Χορηγούνται στα περισσότερα είδη καρκίνου ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία, πριν και μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η ορμονοθεραπεία εξάλλου στοχεύει στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων σε ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους (Μυλωνά, 2013). Αυτό επιτυγχάνεται παρεμποδίζοντας την παραγωγή της ορμόνης από τον αντίστοιχο αδένα ή χορηγώντας άλλη ουσία που δεσμεύει τον ορμονικό υποδοχέα και εμποδίζει την ορμόνη να προσδεθεί ή τροποποιώντας τη δομή των υποδοχέων ή τέλος ελαττώνοντας τον αριθμό των υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων (Vachani, 2016). Οι στοχευμένες θεραπείες χρησιμοποιούν ουσίες που παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό ή σκευάσματα που συντίθενται από αυτές τις ουσίες. Στοχεύουν συγκεκριμένα στα καρκινικά κύτταρα και αφήνουν ανέπαφα τα υγιή ουτωσώστε είναι λιγότερο τοξικές. Στις στοχευμένες θεραπείες χρησιμοποιούνται οι λεγόμενοι βιολογικοί τροποποιητές απόκρισης που είναι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες οι οποίοι διεγείρουν τον αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού ενάντια στην κακοήθεια. Τέτοιοι είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα αντικαρκινικά εμβόλια, αυξητικοί παράγοντες κυττάρων του αίματος, αναστολείς αυξητικών παραγόντων, αντιαγγειογενετικές ουσίες, ιντερφερόνη και ιντερλευκίνη-2. Η ανοσοθεραπεία, μπορεί να εφαρμόζεται μόνη της ή συνδυαστικά και πολλές έρευνες υποστηρίζουν ότι υπερτερεί ως προς τα οφέλη της (Μυλωνά, 2013).

Ωφέλιμη για την αποφυγή της υποτροπής της καρκινικής νόσου έχει φανεί η επικουρική θεραπεία που χορηγείται μετά την κύρια θεραπεία προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου και μπορεί να περιλαμβάνει, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, στοχευμένη ή βιολογική θεραπεία (National Cancer Institute, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

2.1 Τύποι νεοπλασμάτων

Ο όρος νεοπλασία σημαίνει «νέα ανάπτυξη». Το νεόπλασμα σύμφωνα με τον Willis (1952) είναι μια «ανώμαλη μάζα ιστού, η ανάπτυξη της οποίας είναι υπερβολική και ασύμβατη σε σύγκριση με εκείνη των φυσιολογικών ιστών και εμμένει με τον ίδιο

υπερβολικό τρόπο ακόμα και μετά την εξάλειψη των ερεθισμάτων που προκάλεσαν τη μεταβολή» (όπως αναφέρεται στους Kumar και συν., 2008). Βασικό γνώρισμα των νεοπλασμάτων είναι το ότι αποτελούνται από εξαλλαγμένα κύτταρα που δεν ανταποκρίνονται σε ρυθμιστικά σήματα φυσιολογικής ανάπτυξης. Τα κύτταρα των νεοπλασμάτων παρουσιάζουν κάποιου βαθμού αυτονομία και αναπτύσσονται σταθερά σε μέγεθος ανεξάρτητα με το περιβάλλον και την κατάσταση θρέψης του ξενιστή. Μάλιστα παρασιτούν στα φυσιολογικά κύτταρα προκειμένου να αναπτυχθούν τα ίδια και εξαρτώνται από τον ξενιστή για την τροφή και την αιμάτωσή τους. Ορισμένα νεοπλάσματα απαιτούν ενδοκρινική υποστήριξη για να αναπτυχθούν.

Στην ιατρική ορολογία το νεόπλασμα αναφέρεται και ως όγκος και οι όγκοι διακρίνονται σε καλοήθεις και κακοήθεις (καρκίνος). Οι καλοήθεις όγκοι είναι περιχαρακωμένοι και μπορούν να αφαιρεθούν τοπικά ή χειρουργικά οπότε και ο ασθενής γενικά επιβιώνει. Ως καρκίνοι αναφέρονται οι κακοήθεις όγκοι, λόγω τις ιδιότητάς τους να αγκιστρώνονται «σαν τον κάβουρα» στον ιστό που προσκολλώνται. Σε αντίθεση με τα καλοήθη, τα κακοήθη κύτταρα μπορούν να αλλοιώσουν, να διηθήσουν και να καταστρέψουν παρακείμενους ιστούς και να πραγματοποιήσουν μετάσταση, δηλαδή να μετακινηθούν σε απομακρυσμένες δομές (Kumar et al., 2008).

Οι κακοήθεις νεοπλασίες κατατάσσονται κυρίως σε καρκινώματα που αναπτύσσονται στο δέρμα και σε διάφορα όργανα, σε λεμφώματα, που αφορούν το λεμφικό σύστημα, σε σαρκώματα που αναπτύσσονται στο μυϊκό σύστημα, τα οστά και το συνδετικό ιστό και σε λευχαιμίες που αφορούν τα όργανα παραγωγής αίματος (Καραδήμας, 2005).

2.2 Σύσταση και χαρακτηριστικά των νεοπλασμάτων

Οι όγκοι, είτε καλοήθεις είτε κακοήθεις, αποτελούνται από δύο τύπων κύτταρα:

1) τα παρεγχυματικά κύτταρα που συνιστούν το εξαλλαγμένο, νεοπλασματικό τμήμα και καθορίζουν τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου και

2) τα υποστηρικτικά κύτταρα που αποτελούν το (μη νεοπλασματικό) στρώμα από συνδετικό ιστό και αιμοφόρα αγγεία, που στηρίζουν και θρέφουν τον όγκο. Η υποστηρικτική και θρεπτική λειτουργία του στρώματος είναι σημαντικότερη για την ανάπτυξη του όγκου.

Οι κακοήθεις όγκοι εμφανίζουν τη λεγόμενη αναπλασία, δηλαδή έλλειψη διαφοροποίησης και περιλαμβάνουν κύτταρα που είναι λιγότερο ή περισσότερο

διαφοροποιημένα σε σχέση με την προγενέστερη κατάσταση, ακόμα και εντελώς αδιαφοροποίητα (αναπλαστικά) κύτταρα (Kumar et al., 2008). Οι όγκοι μπορούν να διακριθούν βάσει της διαφοροποίησης των κυττάρων τους (κατά πόσο δηλαδή μοιάζουν μορφολογικά και λειτουργικά με τα φυσιολογικά προγονικά τους από τα οποία προκύπτουν μέσω μετάλλαξης) αλλά και μέσω του ρυθμού ανάπτυξής τους, της τοπικής διήθησης και της μετάστασης που μπορεί να παρουσιάζουν. Οι κακοήθεις διακρίνονται από τους καλοήθεις όγκους μέσω της λόγω της σχετικής αναπλασίας (μη αντιστρεπτή αλλαγή της προϋπάρχουσας κυτταρικής μορφολογίας) των παρεγχυματικών κυττάρων, ενώ το ποσοστό συνδετικού ιστού του στρώματος καθορίζει τη σύσταση του νεοπλάσματος. Οι κακοήθεις όγκοι προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αιτία δημιουργίας τους είναι περισσότερο η αποτυχία διαφοροποίησης και όχι η αποδιαφοροποίηση εξειδικευμένων κυττάρων (Kumar et al., 2008).

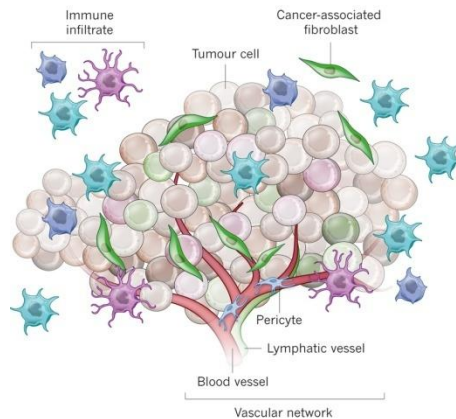
Καθώς η αρτιότητα της λειτουργίας των κυττάρων αυξάνει με τη διαφοροποίηση, τα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν μη αναμενόμενες λειτουργίες όπως είναι η παραγωγή εμβρυϊκών πρωτεϊνών – αντιγόνων που δεν παράγονται από τα φυσιολογικά ομόλογά τους και η έκκριση έκτοπων ορμονών (από νεοπλάσματα μη ενδοκρινικής προέλευσης). Γενικά, όσο γρηγορότερα αναπτύσσεται ένας όγκος και όσο πιο αναπλαστικός είναι, τόσο λιγότερες είναι οι πιθανότητες να είναι εξειδικευμένος λειτουργικά.

Το επίπεδο διαφοροποίησης των κακοήθων νεοπλασμάτων σχετίζεται επιπλέον με το ρυθμό ανάπτυξής τους, ο οποίος είναι πολύ ταχύτερος από εκείνον των καλοήθων όγκων. Γενικά οι περισσότεροι καρκίνοι αναπτύσσονται με την πάροδο του χρόνου, εξαπλώνονται τοπικά (τοπική διήθηση) και τελικά μεθίστανται προκαλώντας τον θάνατο. Μερικοί κακοήθεις όγκοι αυξάνονται με αργούς ρυθμούς και μετά από χρόνια εισέρχονται σε φάση ταχείας ανάπτυξης, συνήθως λόγω εμφάνισης ενός επιθετικού κλώνου εξαλλαγμένων κυττάρων, ενώ άλλοι αναπτύσσονται με αργούς ρυθμούς ή σπάνια αναστέλλεται εντελώς η ανάπτυξη τους. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα φανερώνουν πως ο καρκίνος συνήθως χρειάζεται χρόνια ή και δεκαετίες προκειμένου να δώσει κλινικές ενδείξεις (Kumar et al., 2008).

2.3 Μικροπεριβάλλον/ στρώμα όγκου

Το μικροπεριβάλλον (αλλιώς και στρώμα) δομείται από σχετιζόμενους με τον καρκίνο

ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, περικύτταρα, κύτταρα στρώματος προγονικά αλλά και βλαστοκύτταρα τοπικά ή παραγόμενα από τον μυελό των οστών (όπως θα δούμε σε επόμενες ενότητες), καρκινικά βλαστοκύτταρα, καρκινοκύτταρα - εισβολείς και φλεγμονώδη ανοσοκύτταρα (Σχημ. 1). Οι διάφοροι καρκίνοι εμφανίζονται ως σύνολα ετερογενών παθολογιών ανάλογα με τον ιστό εντόπισής τους, τις γονιδιακές, πρωτεϊνικές και μεταβολικές τους αλλοιώσεις.



Σχημ. 1: Μικροπεριβάλλον όγκου - διάφοροι κυτταρικοί τύποι

Τα αρχικά κύτταρα πρέπει να αποκτήσουν ορισμένες ιδιότητες προκειμένου να χαρακτηριστούν ως εξ ολοκλήρου κακοήθη και γι' αυτό το λόγο κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης παρατηρούνται διάφοροι τύποι μικροπεριβάλλοντος όπως το πρωτογενές, το μικροπεριβάλλον κατά την εισβολή (invasive) και το μεταστατικό (Mc Donald, O' Connell & Lutgendorf, 2013).

2.4 Τοπική διήθηση και μετάσταση

Η τοπική διήθηση και η μετάσταση αποτελούν τις κύριες ενδείξεις κακοήθειας. Σε αντίθεση με τις καλοήθειες που αναπτύσσουν σαφή όρια (κάψα), οι κακοήθεις όγκοι αναπτύσσονται μέσω προοδευτικής διήθησης, εισβολής και καταστροφής του περιβάλλοντα ιστού και μπορούν να δώσουν μεταστάσεις. Συνήθως παρατηρούνται μικροσκοπικές προσεκβολές που διηθούν τα όρια και διεισδύουν στους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς αν και σε ορισμένες περιπτώσεις ο όγκος περιβάλλεται από στρώμα παρακείμενου ιστού. Κατά τη χειρουργική αφαίρεση των όγκων απαιτείται προσοχή ώστε τα όρια του όγκου που αφαιρέθηκε να μη διηθούνται από καρκινικά κύτταρα (Kumar et al., 2008).

Με τον όρο μετάσταση εννοούμε την ανάπτυξη δευτεροπαθών εστιών μακριά από τον

αρχικό όγκο, σε μακρινούς ιστούς. Το μεταστατικό δυναμικό διαφέρει από νεόπλασμα σε νεόπλασμα. Έτσι, όταν ένας όγκος πρωτοδιαγνωσθεί, περίπου σε ποσοστό 30% παρουσιάζει εμφανείς μεταστάσεις ενώ σε ένα άλλο 20% οι μεταστάσεις του είναι λανθάνουσες. Συνήθως, όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος και η αναπλασία του όγκου, τόσο πιο πιθανή είναι η μετάσταση, αν και σε κάποιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί και μετάσταση μικρών όγκων. Η πρόληψη του όγκου είναι η καλύτερη αντιμετώπιση του καρκίνου, καθώς η μετάσταση δυστυχώς περιορίζει κατά πολύ -αν και δεν αποκλείει- την αντιμετώπιση του καρκίνου (Kumar et al., 2008).

Τα κακοήγη νεοπλάσματα εξαπλώνονται μέσω διήθησης των κοιλοτήτων του σώματος (π.χ. καρκίνος του παχέος εντέρου, καρκίνος του πνεύμονα) με λεμφογενή διασπορά ή με αιματογενή διασπορά. Σπάνια, η εμφύτευση μπορεί να είναι άμεση και τεχνητή και μπορεί να συμβεί για παράδειγμα κατά τη διάρκεια της εγχείρησης μέσω των χειρουργικών γαντιών ή οργάνων. Η λεμφογενής διασπορά είναι συχνότερη στα καρκινώματα, ενώ η αιματογενής στα σαρκώματα. Παρόλα αυτά, όλοι οι καρκίνοι μπορούν να εξαπλωθούν μέσω και των δύο αυτών οδών, λόγω της ευρείας σύνδεσης του αγγειακού και του λεμφικού δικτύου. Η αιματογενής διασπορά είναι η πιο δυσόιωνη επιπλοκή του καρκίνου. Καθώς οι φλέβες διηθούνται ευκολότερα από τις αρτηρίες, τα καρκινικά κύτταρα ακολουθούν τη φλεβική ροή παροχέτευσης του όγκου και μετακινούνται μέσω αυτής. Το ήπαρ και οι πνεύμονες είναι συνηθέστερες δευτερογενείς εντοπίσεις λόγω αιματογενούς διασποράς. Διάφορα δεδομένα τονίζουν ότι η συστηματική κατανομή των μεταστάσεων δεν εξηγείται πλήρως από τη θέση του πρωτογενούς νεοπλάσματος και τις φυσικές οδούς φλεβικής παροχέτευσης αλλά πως ανάλογα με τον ιστό, παρουσιάζεται ειδική διασπορά (π.χ. τα νευροβλαστώματα διασπείρονται κυρίως σε ήπαρ και οστά) (Kumar et al., 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Αν και ο όγκος των δεδομένων γύρω από τη μοριακή βάση της καρκινικής νόσου είναι ραγδαία αυξανόμενος, κάποιες βασικές αρχές είναι οι παρακάτω:

- Η καρκινογένεση προκύπτει κυρίως από μια μη θανατηφόρα γενετική μετάλλαξη η οποία μπορεί να κληροδοτηθεί στους απογόνους και μπορεί να προκύψει από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως οι ακτινοβολίες, οι χημικές ουσίες και οι ιοί. Στους περισσότερους καρκίνους ο όγκος προέρχεται από κλωνική ανάπτυξη ενός μεταλλαγμένου

πρόδρομου κυττάρου.

- Οι γονιδιακές μεταλλάξεις συμβαίνουν σε τρεις κατηγορίες ρυθμιστικών γονιδίων: α) τα πρωτοογκογονίδια (επαγωγείς αύξησης), τα οποία όταν μεταλλαχθούν δίνουν ογκογονίδια, κυρίως γονίδια που μεταλλάσσουν τα κύτταρα παρά την παρουσία φυσιολογικού αλληλόμορφου, β) τα ογκοκατασταλτικά γονίδια ή αντιογκογονίδια (αναστολείς αύξησης), τα οποία ενεργούν ως υπολειπόμενα ογκογονίδια και γ) ρυθμιστικά της απόπτωσης γονίδια, τα οποία συμπεριφέρονται ως κυρίως είτε ως υπολειπόμενα (Kumar et al., 2008).

- Πολύ σημαντική για την καρκινογένεση είναι η μετάλλαξη σε γονίδια επιδιόρθωσης DNA. Η εξαλλαγή των γονιδίων αυτών οδηγεί σε αδυναμία διόρθωσης των τυχαίων, μη θανατηφόρων βλαβών άλλων γονιδίων όπως πρωτοογκογονιδίων, ογκοκατασταλτικών και ρυθμιστικών της απόπτωσης γονιδίων. Ως συνέπεια μετάλλαξης γονιδίων επιδιόρθωσης μπορούν να προκύψουν πολλαπλές μεταλλάξεις με αποτέλεσμα τη νεοπλασματική εξαλλαγή.

- Η νεοπλασματική νόσος προχωρά με γενετικές αλλαγές οι οποίες συσσωρεύονται κυρίως λόγω ανωμαλιών στην επιδιόρθωση του DNA. Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με αυξητικά γονίδια αλλά και γονίδια που αφορούν την αγγειογένεση (διαδικασία που απαιτείται για την αύξηση του όγκου), τη διήθηση αλλά και τη μετάσταση. Έτσι, οι γονιδιακές αυτές αλλαγές συνοδεύονται φαινοτυπικά από έντονο ρυθμό αύξησης, τοπική διήθηση και ικανότητα για απομακρυσμένες μεταστάσεις. Χαρακτηριστικά, τα καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν τη διαδικασία της γήρανσης που περιορίζει την κυτταρική διαίρεση και έτσι διαιρούνται ανεξέλεγκτα.

Ένα από τα συχνότερα μεταλλαγμένα γονίδια στον καρκίνο είναι τα γονίδια p53 ή TP53 και κάποια άλλα που μεταλλάσσονται σε κάποιες λευχαιμίες. Καρκινικά γονίδια, όπως το p53, μεταλλάσσονται δευτερευόντως λόγω μετάλλαξης γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA και η μετάλλαξή τους συνδέεται με την έναρξη και την εξέλιξη της κακοήθειας. Μέσω της εξαλλαγής των γονιδίων αυτών, τα καρκινικά κύτταρα να αποκτούν ορισμένα βασικά ιδιαίτερα γνωρίσματα του κακοήθους φαινότυπου. Αυτά είναι: η αυτονομία στα μηνύματα ανάπτυξης, η μη ανταπόκριση σε μηνύματα αναστολής ανάπτυξης, το ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού, αποφυγή της απόπτωσης, συντηρούμενη αγγειογένεση, ικανότητα διήθησης και μετάστασης (Kumar et al., 2008). Το ακριβές γενετικό μονοπάτι της καρκινογένεσης είναι διαφορετικό σε κάθε καρκίνο, ακόμα και στο ίδιο όργανο. Εν συνεχεία αναφέρονται συνοπτικά οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων η κακοήθεια «κατακτά» τα χαρακτηριστικά της γνωρίσματα.

Αυτονομία σε μηνύματα ανάπτυξης

Αυτή επιτυγχάνεται μέσω μεταλλάξεων που αφορούν αυξητικούς παράγοντες, υποδοχείς αυξητικών παραγόντων, πρωτεΐνες μεταγωγής σήματος ανάπτυξης, πυρηνικούς παράγοντες μεταγραφής, κυκλίνες και κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες.

α) Ενώ συνήθως οι διαλυτοί αυξητικοί παράγοντες συντίθενται από έναν τύπο κυττάρου και επενεργούν παρακρινώς σε γειτονικά κύτταρα, πολλά νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να συνθέτουν τα ίδια τους αυξητικούς τους παράγοντες, μετά από μετάλλαξη στα γονίδια που τους κωδικεύουν. Τέτοιοι αυξητικοί παράγοντες είναι ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF - platelet derived growth factor) και ο αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης α (TGF-α - transformation growth factor α). Επίσης, είναι δυνατόν το ίδιο το γονίδιο του αυξητικού παράγοντα να μην έχει αλλοιωθεί, αλλά, άλλα παράγωγα ογκογονιδίων (π.χ. του *Ras*) να προκαλούν την υπερέκφραση των γονιδίων του αυξητικού παράγοντα, ώστε το κύτταρο τελικά να τον υπερπαράγει (Kumar et al., 2008).

β) Σε πολλά καρκινικά κύτταρα παρατηρείται μετάλλαξη και υπερέκφραση σε υποδοχείς αυξητικών παραγόντων. Λόγω της υπερέκφρασης των υποδοχέων παρατηρείται ενισχυμένη απάντηση ακόμα και σε επίπεδα αυξητικού παράγοντα τα οποία, φυσιολογικά, δεν επάγουν πολλαπλασιασμό. Επίσης, μεταλλαγμένοι υποδοχείς μπορούν να μεταφέρουν σήματα ακόμα και απουσία αυξητικών παραγόντων. Οι κυριότερες περιπτώσεις αφορούν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) που έχει συνδεθεί με τους καρκίνους του πνεύμονα, του μαστού, των ωοθηκών και των σιελογόνων αδένων.

γ) Η αυξητική αυτονομία των νεοπλασματικών κυττάρων επιτυγχάνεται επίσης μέσω μετάλλαξης γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά του σήματος αύξησης. Πολλές από αυτές βρίσκονται στην έσω επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και δέχονται σήματα από τους ενεργοποιημένους υποδοχείς αυξητικών παραγόντων. Οι πιο σημαντικές είναι η ABL και η RAS. Η οικογένεια των RAS ανήκει στις G πρωτεΐνες και συνεχώς εναλλάσσονται μεταξύ ανενεργού (συνδεδεμένης με GDP) και ενεργού (μετατροπή του GDP σε GTP) μορφής, όταν στο κύτταρο επιδρούν αυξητικοί παράγοντες. Η ενεργοποιημένη RAS εν συνεχεία ενεργοποιεί καταρράκτες αύξησης, όπως τον μιτογόνο «καταρράκτη» RAF-MAPK (RAF-mitogen activated protein kinase) που στέλνει στον πυρήνα πληθώρα μηνυμάτων πολλαπλασιασμού. Εντούτοις, η ενεργή κατάσταση της RAS διακόπτεται σύντομα, καθώς η ίδια διαθέτει ενδογενή δράση GTPάσης

(υδρόλυση) αλλά και με τη σημαντική βοήθεια μιας οικογένειας πρωτεϊνών ενεργοποιητών GTPάσης (GAP). Όταν τα γονίδια των πρωτεϊνών RAS μεταλλαχθούν, τότε αυτές δεσμεύουν μεν GAP αλλά η δέσμευση αυτή δεν ενισχύει την δράση της GTPάσης. Έτσι, η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη είναι συνεχώς ενεργή και το κύτταρο λαμβάνει συνεχή σήματα πολλαπλασιασμού. Το *ABL* πρωτοογκογονίδιο έχει δράση τυροσινικής κινάσης που μειώνεται από αρνητικά ρυθμιστικές περιοχές. Σε μετάλλαξη, το γονίδιο αυτό μετατοπίζεται και ενώνεται με τμήμα του γονιδίου *BCR* και η δράση του απελευθερώνεται. Το υβριδικό γονίδιο *BCR-ABL*, το οποίο κατέχει σημαντικό ρόλο για την κακοήθη εξαλλαγή, έχει δράση τυροσινικής κινάσης και ενεργοποιεί ποικίλους μοριακούς καταρράκτες όπως τον RAS-RAF. Το γονίδιο αυτό μπορεί επίσης να προάγει την ογκογένεση αποτρέποντας την απόπτωση κυττάρων με βλάβη του DNA (Kumar et al., 2008).

δ) συνεχή σήματα αύξησης παράγονται επίσης μέσω μετάλλαξης πυρηνικών παραγόντων μεταγραφής που οδηγούν σε έναρξη του κυτταρικού κύκλου. Μια μεγάλη ομάδα ογκοπρωτεϊνών εντοπίζεται στον πυρήνα των καρκινικών κυττάρων μεταξύ των οποίων οι MYC, MYB, JUN, FOS και REL. Η συχνότερη στους ανθρώπινους όγκους είναι η MYC, η οποία βρίσκεται φυσιολογικά σε όλα τα κύτταρα. Όταν τα κύτταρα λαμβάνουν σήμα ώστε να αρχίσουν να διαιρούνται η MYC επάγεται ταχύτατα προκαλώντας ενεργοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη και οδηγούν το κύτταρο να εισέλθει στον κυτταρικό κύκλο. Όταν τα γονίδια *myc* μεταλλαχθούν, υπερεκφράζονται και επάγουν συνεχή κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ογκογένεση (Kumar et al., 2008).

ε) Η μετάλλαξη ή ενίσχυση γονιδίων που οδηγούν στον κυτταρικό κύκλο μπορεί να επάγει αυξητική αυτονόμηση των κυττάρων. Η φυσιολογική εξέλιξη των κυττάρων μέσα από τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζεται από κινάσες (κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες, cyclin dependent kinases - CDKs) που ενεργοποιούνται προσδεδεμένες σε πρωτεΐνες, τις λεγόμενες κυκλίνες. Οι κυκλίνες παράγονται σε συγκεκριμένες φάσεις του κύκλου, ενώ οι κινάσες συντίθενται συνεχώς κατά τη διάρκεια του κύκλου. Μετά το τέλος του κυτταρικού κύκλου, τα επίπεδα των κυκλινών μειώνονται κατά πολύ. Οι αναστολείς των κυκλινών αναστέλλουν τις CDKs και έτσι ασκούν αρνητικό έλεγχο στον κυτταρικό κύκλο. Σημαντικός αναστολέας κυκλινοεξαρτώμενων κινασών είναι ο παράγοντας p57, ενώ καίριο σημείο ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι το πέρασμα από τη φάση G1 στη φάση S. Μεταλλάξεις που ελέγχουν τη δράση των κυκλινών, επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μπορούν να οδηγήσουν σε ογκογένεση (Kumar et al., 2008).

Μη ανταπόκριση σε ανασταλτικά της ανάπτυξης σήματα

Η απώλεια λειτουργίας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων οδηγεί σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το πρώτο ογκοκατασταλτικό γονίδιο που ανακαλύφθηκε είναι το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (*RB*). Ομόζυγη απώλεια των φυσιολογικών αλληλόμορφων έχει εντοπισθεί σε πολλούς καρκίνους, όπου υπάρχει ομοζυγωτία για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο. Ασθενείς με οικογενές ρετινοβλάστωμα (βλάστωμα του αμφιβληστροειδούς) είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν οστεοσάρκωμα ή σάρκωμα των μαλακών μορίων.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν διάφορα συστατικά της οδού αναστολής της ανάπτυξης, όπως υποδοχείς, μεταγωγείς σήματος και παράγοντες μεταγραφής. Η *RB* πρωτεΐνη παρεμβαίνει στη φάση διόδου από τη φάση *G1* στη φάση *S* και σταματά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, οπότε η μετάλλαξή της επιφέρει συνεχή κυτταρική διαίρεση. Αρκετοί ογκογόνοι ιοί στον άνθρωπο παράγουν πρωτεΐνες που αδρανοποιούν την *RB* πρωτεΐνη. Συνεπώς η απώλεια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι μέγιστης σημασίας για την εμφάνιση της κακοήθειας και τουλάχιστον ένας από τους ρυθμιστές του, όπως κάποια κυκλινοεξαρτώμενη κίνηση ή η *RB* αδρανοποιούνται μέσω μεταλλάξεων στα περισσότερα νεοπλάσματα στον άνθρωπο.

Το γονίδιο *p53*, ο αυξητικός παράγοντας της μεταμόρφωσης *TGF-β* (*transformation growth factor-β*) και το γονίδιο της αδενώδους πολυποδίασης του παχέος εντέρου *APC*, αποτελούν τρεις από τους σημαντικότερους μεσολαβητές της αναστολής πολλαπλασιασμού, οι οποίοι επηρεάζονται στον καρκίνο.

Το γονίδιο *p53*: Ασκεί αντιανπτυξιακές δράσεις αλλά κυρίως ρυθμίζει τη λειτουργία της απόπτωσης. Έχει χαρακτηριστεί και «φρουρός του γονιδιώματος», καθώς ανιχνεύει πιθανές βλάβες του DNA, αναστέλλει τη φάση *G1* και επάγει γονίδια επιδιόρθωσης της βλάβης. Αν η επιδιόρθωση επιτύχει, το *p53* επάγει την υπερέκφραση ενός γονιδίου που δρα κατασταλτικά για το *p53* και συνεχίζεται κανονικά ο κύκλος του κυττάρου. Εάν η επιδιόρθωση αποτύχει, το κύτταρο οδηγείται στην απόπτωση, και αποφεύγεται η μεταβίβαση της βλάβης στα θυγατρικά κύτταρα. Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *p53*, ή γειτονικά του γονίδια είναι μεταλλαγμένα σε πάνω από το 70% των καρκίνων στον άνθρωπο, ενώ ομόζυγη έλλειψή του έχει βρεθεί σχεδόν σε όλους τους καρκίνους, και στους πιο θανατηφόρους. Το γονίδιο αυτό μπορεί να χάσει τη λειτουργικότητά του μέσω προσβολής από DNA ιούς όπως ο HPV και ο Epstein-Barr.

Το *APC* γονίδιο-μονοπάτι της β-κατενίνης: Η β-κατενίνη είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη με πολλές δράσεις, η οποία μεταβαίνοντας στον πυρήνα επάγει κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα ενδοκυττάρια επίπεδά της ρυθμίζονται από το γονίδιο *APC* (γονίδιο της αδενώδους πολυποδίασης του παχέος εντέρου), το οποίο συμπεριφέρεται ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Όταν και τα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου αυτού χαθούν, τότε δημιουργείται αδένωμα, ενώ με περαιτέρω μεταλλάξεις προκύπτει κακοήθεια.

Ο αυξητικός παράγοντας της μεταμόρφωσης β (*TGF-β*): Το γνωστότερο μόριο αναστολής της κυτταρικής διαίρεσης είναι ο *TGF-β*, που είναι δυνητικός αναστολέας πολλαπλασιασμού στα περισσότερα ενδοθηλιακά, επιθηλιακά και αιμοποιητικά κύτταρα. Οι αντιυπερπλαστικές του δράσεις διαμεσολαβούνται μέσω ρύθμισης μονοπατιών *RB* και σταματά τον κυτταρικό κύκλο στη φάση *G1*. Σε πολλούς καρκίνους συμβαίνουν μεταλλάξεις στο μονοπάτι σηματοδότησης του *TGF-β*. Στο 83% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και στο 100% των καρκίνων του παγκρέατος βρίσκεται μεταλλαγμένο τουλάχιστον ένα συστατικό του κυτταρικού μονοπατιού του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης β (Kumar et al., 2008).

Αποφυγή της απόπτωσης

Εκτός των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και των ογκογονιδίων, η συντηρούμενη αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων μπορεί να προκύψει και μέσω βλάβης σε διάφορα σημεία του μονοπατιού ρύθμισης της απόπτωσης. Η απόπτωση επέρχεται μετά την επίδραση ειδικών προσδεμάτων, με τη διαμεσολάβηση μιας σειράς ενδοκυτταρικών ενζύμων που ονομάζονται κασπάσες και κατάληξη σε μια τελική κασπάση - εκτελεστή που διασπά το DNA και άλλα υποστρώματα. Ένα δεύτερο μονοπάτι της απόπτωσης ενεργοποιείται από διάφορα αίτια, όπως η βλάβη του γονιδιώματος ή η ανεπάρκεια αυξητικού παράγοντα. Στην περίπτωση αυτή, η απόπτωση επάγεται με την απελευθέρωση του κυτοχρώματος από τα μιτοχόνδρια, η οποία ρυθμίζεται από γονίδια της οικογένειας *BCL-2* (Kumar et al., 2008). Η οικογένεια πρωτεϊνών *Bcl-2* είναι η καλύτερα χαρακτηρισμένη οικογένεια πρωτεϊνών από αυτές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της αποπτωτικής λειτουργίας που περιλαμβάνει αποπτωτικούς και μη αποπτωτικούς παράγοντες (Tsujiimoto, 1998). Ορισμένα μέλη της οικογένειας αυτής παρεμποδίζουν την απόπτωση, εμποδίζοντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c (Kumar et al., 2008).

Ο παράγοντας *p53* παίζει σημαντικό ρόλο για την επαγωγή απόπτωσης σε κύτταρα όπου δεν είναι επιτυχής η επιδιόρθωση, εν μέρει μέσω μεταγραφικής ενεργοποίησης της

πρωτεΐνης BAX, μιας προαποπτωτικής κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης της οικογένειας BCL-2 (Kumar et al., 2008). Η BAX μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια, όταν επάγεται απόπτωση και οδηγεί στην απελευθέρωση του κυτοχρώματος c (Finucane, Bossy-Wetzel, Waterhouse, Cotter & Green, 1999). Σε κάποιους όγκους συμβαίνει μεταγραφική υπερέκφραση αναστολέων απόπτωσης που απενεργοποιούν τις κασπάσες (Kumar et al., 2008).

Ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού

Στα φυσιολογικά κύτταρα, μετά από 60 με 70 περίπου συνεχείς αναδιπλασιασμούς ακολουθεί η βαθμιαία διαδικασία της γήρανσης, η οποία έχει αποδοθεί στην ελάττωση του μεγέθους του τελομεριδίου στα δύο άκρα των χρωμοσωμάτων. Η απώλεια του τελομεριδίου μετά από κάποιο χρόνο ακολουθείται από μαζικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες και θάνατο. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διαφεύγουν από τη γήρανση μέσω διατήρησης του τελομεριδίου. Σε όλους τους τύπους καρκίνου έχει παρατηρηθεί διατήρηση του τελομεριδίου μέσω ενεργοποίησης του ενζύμου τελομεράση (85-95% των περιπτώσεων) αλλά και μέσω άλλων μηχανισμών.

Συντηρούμενη αγγειογένεση

Πρόκειται για μια από τις αναγκαίες συνθήκες για την ανάπτυξη του νεοπλάσματος καθώς, πέρα από τα 1-2 mm διάμετρο ή πάχος, όπου είναι δυνατή η μέσω διάχυσης από τα αιμοφόρα αγγεία μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών, ο όγκος δε μπορεί να τροφοδοτηθεί χωρίς αγγείωση. Μάλιστα, πέρα από αυτό το όριο, η προκαλούμενη υποξία επιφέρει ενεργοποίηση του γονιδίου p53 και συνεπώς απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Πέρα από την παροχή οξυγόνωσης και θρέψης, τα νέα ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα παράγουν παράγοντες που διεγείρουν την αύξηση των ογκοκυττάρων. Τέτοιοι παράγοντες είναι:

- αυξητικοί παράγοντες ινσουλίνης (insulin growth factors, IGF),
- ο αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων (PDGF),
- παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων - μακροφάγων (Kumar et al., 2008) που δρουν ως αγγειογενετικοί και ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μερικών συμπαγών όγκων [granulocyte-macrophage colony- stimulating factors, GM-CSF (Aliper, Frieden-Korovkina, Buzdin, Rumiantsev, & Zhavoronkov, 2014)] και
- ιντερλευκίνη-1 (IL-1) (Kumar et al., 2008). Η τελευταία, αποτελεί έναν προφλεγμονώδη παράγοντα που παράγεται κυρίως από μυελικά κύτταρα που επιστρατεύονται στην περιοχή του όγκου (βλ. ενότητα 8.3) υπό την επίδραση παραγόντων που

απελευθερώνουν τα κακοήθη κύτταρα με σκοπό να επιτύχουν έναν προδιηθητικό αγγειογόνο φαινότυπο. Εκτός του ότι λειτουργεί ως εκκινητής και προωθητής της φλεγμονής στο περιβάλλον του όγκου, παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση (Voronov, Karmy & Arpe, 2014).

Όσον αφορά την προέλευση της αγγειογενετικής διαδικασίας, έχει βρεθεί ότι οι ίδιοι οι όγκοι μπορούν να απελευθερώνουν παράγοντες που επάγουν το σχηματισμό νέων τριχοειδών αλλά και αντιαγγειογενετικών μορίων και πως η αύξηση του όγκου ρυθμίζεται από τη σχετική ισορροπία μεταξύ αυτών των δύο ανταγωνιστικών παραμέτρων. Οι δυο κυριότεροι αγγειογενετικοί παράγοντες είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor - VEGF) και ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, ενώ αντιαγγειογενετικοί είναι κυρίως η θρομβοσπονδίνη-1, η αγγειοστατίνη και η ενδοστατίνη. Τα αγγειογενετικά μόρια παράγονται από τα ίδια τα ογκοκύτταρα ή τα ογκοκύτταρα επάγουν την παραγωγή τους από μόρια του μικροπεριβάλλοντος. Μόρια σχετικά με την αγγειογένεση παράγονται και από φλεγμονώδη κύτταρα τα οποία διηθούν τους όγκους, όπως θα δούμε παρακάτω.

Ενώ στα πρώτα στάδια της νεοπλασματικής αύξησης γενικά δεν επάγεται αγγειογένεση, σε κάποιο κομβικό σημείο παρατηρείται αυξημένη παραγωγή αγγειογενετικών ή ελαττωμένη παραγωγή αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Για παράδειγμα, σε ορισμένους καρκίνους, το γονίδιο *p53* το οποίο φυσιολογικά παράγει θρομβοσπονδίνη-1 μπορεί να μεταλλαχθεί και για τα δύο αλληλόμορφα ούτως ώστε να μετατοπισθεί η ισορροπία προς την πλευρά των αγγειογενετικών παραγόντων και να ευνοείται η αύξηση του νεοπλάσματος λόγω πτώσης των επιπέδων της θρομβοσπονδίνης-1. Η αγγειογένεση είναι επίσης απαραίτητη λειτουργία προκειμένου να συμβεί μετάσταση.

Ικανότητα για διήθηση και μετάσταση

Η εξάπλωση του όγκου ελέγχεται από παράγοντες σχετικούς με το ίδιο το νεόπλασμα αλλά και τον ξενιστή και πραγματοποιείται στα εξής βήματα: α) διήθηση της εξωκυττάριας ουσίας, β) αγγειακή διασπορά και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων:

α) Διήθηση της εξωκυττάριας ουσίας.

Η εξωκυττάρια ουσία η οποία παρεμβάλλεται μεταξύ των διαφόρων ιστών αποτελείται από δύο τύπων κύτταρα: τα κύτταρα των βασικών μεμβρανών και τα κύτταρα του συνδετικού ιστού που δομούνται από κολλαγόνο, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Κατά την έναρξη της μετάστασης τα νεοπλασματικά κύτταρα διεισδύουν στην υποκείμενη βασική μεμβράνη,

προχωρούν στο διάμεσο συνδετικό ιστό και περνούν στην αιματική κυκλοφορία διαπερνώντας τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου των αιμοφόρων αγγείων. Η ακολουθία αυτή επαναλαμβάνεται πολλές φορές όταν ένα έμβολο (βλ. πιο κάτω στην ίδια ενότητα) από καρκινικά κύτταρα πρόκειται να μεταναστεύσει σε απομακρυσμένο σημείο.

Η διήθηση συμβαίνει με αποκόλληση των καρκινικών κυττάρων μεταξύ τους, προσκόλλησή τους σε στοιχεία του υποστρώματος, διάσπαση της εξωκυττάριας ουσίας και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Τα κύτταρα συγκρατούνται μεταξύ τους μέσω μορίων που ονομάζονται E-καντχερίνες, τα ενδοπλασματικά τμήματα των οποίων συνδέονται με β-κατενίνες που μεταφέρουν αντιαυξητικά σήματα εντός του κυττάρου. Όταν η β-κατενίνη είναι ελεύθερη μπορεί να ενεργοποιήσει μεταγραφή αυξητικών παραγόντων. Σχεδόν σε όλους τους επιθηλιακούς καρκίνους παρατηρείται απώλεια λειτουργικότητας των E-καντχερινών λόγω μετάλλαξης των γονιδίων της ή ενεργοποίησης γονιδίων της β-κατενίνης (Kumar et al., 2008). Η μείωση της έκφρασης της E-καντχερίνης με συνέπεια την απώλεια της πρόσφυσης των κυττάρων και η αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού αποτελούν κύρια στοιχεία της διαδικασίας της επιθηλιομεσεγχυματικής μετατροπής (epithelial - mesenchymal transition, EMT) η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη διήθηση και μετάσταση (Larue & Bellacosa, 2005). Στη διήθηση συμβάλλουν επίσης αλλαγές στην έκφραση παραγόντων κυτταρικής προσκόλλησης, που ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Μετά την αποκόλληση των καρκινικών κυττάρων μεταξύ τους ακολουθεί η προσκόλλησή τους σε πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας όπως είναι η λαμινίνη και η ινωδονεκτίνη. Μάλιστα, ενώ τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα φέρουν υποδοχείς λαμινίνης μόνο στην βασική τους επιφάνεια, τα καρκινικά κύτταρα φέρουν πολύ περισσότερους τέτοιους υποδοχείς και μάλιστα σε όλη τους την επιφάνεια (Kumar et al., 2008).

Εν συνεχεία, η τοπική αποδόμηση της βασικής μεμβράνης και του συνδετικού ιστού γίνεται με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων που είτε εκκρίνονται από τα ίδια τα ογκοκύτταρα είτε από κύτταρα του ξενιστή όπως οι ινοβλάστες, μετά από διέγερσή τους από τα καρκινικά κύτταρα. Συμμετέχουν διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως ζελατινάσες, κολλαγενάσες, στρωματολυσίνες που ανήκουν στις λεγόμενες μεταλλοπρωτεϊνάσες (metalloproteinases - MMPs). Η κολλαγενάση τύπου 4 διασπά το κολλαγόνο τύπου 4 της βασικής μεμβράνης επιθηλίων και αγγείων, έχει βρεθεί υπερεκφρασμένη σε κακοήθεις όγκους μαστού. Αντίστοιχα στον καρκίνο του μαστού, οι αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνολυσών βρίσκονται σε ελαττωμένα επίπεδα με συνέπεια συνολικά να ευνοείται η ιστική καταστροφή.

Τέλος, η μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων που ολοκληρώνει τη μεταστατική

διαδικασία επιτυγχάνεται με τη δράση αυτοκρινών παραγόντων οι οποίοι είναι παράγοντες κίνησης. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι κυτοκίνες, πολυπεπτιδικοί παράγοντες που συμμετέχουν γενικά σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφόρων τύπων κυττάρων και ειδικότερα στην επαγωγή και ρύθμιση της ανοσολογική απόκρισης. Χημειοτακτικά δρουν επίσης κάποιοι αυξητικοί παράγοντες αλλά και προϊόντα αποδόμησης του στρώματος, όπως η λαμινίνη και το κολλαγόνο. Επιπλέον, τα κύτταρα του στρώματος εκκρίνουν παρακρινείς παράγοντες κυτταρικής κίνησης που συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς των νεοπλασματικών κυττάρων, όπως τους αυξητικούς παράγοντες ηπατοκυττάρων / παράγοντα διασποράς (HGF/SF). Στα προχωρημένα στάδια του πλειόμορφου γλοιοβλαστώματος εγκεφάλου παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα HGF/SF που συμβάλλουν στην αυξημένη κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

β) Αγγειακή διασπορά και εγκατάσταση καρκινικών κυττάρων

Μετά το πέρασμα τους στην αιματική κυκλοφορία τα καρκινικά κύτταρα είναι εκτεθειμένα στην άμυνα του ξενιστή και στην πλειονότητά τους κυκλοφορούν μεμονωμένα. Εντούτοις, ορισμένα από αυτά μπορούν να σχηματίζουν έμβολα μέσω συνάθροισης και προσκόλλησης σε κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, κυρίως αιμοπετάλια και έτσι να προστατεύονται από την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Η εξαγγείωση των μεμονωμένων κυττάρων ή των εμβόλων συμβαίνει μέσω σύνδεσης με το αγγειακό ενδοθήλιο και διάσπαση της βασικής μεμβράνης, όπως συμβαίνει κατά τη διήθηση.

Σε γενικές γραμμές, το σημείο της εξαγγείωσης και τα όργανα εγκατάστασης των δευτεροπαθών εστιών μπορεί να προβλεφθεί από το σημείο εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας αλλά και την αγγειακή ή λεμφαγγειακή παροχέτευσή της. Παρόλα αυτά, για μερικούς όγκους το σημείο μετάστασης προτιμάται βάσει μορίων προσκόλλησης που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα, τα προσδέματα των οποίων εδρεύουν στο ενδοθήλιο οργάνων- στόχων. Έχει επίσης προταθεί ότι η εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων που μεθίστανται μπορεί να ρυθμίζεται από χημοκίνες που τα καθοδηγούν και τους υποδοχείς τους. Στα καρκινικά κύτταρα του μαστού έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα γονιδίων υποδοχέων χημοκινών, των οποίων τα προσδέματα εντοπίζονται στα κύτταρα των ιστών που δημιουργείται η δευτεροπαθής εστία.

Συμπερασματικά, η μοριακή βάση του καρκίνου μπορεί να περιγραφεί ως εξής: περιβαλλοντικοί παράγοντες επιβλαβείς για το γονιδίωμα, επενεργούν στο κύτταρο. Σε περίπτωση που η βλάβη επιδιορθωθεί επιτυχώς, το κύτταρο συνεχίζει να δίνει φυσιολογικά

θυγατρικά. Εάν δε γίνει σωστή επιδιόρθωση, τότε το κύτταρο αποκτά μια μετάλλαξη στο DNA των σωματικών κυττάρων η οποία μεταβιβάζεται στους απογόνους. Επίσης, υπάρχει περίπτωση τέτοιες μεταλλάξεις να έχουν απλά κληροδοτηθεί από τους προγόνους με αποτέλεσμα επίσης ένα μεταλλαγμένο γονιδίωμα σωματικών κυττάρων. Το μεταλλαγμένο DNA συνδέεται με: α) ενεργοποίηση ογκογονιδίων που προάγουν την αύξηση, β) απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή γ) μεταβολές γονιδίων που ρυθμίζουν την απόπτωση. Έτσι προκύπτουν μεταλλαγμένα προϊόντα γονιδίων και απώλεια προϊόντων των ρυθμιστικών γονιδίων. Τα μεταλλαγμένα κύτταρα επεκτείνονται κλωνικά. Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι κατά την εξέλιξη του όγκου παρουσιάζονται επιπλέον μεταλλάξεις που προκαλούν ετερογένεια και τελικά προκύπτει το κακόηθες νεόπλασμα (Kumar et al. 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Ο ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΣΕ ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

4.1 Μοντέλο ψυχοκοινωνικού περιβάλλοντος και προόδου του καρκίνου

Η γενικότερη θεωρητική πρόταση στην οποία βασίζονται οι έρευνες σχετικά με τη επίδραση των ψυχοκοινωνικών δυσχερειών στην καρκινική νόσο είναι η εξής: η συνεχής ή επαναλαμβανόμενη παρουσία περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν ψυχολογικό στρες στο άτομο, οδηγεί σε μια παρατεταμένη ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος απόκρισης στο στρες, η οποία επιδρά στο μικροπεριβάλλον του όγκου αλλά και στον ίδιο επηρεάζοντας την επιβίωση, την αύξηση και τη μετάστασή του.

Σημειώνεται ότι, αυτό το οποίο ουσιαστικά επιφέρει την ενεργοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος δεν είναι παρά η *αντιλαμβανόμενη απειλή*, ο εξατομικευμένος τρόπος δηλαδή με τον οποίο το υποκείμενο «εισπράττει» εξωτερικά αρνητικά ερεθίσματα με βάση τον τύπο της προσωπικότητάς του αλλά και τις αναπτυγμένες ή μη ικανότητες ψυχολογικής ανταπόκρισης (coping) με τις οποίες έχει εφοδιαστεί ή έχει αναπτύξει στην πορεία της ζωής του (Lutgendorf & Sood, 2011). Σύμφωνα με το μοντέλο των Lazarus & Folkman (1984), το οποίο υπογραμμίζει τη σημασία της γνωστικής αξιολόγησης, το στρες που βιώνει το άτομο με το έναυσμα κάποιου περιβαλλοντικού ερεθίσματος, εξαρτάται από τη γνωστική αξιολόγηση που πραγματοποιεί το άτομο αυτό μετά την αντίληψη του ερεθίσματος. Η διαδικασία στρες εκκινείται όταν το ερέθισμα κριθεί ζημιογόνο, απειλητικό ή και δυνητικά «αποδοτικό» για το άτομο ακόμα και κάτω από δύσκολες συνθήκες. Σε ένα δεύτερο επίπεδο αξιολόγησης, το

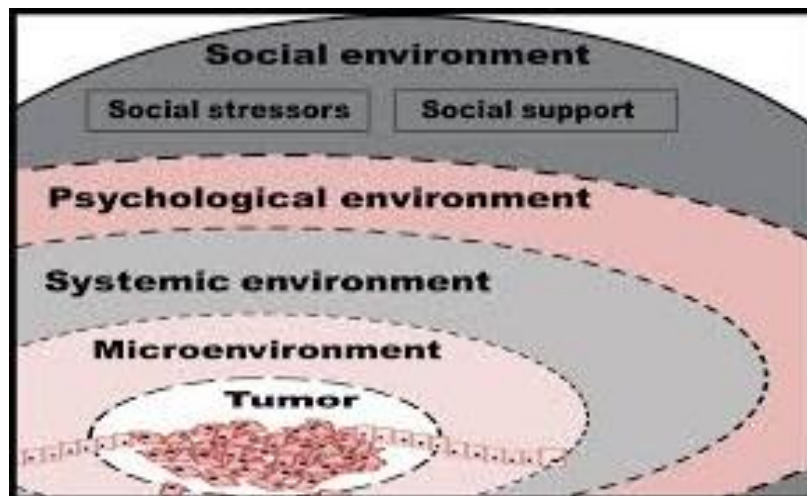
άτομο σταθμίζει τις ικανότητες που διαθέτει και τις δυνατότητες της δεδομένης συγκυρίας (όπως αναφέρεται στον Καραδήμα, 2005). Ανάλογα με το πόσο σημαντικό είναι για το άτομο αυτό που διακυβεύεται και ανάλογα με την αντίληψη των δυνάμεών του, παράγεται και ο αντίστοιχος βαθμός στρες. Επιπλέον, σύμφωνα με τον Pearlin (1989), το στρες είναι άμεσα συνδεδεμένο με το κοινωνικό περιβάλλον, καθώς το να ανήκει κανείς σε οποιαδήποτε κοινωνική ομάδα και άρα να βιώνει ανάλογους ρόλους και αλληλεπιδράσεις αποτελεί πηγή στρες (όπως αναφέρεται στον Καραδήμα, 2005).

Αδιαμφισβήτητα, καταστάσεις όπως οι κοινωνικοοικονομικές αντιξοότητες, η κοινωνική απομόνωση, τα αρνητικά γεγονότα ζωής, οι δυσκολίες στις διαπροσωπικές σχέσεις μπορούν να προκαλέσουν συναισθήματα μοναξιάς, άγχους, δυσφορίας και κατάθλιψης. Το αποτέλεσμα της παρουσίας τέτοιων καταστάσεων είναι το ψυχολογικό στρες, το οποίο φαίνεται να αποτελεί το σύνδεσμο μεταξύ ψυχοκοινωνικών παραγόντων και υγείας (Καραδήμας, 2005). Από βιολογικής σκοπιάς, τέτοιες ψυχολογικές συνθήκες, υποστηρίζουν μια ροή ενεργοποίησης νευροενδοκρινικών μονοπατιών που περιλαμβάνουν τη συμπαθητική μοίρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΑ - υποθάλαμο- υποφυσιακός άξονας), ροή η οποία φαίνεται πως ευνοεί την πρόοδο της νεοπλασματικής νόσου. Ειδικότερα, οι ορμόνες στρες που εκλύονται στον οργανισμό και φτάνουν μέσω της κυκλοφορίας στο σημείο εντοπισμού της κακοήθειας, ασκούν επιδράσεις όχι μόνο στον ίδιο τον όγκο αλλά και στο μικροπεριβάλλον του (Σχημ. 2.) το οποίο, όπως θα δούμε στη συνέχεια, διαδραματίζει καίριο συστηματικό ρόλο στην αύξηση και την εξέλιξή του (Lutgendorf & Sood, 2011). Φαίνεται μάλιστα, πως το επιμέμον αρνητικό συναίσθημα («χρόνιο στρες») επιδρά πιο επιβαρυντικά από τα μεμονωμένα στρεσογόνα γεγονότα («οξύ στρες», όπως π.χ. απώλεια αγαπημένου προσώπου, διαζύγιο) υποδηλώνοντας ότι η παρατεταμένη ενεργοποίηση των μονοπατιών του αρνητικού συναίσθηματος είναι αυτή που επισπεύδει την επιδείνωση (Moreno-Smith, Lutgendorf & Sood, 2010).

Σε αντιδιαστολή, η αισιόδοξη αντιμετώπιση, η κινητοποίηση (active coping) αλλά και η κοινωνική στήριξη έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν την φυσιολογική και ψυχολογική απόκριση στο στρες (Lutgendorf & Sood, 2011) με πολύ ενδιαφέρουσες προεκτάσεις που αφορούν τη διερεύνηση της σημασίας της κοινωνικής στήριξης (social support) για την υγεία των καρκινοπαθών. Μιλώντας για την κοινωνική στήριξη δεν εννοούμε παρά την «αντιλαμβανόμενη από το άτομο ικανοποίηση από τις κοινωνικές σχέσεις» η οποία πιστεύεται πως διαδραματίζει ένα σημαντικότατο ρόλο στην απάντηση στο στρες, με αρκετά μεγάλα δείγματα κλινικών παρατηρήσεων να δείχνουν βελτίωση και στο προσδόκιμο επιβίωσης.

Συνοπτικά, η έρευνα τονίζει τη σημασία ψυχοκοινωνικών συνιστωσών στη ρύθμιση παραγόντων που είναι κλειδιά για τον μεταστατικό «καταρράκτη» τόσο σε ανθρώπινα, όσο και σε ζωικά πειραματικά μοντέλα (Moreno-Smith et al., 2010).

Συγκεκριμένοι όροι όπως κατάθλιψη, η συναισθηματική δυσφορία, η κοινωνική απομόνωση και το στρες περιγράφονται ως βιοσυμπεριφορικοί παράγοντες στην έρευνα που εξετάζει τις πολλαπλές οδούς διαμέσου των οποίων αντίξοες ψυχολογικές συνθήκες επιδρούν σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της βιολογίας καρκίνου. Μεγαλύτερη βαρύτητα έχει δοθεί στον τρόπο με τον οποίο η παρατεταμένη, μέσω ψυχοκοινωνικών παραγόντων, διέγερση του συμπαθητικού και του άξονα του στρες προκαλεί αλλοιώσεις ή απορύθμιση των νευροενδοκρινικών ορμονών, ειδικά των κατεχολαμινών νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης και της κορτιζόλης (Lutgendorf et al., 2010). Επιπρόσθετα, πολλές άλλες ορμόνες ή νευροτροποποιητικοί παράγοντες επηρεάζονται από το στρες. Τέτοιοι παράγοντες είναι η ουσία P, η ντοπαμίνη και η προλακτίνη, η ωκυτοκίνη και ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων (nerve growth factor – NGF) (Lutgendorf et al., 2010) και πολλές από αυτές μπορούν να είναι επιβλαβείς για σχετικές με τον καρκίνο διεργασίες (βλ. ενότητα 5.2.3).



Σχημ. 2: Τα επίπεδα περιβαλλοντικής επιρροής στον όγκο από το μακρο- στο μικρο- επίπεδο. Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα του κοινωνικού πλαισίου του ατόμου διαμορφώνουν τις ψυχολογικές συνθήκες οι οποίες αντανακλούν σε φυσιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την διατήρηση και την αύξηση του όγκου. Αυτές οι διεργασίες επηρεάζουν τον όγκο άμεσα, αλλά και έμμεσα, επιδρώντας στο μικροπεριβάλλον του (Volden & Conzen, 2013).

Γενικά εντούτοις, σημεία διερεύνησης έχουν αποτελέσει κυρίως οι επιπτώσεις αυτής της νευροενδοκρινικής απορύθμισης στην άμβλυνση της ανοσολογικής επιτήρησης του όγκου, που φυσιολογικά λειτουργεί ανασταλτικά - περιοριστικά για το ενδεχόμενο της μετάστασης (αγγειογένεση, την εισβολή των καρκινικών κυττάρων στο γύρω ιστό και τη

μετανάστευση των καρκινοκυττάρων) (Lutgendorf & Sood, 2011).

Στην παρούσα εργασία θα αναφερθούμε στο πώς το χρόνιο ψυχοκοινωνικό στρες και οι απόρροιές του στη φυσιολογία επενεργούν στην αύξηση του όγκου αλλά και στα επιμέρους βήματα της μετάστασης, της διαδικασίας που αποτελεί το δυσκολότερο πρόβλημα όσον αφορά τον καρκίνο, μιας και σχετίζεται με τη συντριπτική πλειονότητα της θνησιμότητας (Lutgendorf et al., 2010). Αντίστροφα, θα συμπεριλάβουμε σχετικά δεδομένα τα οποία υπογραμμίζουν ότι οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις έχουν βιολογικό αντίκτυπο που τις καθιστά κινήσεις ευαίωνες για την παράταση του ορίου επιβίωσης και την καλύτερη πρόγνωση.

4.2 Το στρες στον καρκινοπαθή ειδικότερα

Το ψυχοκοινωνικό στρες ορίζεται ως η εμπειρία ενός αρνητικού γεγονότος ή η ύπαρξη ενός τέτοιου συνοδευόμενου από την υποκειμενική εκτίμηση της αδυναμίας του ατόμου να αντεπεξέλθει αποτελεσματικά σε αυτό. Ειδικότερα, η διάγνωση του καρκίνου και η επίγνωση της ασθένειας δε θα πρέπει να αποσυνδέεται από τη συνολική εκτίμηση της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς και δε θα μπορούσαμε να εξετάσουμε τα επακόλουθα του στρες δίχως να εντάξουμε σε αυτό τα καταιγιστικά συναισθήματα που ακολουθούν τη γνωμάτευση της κακοήθειας. Μια τέτοια γνωμάτευση, συνοδεύεται από μια σειρά ερεθισμάτων οξέος και χρόνιου στρες που είναι επιβλαβή για την ποιότητα ζωής του ασθενούς (Costanzo, Sood, & Lutgendorf, 2011). Συνιστά ένα σοβαρότατο ψυχοπιεστικό παράγοντα που δυσχεραίνει την ψυχολογική κατάσταση και οδεύει παράλληλα με την ασθένεια, από τη στιγμή ακόμη της ανάγκης διερεύνησης «ύποπτων συμπτωμάτων». Η ψυχολογική προσαρμογή σε μια τέτοια διάγνωση είναι κάθε άλλο παρά αβίαστη με συναισθήματα απόγνωσης, αυξημένου άγχους, κοινωνικής απομόνωσης και καταθλιπτική διάθεση.

Οι όποιες αλλαγές σε ψυχολογικό επίπεδο φαίνεται να επηρεάζουν και τα συστήματα φυσιολογικής προσαρμογής με αντανakλάσεις στην άμυνα εναντίον του όγκου, την προαγωγή του αλλά και την προκύπτουσα ποιότητα ζωής του πάσχοντος (Antoni, 2013). Μάλιστα, ενώ η εμφάνιση της κακοήθειας έχει αποδοθεί σε γενετικά, ενδοκρινικά, περιβαλλοντικά και κοινωνικοοικονομικά αίτια, η πορεία ατόμων με όμοια πρόγνωση φαίνεται να παρουσιάζει διατομικές αποκλίσεις που μπορούν να αποδοθούν σε βιοσυμπεριφορικές και νευροενδοκρινικές μεταξύ τους διαφορές, στο διαφορετικό δηλαδή τρόπο με τον οποίο

αντιδρούν σε στρεσογόνα ερεθίσματα (Costanzo et al., 2011). Με βάση τα παραπάνω, είναι εύλογο να απαιτείται διεξοδική εξέταση των σχέσεων στρες - βιολογίας νεοπλασματος με σκοπό τον βέλτιστο έλεγχο των κλινικών αποτελεσμάτων, μιας και για τους καρκινοπαθείς το ψυχοκοινωνικό στρες επιβαρύνεται από την ίδια την νόσο αλλά και από την επίγνωση της διάγνωσης της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΓΚΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ - ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΣΤΡΕΣ

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει πως η συνεχής ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων στο χρόνιο στρες ασκεί φυσιολογικές πιέσεις οι οποίες επιδρούν σε μοριακά σηματοδοτικά μονοπάτια σχετικά με τον καρκίνο. Τέτοια είναι τα μονοπάτια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, την ανοχή στη θεραπεία, τη φλεγμονή, την αύξηση του όγκου, την εισβολή και τη μετάσταση. Οι κατεχολαμίνες που μεταφέρονται στο σημείο του νεοπλασματος δρουν μέσω των α και β υποδοχέων τους στα ίδια τα ογκοκύτταρα αλλά και σε κύτταρα των διαμερισμάτων του στρώματος, στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Παρομοίως, τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν τον ίδιο το νεόπλασμα, το μικροπεριβάλλον αλλά και το «διάλογο» μεταξύ τους.

5.1 Μικροπεριβάλλον όγκου και φλεγμονή: ο δραστηκός ρόλος τους

Στην περίπτωση των συμπαγών όγκων που δημιουργούνται κυρίως από επιθηλιακά κύτταρα, μια καθοριστική αμφίδρομη δυναμική επικοινωνία συμβαίνει μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των κυττάρων του στρώματος που τα περιβάλλει. Στην επικοινωνία αυτή μπορούν να παρέμβουν οι ορμόνες στρες, μέσω της εμπλοκής τους σε διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης, όπως έχει αποκαλύψει αριθμός σχετικών μελετών. Μέσω αυτής της παρέμβασης οι βιολογικές προεκτάσεις του ψυχοκοινωνικού στρες μπορεί να ευνοήσουν όλα τα στάδια της προαγωγής και της μετάστασης του νεοπλασματος, να ενεργοποιήσουν ογκογόνους ιούς και να αλλοιώσουν την ανοσολογική απάντηση με παραγωγή αντιγόνων και προφλεγμονωδών κυτοκινών και επαγωγή κυκλοφορίας κυττάρων (Mc Donald et al., 2013), όπως θα δούμε στη συνέχεια.

Στρώμα: Το στρώμα ή μικροπεριβάλλον του κακοήθους όγκου, το οποίο συμμετέχει ενεργά στην εξέλιξη του νεοπλασματος, συνίσταται κυρίως από κύτταρα τα οποία προσελκύονται στην περιοχή από τον ίδιο τον όγκο και περιλαμβάνει ινοβλάστες (ενεργοποιημένους ινοβλάστες που ονομάζονται μυοϊνοβλάστες), κύτταρα αγγείων, μακροφάγα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, λιποκύτταρα και εξωκυττάρια ουσία. Τα κύτταρα εμφανίζουν σύνθετες αλληλεπιδράσεις με τα καρκινικά κύτταρα ευνοώντας τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλοντας την απόπτωσή τους, διευκολύνοντας τη μετακίνησή τους και προωθώντας την παροχή θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου μέσω αγγειογένεσης. Επίσης τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος προστατεύουν τον όγκο από το ανοσοποιητικό σύστημα με ποικίλους τρόπους (Τζελέπη, 2006).

Το 1889, ο Paget διατύπωσε τη θέση ότι προκειμένου να συμβεί μετάσταση απαιτείται η παρουσία ενός κατάλληλου περιβάλλοντος που θα βοηθήσει τη διήθηση του γύρω ιστού από τα καρκινικά κύτταρα, κάνοντας ουσιαστικά το πρώτο βήμα στη διερεύνηση της σχέσης κακοήθειας - στρώματος. Υπάρχουν στοιχεία που ενοχοποιούν το στρώμα για την εμφάνιση της κακοήθειας στα επιθηλιακά κύτταρα, αφήνοντας να εννοηθεί πως καρκινογόνοι παράγοντες μπορεί να πλήξουν και τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος. Πράγματι, μελέτες έχουν φανερώσει ότι το στρώμα συμμετέχει σε προκαρκινικές διεργασίες. Αντίστροφα, φαίνεται ότι ένα υγιές στρώμα μπορεί να αναστείλει ή και να αναστρέψει την καρκινική διεργασία. Γενικά, από την προκαρκινική ακόμα, τα επιθηλιακά κύτταρα υφίστανται αλλοίωση λόγω μετάλλαξης και παράγουν ουσίες υπό την επίδραση των οποίων τροποποιείται το στρώμα. Με τη σειρά του το στρώμα αποκρίνεται με την παραγωγή ουσιών που ευνοούν την επιβίωση και την ανάπτυξη του όγκου. Οι κύριες ουσίες που «ανταλλάσσουν» στρώμα και όγκος είναι κάποιοι αυξητικοί παράγοντες και ένζυμα όπως ο TGF- β , ο PDGF, ο VEGF, οι MMPs και οι ιντεγκρίνες (διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μέσω των οποίων τα κύτταρα συνδέονται με την εξωκυττάρια ουσία).

Από την εμφάνιση ακόμη του κακοήθους μετασχηματισμού των επιθηλιακών κυττάρων, ο ίδιος ο όγκος δομεί ένα μικροπεριβάλλον το οποίο πρόκειται να τον ευνοήσει. Μέσω διαφόρων διαμεσολαβητών, επάγει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες, την ανάπτυξη νέων αγγείων (νεοαγγείωση), την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την επιστράτευση φλεγμονωδών κυττάρων που αποτελούν έναν από τους επικρατέστερους πληθυσμούς κυττάρων στο στρώμα του νεοπλασματος. Τα στοιχεία του στρώματος εν συνεχεία, προκαλούν τον πολλαπλασιασμό, αναπτύσσουν τη διηθητική ικανότητα των καρκινοκυττάρων και στρατολογούν κι άλλα

κύτταρα στρώματος με συνέπεια έναν ανατροφοδοτούμενο κύκλο που προωθεί την κακοήθεια (Τζελέπη, 2006).

Κυρίαρχο συστατικό του νεοπλασματικού στρώματος αποτελούν οι μυοϊνοβλάστες οι οποίοι θεωρούνται συντονιστές της στρωματικής αντίδρασης και προωθούν την καρκινική αύξηση και επιβίωση αλλά και την θωράκιση του όγκου έναντι στην άμυνα του οργανισμού. Τα κύτταρα του όγκου, πριν αρχίσουν τα διηθούν τον γύρω ιστό εκλύουν παράγοντες όπως ο TGF- β και ο PDGF οι οποίοι συγκεντρώνουν μυοϊνοβλάστες στην περιοχή, μέσω ενεργοποίησης των ινοβλαστών. Οι μυοϊνοβλάστες ακολούθως, παράγουν ουσίες που επιδρούν στα καρκινικά κύτταρα αλλά και αυτοκρινώς. Απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες, προάγουν την αγγειογένεση (ρυθμίζοντας την ισορροπία αγγειογενετικών ουσιών και ουσιών ανασταλτικών της αγγείωσης), διασπών την εξωκυττάρια ουσία (μέσω παραγωγής MMPs) και προσελκύουν μακροφάγα, τα λεγόμενα tumor-associated macrophages (TAM) τα οποία βοηθούν τον όγκο να καταστείλει την άμυνα εναντίον τους. Παράλληλα, οι μυοϊνοβλάστες σχηματίζουν ένα φράγμα το οποίο εμποδίζει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να προσεγγίσουν την περιοχή της κακοήθειας. Η ανάπτυξη των μυοϊνοβλαστών μπορεί να ανασταλεί από την ιντερφερόνη- γ (Τζελέπη, 2006).

Η φλεγμονή ιδιαιζόντως, αποτελεί μια κάθε άλλο παρά αμελητέα διαδικασία που εξελίσσεται στην περιοχή του όγκου, παίζοντας τεράστιο ρόλο στην εξέλιξη του και την εκδήλωσή του, όπως θα δούμε παρακάτω. Κυτοκίνες, χημοκίνες, διηθήσεις από λευκοκύτταρα και μακροφάγα συμβάλλουν στην επιβίωση και προαγωγή του καρκίνου. Το μικροπεριβάλλον του όγκου φλεγμαίνει. Οι ορμόνες του στρες, έρχονται να επιδράσουν και στο φλεγμονώδες περιβάλλον, αναδεικνύοντας έτσι μια ακόμη οδό διαμέσου της οποίας εμπλέκονται στην πορεία της ασθένειας. Επιπλέον, η δημιουργούμενη περιφερική φλεγμονή μέσω των διαμεσολαβητών της αλλά και άλλων εγγενών ανοσολογικών διαμεσολαβητών δρα παλίνδρομα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και διεγείρει προσαγωγά νεύρα να παράγουν τοπικές κυτοκίνες, να αλλάξουν τη νευρωνική σηματοδότηση με αποτέλεσμα τις συμπεριφορές καχεξίας που παρατηρούνται στον καρκίνο (Mc Donald et al., 2013). Συνεπώς, η κατάσταση φλεγμονής η οποία εξελίσσεται και συντηρείται γύρω από τον όγκο επενεργεί στο στρες το οποίο βιώνει ο ασθενής, κλείνοντας έτσι μια κυκλική διαδρομή στρες - φλεγμονή - όγκος - φλεγμονή - στρες. Στη διαδρομή αυτή θα αναφερθούμε αναλυτικότερα σε επόμενο κεφάλαιο της εργασίας.

5.2 Φυσιολογικά μονοπάτια ψυχοκοινωνικού στρες: άμεση και έμμεση αλληλεπίδραση με την κακοήθεια

Εξωτερικά ερεθίσματα που εκλαμβάνονται ως απειλητικά ή στρεσογόνα συνοδεύονται από ενεργοποίηση του φλοιού και των μεταιχμιακών δομών του κεντρικού νευρικού συστήματος και ακόλουθη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ΥΥΕ. Συγκεκριμένα, το ψυχολογικό στρες προκαλεί την έκλυση των ορμονών αγγειοπιεσίνης (vasopressin - VP) και κορτικοεκλυτίνης (corticotropin releasing hormone - CRH) από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (paraventricular nucleus – PVN). Η CRH μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας εκλύεται στην πρόσθια υπόφυση την οποία διεγείρει να παράγει την κορτικοτροπίνη (adrenocorticotrophic hormone - ACTH), που με τη σειρά της φτάνει στα επινεφρίδια και διεγείρει την απελευθέρωση της γλυκοκορτικοειδικής ορμόνης κορτιζόλης (cortisol - CL). Η αντίδραση «μάχης ή φυγής» στην οποία τίθεται ο οργανισμός από την παρουσία του δυσάρεστου ερεθίσματος περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της συμπαθητικής μοίρας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι ίνες του οποίου απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη στο μυελό των επινεφριδίων. Αποτέλεσμα είναι η έκλυση των κατεχολαμινών επινεφρίνης (E) και νορεπινεφρίνης (NE) στην αιματική κυκλοφορία (Costanzo et al., 2011). Άλλοι νευροενδοκρινικοί παράγοντες όπως η ντοπαμίνη, η προλακτίνη, η ουσία P και ο αυξητικός παράγοντας των νευρών επίσης τροποποιούνται σε συνθήκες στρες. Επιπλέον, οι συμπαθητικές ίνες νευρώνουν πολλούς άλλους ιστούς, όπως αυτούς του πρωταρχικού και δευτερεύοντος λεμφοειδούς ιστού, επηρεάζοντας τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Lutgendorf et al., 2010).

Στην παρούσα εργασία, μεταξύ των ορμονών στρες, θα επικεντρωθούμε περισσότερο στις κατεχολαμίνες και τη β-αδρενεργική σηματοδότηση, καθώς μεγαλύτερος όγκος δεδομένων είναι διαθέσιμος σχετικά με το ρόλο τους στην εξέλιξη της κακοήθειας.

5.2.1 Αδρενεργική σηματοδότηση, φλεγμονή και καρκίνος

Από σχετικά ερευνητικά δεδομένα, φαίνεται ότι οι κατεχολαμίνες μπορούν να συνδεθούν σε αδρενεργικούς υποδοχείς που εκφράζονται στην επιφάνεια πολλών τύπων καρκινικών κυττάρων αλλά και κυττάρων του στρώματος - όπως τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα διηθητικά του όγκου μακροφάγα (tumor-associated macrophages - TAM). Η συμπαθητική ενεργοποίηση μπορεί να ρυθμίσει μια ποικιλία διεργασιών που εμπλέκονται

στην προαγωγή και την μετάσταση της κακοήθειας. Τέτοιες διεργασίες είναι:

A) Στην περιοχή του όγκου και τη μεταστατική «διαδρομή»: Η σηματοδότηση από κυτταρικά ογκογονίδια ή ογκογονίδια καρκινογόνων ιών, η έκφραση προφλεγμονωδών μορίων (κυτοκινών, χημοκινών, προσταγλανδινών) από τα καρκινικά κύτταρα και τα ανοσοκύτταρα, η μεταγραφή προμεταστατικών παραγόντων από τα μακροφάγα της περιοχής, η αναστολή κυτοκινών και της λειτουργίας τους σε προσαρμοστικές ανοσολογικές απαντήσεις του οργανισμού η επιδιόρθωση βλαβών του DNA, η αγγειογένεση και η λεμφαγγειογένεση, η επιθηλιομεσεγχυματική μετατροπή, η ικανότητα εισβολής, η θνησιμότητα των καρκινικών κυττάρων και η αντοχή τους στην απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από χημειοθεραπεία.

B) Πέρα από την περιοχή του όγκου: Η β-αδρενεργική σηματοδότηση επιτελεί ανοσορυθμιστικές λειτουργίες α) μέσω νεύρωσης του μυελού των οστών. Ως συνέπεια προκαλείται κινητοποίηση βλαστικών κυττάρων και ανάπτυξη μιας σειράς μυελικών ανοσοποιητικών κυττάρων (μονοκύτταρων, μακροφάγων και myeloid-derived suppressor cells - MDSCs) (βλ. ενότητα 8.3), β) μέσω νεύρωσης του σπλήνα οπότε προάγεται μυελοποίηση εκτός του μυελού των οστών από μονοκύτταρα, μακροφάγα και MDSCs και γ) μέσω νεύρωσης άλλων πρωτεύοντων και δευτερευόντων λεμφικών οργάνων, οπότε αναστέλλονται οι κυτταρικές και επάγονται οι χυμικές ανοσολογικές αποκρίσεις του οργανισμού.

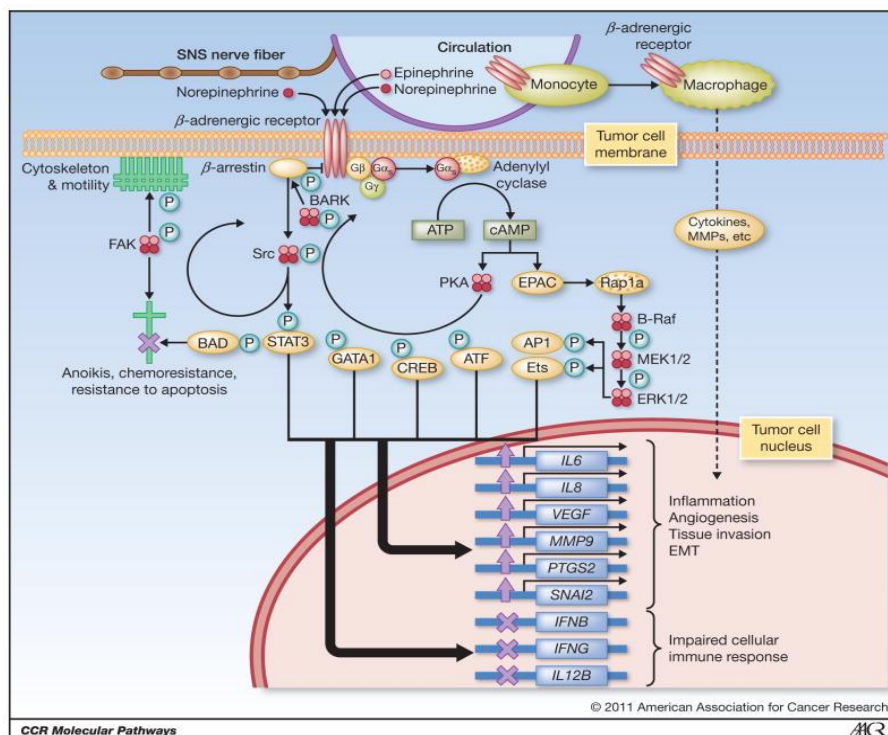
Γ) Σε επίπεδο συστημικών, μεταβολικών και ορμονικών μεταβολών: Οι κατεχολαμίνες δύνανται να μεταβάλουν ένα μεγάλο εύρος βιολογικών διεργασιών σε επίπεδο συστήματος, οι οποίες μπορούν να επιδράσουν στην πορεία της κακοήθειας. Τέτοιες είναι η κινητοποίηση γλυκόζης και λιπαρών οξέων από το ήπαρ, λιποκινών και προφλεγμονωδών κυτοκινών από το λιπώδη ιστό (Cole, Nagaraja, Lutgendorf, Green & Sood, 2015). Η τελευταία λειτουργία αποτελεί ακόμα ένα σημείο τομής ανάμεσα στην παθολογία της φλεγμονής και του όγκου.

Οι κατεχολαμίνες δρουν στους διάφορους ιστούς μέσω της πρόσδεσής τους σε αδρενεργικούς υποδοχείς (adrenergic receptors, ADRs) οι οποίοι είναι υποδοχείς συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνες. Έχουν ταυτοποιηθεί εννέα τύποι τέτοιων υποδοχέων: δύο τύποι α_1 , τρεις τύποι α_2 , ο β_1 , ο β_2 και ο β_3 και οι αδρενεργικοί υποδοχείς των πτηνών. Εάν οι υποδοχείς συνδεθούν με τη διεγερτική G πρωτεΐνη (Gs) συμβαίνει ενεργοποίηση του εξαρτώμενου από το cAMP (cyclic adenosine monophosphate) σύστημα της PKA (protein kinase A) που οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση διαφόρων μονοπατιών που καταλήγουν σε

αύξηση και μετανάστευση των κυττάρων. Αν οι αδρενεργικοί υποδοχείς συνδεθούν με την ανασταλτική G πρωτεΐνη (Gi) ελέγχουν διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης όπως το ενεργοποιούμενο από μιτογόνα μονοπάτι της πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK), το οποίο στους καρκίνους είναι συχνά υπερδραστήριο. Κάθε υποδοχέας μπορεί να ενεργοποιήσει πάνω από έναν τύπο G πρωτεΐνης και η διεγερτική Gs υπομονάδα μπορεί να θέσει σε λειτουργία περισσότερα από ένα συστήματα τελεστών. Η απάντηση που προκαλείται από τη διέγερση ενός ειδικού υποδοχέα συνδεδεμένου με G πρωτεΐνη μπορεί να διαφέρει ανάλογα στα διάφορα κύτταρα. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς τύπου α (ADRA) έχουν εντοπισθεί σε διάφορους ανθρώπινους καρκίνους όπως ο καρκίνος του εντέρου και του προστάτη.

Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς (ADRBs: β_1 , β_2 , β_3) μέσω των οποίων διενεργούνται πολλές από τις δράσεις των κατεχολαμινών έχουν επίσης εντοπισθεί σε καρκίνους όπως ο καρκίνος των ωοθηκών και του μαστού και είναι συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνες. Ο ρόλος τους είναι να μεταφέρουν εξωκυττάρια σήματα στο εσωτερικό του κυττάρου και διεγείρουν τη διεγερτική πρωτεΐνη Gs με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και τη συσσώρευση cAMP. Ο κύριος τύπος είναι ο β_2 ο οποίος μπορεί επίσης να προσδεθεί με την ανασταλτική υπομονάδα Gi. Στον καρκίνο των ωοθηκών, σε προκλινικά μοντέλα χρόνιου στρες, έχει βρεθεί παρατεταμένη αυξημένη συγκέντρωση νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης τόσο στους ωοθηκικούς και άλλους περιτοναϊκούς ιστούς, η οποία συνδέθηκε με αυξημένη αγγειογένεση που κατέληξε σε αύξηση του μεγέθους του όγκου. Διαμεσολαβητής γι' αυτή την αύξηση του όγκου φαίνεται ότι είναι το σηματοδοτικό μονοπάτι ADRB-cAMP (Moreno-Smith et al., 2010). Συγκεκριμένα, η νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη προσδένονται στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων (και διαφόρων κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος) με αποτέλεσμα την συσσώρευση cAMP. Το μόριο αυτό λειτουργεί ως δεύτερος αγγελιοφόρος και επάγει την ενεργοποίηση της PKA η οποία φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί διάφορες πρωτεΐνες όπως την CREB/ATF (cAMP responding element binding protein 1/ activating transcription factor), την GATA1 (GATA binding protein 1) και την Src, με κατάληξη την ενίσχυση της δραστηριότητας κάποιων προκαρκινικών πρωτεϊνών (Armaiz-Pena et al., 2013). Οι Src είναι μια οικογένεια κινασών που συμμετέχουν σε ποικίλες σηματοδοτικές οδούς. Μεταξύ αυτών των οδών περιλαμβάνονται κάποιες που διεγείρονται από υποδοχείς αυξητικών παραγόντων και από β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Ο τύπος αυτός των κινασών εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, την εισβολή, την κινητικότητα την αγγειογένεση και άλλες λειτουργίες (Wiener & Gallick, 2012). Επιπλέον έχει βρεθεί ότι, οι, λόγω β-σηματοδότησης, αυξημένες συγκεντρώσεις του cAMP οδηγούν στη διέγερση της

πρωτεΐνης Epac (exchange protein activated by cAMP) και της οδού σηματοδότησής της (Armaiz-Pena et al., 2013), ενώ ένα άλλο ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι είναι αυτό της PKA που διαμεσολαβείται από τη β-αρρεστίνη [πρωτεΐνη απαραίτητη για τη μεταβίβαση σημάτων μέσω υποδοχέων συνδεδεμένων με G πρωτεΐνες [(“b-arrestin”, n.d.). (Cole et al., 2015)]. Η PKA ενεργοποιεί την κινάση του β-αδρενεργικού υποδοχέα (b-adrenergic receptor kinase- BARK) η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τη β-αρρεστίνη που απευαισθητοποιεί την περαιτέρω β-αδρενεργική σηματοδότηση και ενεργοποιεί την Src (Cole & Sood, 2012). Μέσω της οδού της PKA, η β-σηματοδότηση συνδέεται με την κυτταρική αύξηση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ενώ μέσω της οδού της Epac, με την τροποποίηση της μορφολογίας, της κινητικότητας και της εκκριτικής δραστηριότητας των κυττάρων. Οι β-αδρενεργικές επιδράσεις στην φλεγμονή, την αγγειογένεση και την εισβολή διενεργούνται κυρίως από την, μέσω PKA, επαγωγή γονιδίων κυτοκινών και παραγόντων αύξησης. Εντούτοις, υπάρχει κάποια αλληλοεπικάλυψη στις δραστηριότητες αυτές με το ρόλο της Epac (Cole & Sood, 2012).



Σχημ. 3: Η β-αδρενεργική σηματοδότηση στο καρκινικό κύτταρο και στο στρώμα του. Η NE και η NE φτάνουν στην περιοχή του όγκου μέσω των συμπαθητικών ινών και της αιματικής κυκλοφορίας αντίστοιχα και κινητοποιούν μονοπάτια σηματοδότησης όπως αυτό της PKA και του Epac. Η διέγερση αυτών των μονοπατιών και η διοχέτευση παραγόντων από τη β-αδρενεργική διέγερση των στρωματικών κυττάρων οδηγεί σε έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την προαγωγή της αύξησης, της επιβίωσης, της μετάστασης, της ανοσολογικής αντοχής του όγκου και με τη φλεγμονή (Cole & Sood, 2012).

Τα ποικίλα βιοχημικά μονοπάτια μεταγωγής σήματος διεγυρόμενα από τη συμπαθητική διέγερση, σε συνδυασμό με τα πολλαπλά εξωκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια επιφέρουν ποικιλία μοριακών αποτελεσμάτων που διεγείρουν την προαγωγή και τη μετάσταση του καρκίνου (Cole et al., 2015). Καθοριστική για την πορεία της κακοήθειας είναι τέλος η επίδραση της β-αδρενεργική διέγερσης και σε κύτταρα του στρώματος όπως επιθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων, περικύτταρα, λιποκύτταρα, ινοβλάστες, νευρικά κύτταρα και τα περισσότερα λεμφικά και μυελικά κύτταρα με καθοριστικότερη την τροποποίηση των λειτουργιών των διηθητικών μακροφάγων του όγκου (TAM). Στα TAM, η β-αδρενεργική διέγερση τροποποιεί την απελευθέρωση παραγόντων που προωθούν την ανάπτυξη του όγκου και παραγόντων ανοσοκαταστολής (Cole & Sood, 2012) (Σχημ. 3).

5.2.2 Γλυκοκορτικοειδική σηματοδότηση, φλεγμονή και καρκίνος

Η δεύτερη καίρια συνέπεια της παρουσίας συνθηκών στρες για τον οργανισμό είναι η διέγερση του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (hypothalamus pituitary adrenal axis - HPA) που καταλήγει στην παραγωγή γλυκοκορτικοειδών από το φλοιό των τελευταίων. Το σημαντικότερο γλυκοκορτικοειδές στον ανθρώπινο οργανισμό είναι η κορτιζόλη. Τα γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoids - GC) συνδέονται με ενδοκυττάρους υποδοχείς (glucocorticoid receptor - GCR) οι οποίοι ενεργοποιούνται και το σύμπλεγμα προσδέματος-υποδοχέα μεταφέρεται στον πυρήνα. Εκεί, ο ενεργοποιημένος υποδοχέας προσδέεται σε ειδικά στοιχεία απάντησης σε γλυκοκορτικοειδή, που βρίσκονται στην περιοχή εκκινητή γονιδίων - στόχων και έτσι ρυθμίζει την έκφρασή τους (transactivation). Μπορεί όμως να συμβεί και καταστολή πρωτεϊνοσύνθεσης (transrepression), στην οποία ο ενεργοποιημένος υποδοχέας προλαμβάνει την ενεργοποίηση γονιδίων συνδεδεμένος με ειδικούς μεταγραφικούς παράγοντες, όπως είναι οι AP1 και NF-κB. Στον καρκίνο, ο AP1 (activator protein-1) ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων σχετικών με την κυτταρική αύξηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση (Reuter, Gupta, Chaturvedi, & Aggarwal, 2010). Ο NF-κB (nuclear factor kappa-B, πυρηνικός παράγοντας κάπα βήτα), αποτελεί το βασικό μεταγραφικό παράγοντα διαμεσολαβητή της φλεγμονής, ο οποίος εμπλέκεται σε ποικίλες διαδικασίες της ογκογένεσης και της ανοσοεπιτήρησης του όγκου (Rodnoid, Mahadevan, & Zanetti, 2015).

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι μόρια θεμελιώδη για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού και εμπλέκονται σε διάφορες ομοιοστατικές, καρδιαγγειακές, μεταβολικές και ανοσολογικές λειτουργίες αλλά και στη νεοπλασματική νόσο. Έχει δειχθεί ότι το στρες είναι

δυνατόν να επιδράσει στην αύξηση και τη μετάσταση του όγκου, μέσω απορύθμισης των κερκάδιων ρυθμών. Εντούτοις, η δράση των GC στον όγκο είναι διττή. Συγκεκριμένα, η κορτιζόλη μπορεί να δρα συνεργικά με τις κατεχολαμίνες ενισχύοντας τη διαμεσολαβούμενη από ισοπροτερενόλη (β-αγωνιστής) αύξηση του cAMP στα νεοπλασματικά κύτταρα του πνεύμονα. Από την άλλη, η δεξαμεθαζόνη επενεργεί με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, διεγείροντας την αύξηση των ογκοκυττάρων σε χαμηλές συγκεντρώσεις, και αναστέλλοντας την αύξησή τους σε υψηλές συγκεντρώσεις.

Δεδομένου του ρόλου της φλεγμονής στην εξέλιξη του καρκίνου, τα γλυκοκορτικοειδή «βρίσκουν» άλλη μια οδό για να εμπλακούν στην παθολογία του. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, μέσω του ελέγχου έκφρασης γονιδίων, τα γλυκοκορτικοειδή ελέγχουν την ανοσολογική δραστηριότητα και τη φλεγμονώδη απάντηση. Ειδικότερα, φυσιολογικά τα γλυκοκορτικοειδή προλαμβάνουν την έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων όπως κυτοκινών, ιντερλευκινών (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-8), χημοκινών και γονιδίων TNF-α (tumor necrosis factor-α), αυξορυθμίζουν την έκφραση αντιφλεγμονωδών πρωτεϊνών αλλά και μειορυθμίζουν την έκφραση προφλεγμονωδών πρωτεϊνών. Από ποικίλες μελέτες έχειδειχθεί ότι, ενώ η κορτιζόλη εκκρίνεται από τα επινεφρίδια ως απόκριση στο στρες, η κοινωνική στήριξη είναι δυνατό να μειώσει τις συγκεντρώσεις που προκύπτουν, παρέχοντας έτσι μια ένδειξη του φυσιολογικού αντίκτυπου που έχει η ψυχοκοινωνική παράμετρος (Moreno-Smith et al., 2010).

5.2.3 Άλλες ορμόνες του στρες και η δράση τους στην κακοήθεια

DA (dopamine): Η DA, είναι μέλος της οικογένειας των κατεχολαμινών και πρόδρομη ουσία της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης. Εντούτοις, φαίνεται να ανταγωνίζεται τις δράσεις τους στο επίπεδο της αγγειογένεσης και ανάπτυξης των ασκιτών. Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν αποκαλύψει ότι η ντοπαμίνη, συνδεδεμένη με τους τύπου 2 υποδοχείς της (D₂) στα ενδοθηλιακά κύτταρα του όγκου, αλλά και στα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα που παράγονται από το μυελό των οστών, επάγει τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα 2 του VEGF (VGFR-2) αναστέλλει την ενεργοποίηση της MAPK και την επαγόμενη από τον VEGF αγγειογένεση. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την FAK η οποία, όπως προαναφέρθηκε, παίζει κεντρικό ρόλο για την αντοχή στην «ανοίκιση». Με βάση αυτά τα δεδομένα, η DA θα μπορούσε να λειτουργεί αποτρεπτικά για την εξέλιξη του όγκου. Παρόλα αυτά, ενώ στο οξύ στρες η έκλυση της DA αυξάνει, στο χρόνιο στρες τα επίπεδά της

παρουσιάζονται ελαττωμένα λόγω της προσαρμοστικής μειορύθμισης της έκκρισής της. Παρά το ότι δεν είναι γνωστό εάν η ελάττωση των συγκεντρώσεων της DA συμβαίνει και στην περιοχή του όγκου, σε δύο πειράματα καρκίνου ωοθηκών σε ποντίκια, βρέθηκε ότι η ντοπαμίνη ανταγωνίστηκε τη δράση της νορεπινεφρίνης στην αύξηση του όγκου.

Προλακτίνη: η ορμόνη αυτή φαίνεται να συνδέεται όχι μόνο με την αύξηση του νεοπλασματος αλλά και με την εμφάνισή του. Φαίνεται να προκαλεί πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο ενδομήτριο, στον προστάτη αλλά και στο μαστό, ενώ ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχει συνδέσει τα επίπεδά της με σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού (π.χ. ηλικία εμμηναρχής). Επιπρόσθετα, η προλακτίνη μπορεί να διεγείρει το μονοπάτι του Akt [μονοπάτι που αποτρέπει ισχυρά την απόπτωση των καρκινοκυττάρων μέσω μετατροπών στον κυτταρικό μεταβολισμό (Reuter et al., 2010)], αναστέλλοντας έτσι την απόπτωση των ογκοκυττάρων του στήθους αλλά και το μονοπάτι του Ras, αυξάνοντας έτσι την κινητικότητα των κυττάρων και διευκολύνοντας τη μετανάστευση των καρκινοκυττάρων.

Ωκυτοκίνη: η ορμόνη αυτή έχει μεγάλη συνάφεια με το ψυχοκοινωνικό πλαίσιο και έχει βρεθεί να αυξάνει, όταν το άτομο βιώνει υψηλό βαθμό κοινωνικής στήριξης. Η ωκυτοκίνη ασκεί αγχολυτικές δράσεις σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και βελτιώνει τα ψυχολογικά συμπτώματα του στρες, όπως το άγχος. Ενώ σε οξύ στρες ανευρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις, σε χρόνια στρες τα επίπεδά της εμφανίζονται μειωμένα. Η δράση της ωκυτοκίνης έχει βρεθεί ότι ποικίλει σε διάφορους τύπους νεοπλασματος, επάγοντας για παράδειγμα αύξηση στους μικροκυτταρικούς όγκους του πνεύμονα και στους ενδοθηλιακούς καρκίνους και αναστολή αύξησης στους καρκίνους του ενδομητρίου και του στήθους.

Ουσία P: Πολύ σημαντική για αντιδράσεις στο στρες, τον πόνο, την κατάθλιψη αλλά και το άγχος. Η ουσία αυτή επίσης μπορεί να προάγει τη μετάσταση ευνοώντας τη μετανάστευση για παράδειγμα σε καρκινικές σειρές του εντέρου και του στήθους και λειτουργώντας ως χημειοελκτικό για τα πλακώδη κύτταρα του καρκίνου του πνεύμονα. (Moreno-Smith et al. 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η μετάσταση είναι η διαδικασία που ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό

θνησιμότητας στους καρκινοπαθείς και αφορά την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων από τον πρωτοπαθή όγκο σε άλλες περιοχές του σώματος (Lutgendorf & Sood, 2011). Συμβαίνει καθώς η νεοπλασματική νόσος περνά σε οψιμότερα στάδια και είναι μια διαδικασία σταδίων όπου το ογκοκύτταρο πρέπει να υπερβεί διάφορα εμπόδια προκειμένου να μεταβεί σε απομακρυσμένους ιστούς. Προϋποθέτει την επιτυχή ολοκλήρωση διαφόρων βημάτων όπως είναι η αγγειογένεση, ο πολλαπλασιασμός, η εισβολή, ο εμβολισμός στην κυκλοφορία και η μετανάστευση. Συγκεκριμένα, το καρκινικό κύτταρο πρέπει να αποσπαστεί από τον πρωτοπαθή όγκο και να περάσει στην αιματική κυκλοφορία εισβάλλοντας διά της βασικής μεμβράνης. Εν συνεχεία σταματά στα τριχοειδή όπου πρέπει να εξαγγειωθεί για να περάσει στους παρεγχυματικούς ιστούς. Παράλληλα πρέπει να διαφύγει την ανοσολογική απάντηση. Όταν φτάσει στον απομακρυσμένο ιστό, το καρκινοκύτταρο αλληλεπιδρά με το νέο του μικροπεριβάλλον και αναπτύσσει την αιμάτωσή του. Ερευνητικά δεδομένα έχουν υποδείξει ότι το στρες μπορεί να παρέμβει μέσω μοριακών και κυτταρικών διεργασιών σε πολλά βήματα της μετάστασης (Moreno-Smith et al., 2010. Armaiz-Pena et al., 2013).

Όπως υπογραμμίστηκε προηγουμένως, οι όγκοι αναπτύσσονται υπό την επίδραση της δυναμικής αλληλεπίδρασης των κυττάρων τους με τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος και οι ορμόνες στρες παρεμβαίνουν στην επικοινωνία αυτή. Πολλά από τα σήματα για την κακοήθη εξαλλαγή, την αύξηση και τη μετάσταση προέρχονται από τα περιβάλλοντα κύτταρα που διεγείρονται από τα καρκινικά ώστε να παράγουν μόρια που υποστηρίζουν την μεταμόρφωση, την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινοκυττάρων. Οι λεπτές και συγκεκριμένες επιδράσεις των νευροενδοκρινικών ορμονών στα ογκοκύτταρα, τα κύτταρα του στρώματος και τον «καταρράκτη» της μετάστασης έχουν γίνει αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια με όλο και περισσότερα οφέλη ως προς τις θεραπευτικές προεκτάσεις τους (Mc Donald et al., 2013).

6.1 Στρες και αύξηση του όγκου

Μια ανασκόπηση του Antoni, το 2006, ανέδειξε το συμπέρασμα ότι η νευροενδοκρινική επίδραση στην αύξηση του όγκου διαφέρει, τόσο ανάλογα με τον τύπο του νεοπλασματος, όσο και ανάλογα με τις συγκεκριμένες ορμονικές επιρροές. Μάλιστα, ενώ η αύξηση στην πρωτογενή εντόπιση του όγκου εξαρτάται από τη διάχυση οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών, στις μεταστατικές θέσεις φαίνεται να ρυθμίζεται από το συνδυασμό αυτοκρινικών, παρακρινικών και ενδοκρινικών επιρροών, από τη συνισταμένη θα λέγαμε

θετικών και αρνητικών σημάτων (διεγερτικών της αύξησης έναντι κατασταλτικών της αύξησης σημάτων) (Moreno-Smith et al., 2010).

Ο ρόλος των κατεχολαμινών στην αύξηση του νεοπλάσματος δεν είναι ξεκάθαρος. Έτσι, για παράδειγμα σε ζωικά μοντέλα ανθρώπινης νόσου, ο CREB (σημαντικός παράγων μεταγραφής που ενεργοποιείται από ποικίλα μονοπάτια που ξεκινούν από εξωτερικά σήματα) ως διαμεσολαβητής της ADRB ενεργοποίησης από ορμόνες στρες, έχει συνδεθεί με ενισχυμένη αγγειογένεση, μετανάστευση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστολή της απόπτωσης. Αντίθετα, σε κύτταρα ανθρώπινου μελανώματος και νευροβλαστώματος, οι κατεχολαμίνες φαίνεται να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, πιθανόν μέσω α-αδρενεργικής ενεργοποίησης. Όπως αναφέρεται στους Moreno-Smith και συν. (2010), ο Pifl και οι συνεργάτες του το 2001, διαπίστωσαν ότι οι κατεχολαμίνες αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό κυττάρων που διαθέτουν μεταφορείς DA. Σε φυσιολογικά εξάλλου κύτταρα, οι κατεχολαμίνες είναι καταστολείς του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και έχειδειχθεί ότι οι ορμόνες στρες μπορούν να επιβραδύνουν την επούλωση των πληγών μειώνοντας τον απαραίτητο γι' αυτή πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι, η χορήγηση επινεφρίνης σε κύτταρα καρκίνου του προστάτη προσέδωσε στα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη ενδοκρινικά χαρακτηριστικά. Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα διαθέτουν ελάχιστη πολλαπλασιαστική ικανότητα, εντούτοις επιδρούν παρακρινικά στα διπλανά τους, επικοινωνώντας τους σήματα πολλαπλασιασμού (Armaiz-Pena et al., 2013. Moreno-Smith et al., 2010).

Αποτελέσματα της δράσης των γλυκοκορτικοειδών στην αύξηση του όγκου, έχουν επίσης αναφερθεί σε μελέτες. Είναι γνωστό πως το χρόνια στρες επιφέρει απορύθμιση των κirkάδιων ρυθμών του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης – επινεφριδίων αλλά και των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών (Mc Donald et al., 2013). Πρόσφατη ανασκόπηση των Volden και Conzen (2013), ανέδειξε την επίδρασή των τελευταίων στην νεοπλασματική αύξηση μέσω ειδικών μεταγραφικών διαδρομών στα ογκοκύτταρα. Σε μια σειρά καρκινικών κυττάρων του μαστού, τα γλυκοκορτικοειδή ανέστειλαν άμεσα την απόπτωση και ενίσχυσαν ένα μονοπάτι επιβίωσης ενώ επίσης ελάττωσαν την έκφραση γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA (Lutgendorf et al., 2010). Η κορτιζόλη και ο μεταβολίτης της κορτιζόνης, διέγειραν την αύξηση καρκινικών κυττάρων του προστάτη, απουσία ανδρογόνων και αύξησαν την έκκριση του ειδικού αντιγόνου για τον προστάτη (Moreno-Smith et al., 2010). Είναι γνωστό, ότι η αύξηση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη, όπως και των φυσιολογικών κυττάρων του, εξαρτάται από τα ανδρογόνα, μέσω του υποδοχέα τους (Heinlein, & Chang, 2004). Τα κύτταρα στο πιο

πάνω πείραμα είχαν μεταλλαγμένο υποδοχέα ανδρογόνων, υποδεικνύοντας έτσι ότι η κορτιζόλη αύξησε τον πολλαπλασιασμό, ανεξάρτητα από τα ανδρογόνα. Επιπλέον, σε κύτταρα ανθρώπινου καρκίνου του μαστού, φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών σχεδόν διπλασίασαν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Moreno-Smith et al., 2010).

Σε κλινικό επίπεδο, η διακοπή των ρυθμών του άξονα του στρες (HPA) όπως αυτή φανερώνεται από τις ημερήσιες καμπύλες κορτιζόλης, προέβλεψε την πρώιμη θνησιμότητα από μεταστατικό καρκίνο του μαστού (Mc Donald et al., 2013). Στον καρκίνο, δεν είναι ακόμη σαφές σε ποιο βαθμό οι παρατηρούμενες απορυθμίσεις των κικκάδιων ρυθμών του άξονα του στρες προκύπτουν από παράγοντες όπως το στρες ή η κατάθλιψη, αν σχετίζονται με τα φλεγμονώδη παράγωγα του όγκου, ή και τα δύο. Τέτοια απορύθμιση, σε κάθε περίπτωση, έχει συνδεθεί με εξασθένιση, δυσλειτουργικότητα και φτωχότερη επιβίωση σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Επιπρόσθετα, ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και μεγαλύτερες ημερήσιες διακυμάνσεις κορτιζόλης φάνηκε να έχουν κατασταλαμμένη κυτταρική ανοσία σε έναν αριθμό αντιγόνων. Έτσι, γενικότερα τα γλυκοκορτικοειδή ευνοούν την αύξηση κι προαγωγή του όγκου άμεσα, αλλά και έμμεσα μέσω άμβλυνσης της ανοσοεπιτήρησης του ξενιστή (Lutgendorf et al., 2010) (βλ. ενότητα 7).

Η επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στον νεοπλασματικό πολλαπλασιασμό θα πρέπει να μελετηθεί όσον αφορά τη συνεργική δράση και με άλλες νευροενδοκρινικές ορμόνες (Moreno-Smith et al., 2010). Συνολικά από μελέτες, έχει προκύψει ότι τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να ενισχύσουν τη δράση των κατεχολαμινών στην αύξηση του όγκου. Για παράδειγμα, σε κύτταρα νεοπλάσματος του πνεύμονα βρέθηκε ότι η κορτιζόλη αύξησε την πυκνότητα β-αδρενεργικών υποδοχέων, ενίσχυσε την προκαλούμενη από την ισοπροτερενόλη συσσώρευση του cAMP, δηλαδή την αποδοτικότητα της β-αδρενεργικής σηματοδότησης, και αύξησε τα αποτελέσματα των κυτοκινών IL-1α, IL-1β και TNF-α που, καθώς είναι πλέον γνωστό, αποτελούν μόρια καίρια για την αύξηση και προαγωγή του νεοπλάσματος (Moreno-Smith et al., 2010). Τέλος, καθώς είναι γνωστό ότι τα γλυκοκορτικοειδή ενεργοποιούν γονίδια επιβίωσης στα νεοπλασματικά κύτταρα, η δράση τους πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στις περιπτώσεις όπου αυτές αποτελούν μέρος χημειοθεραπευτικού σχήματος (Lutgendorf & Sood, 2011). Με παρόμοιες διαπιστώσεις σε κυτταρικό επίπεδο και, λαμβάνοντας υπόψη την ανοσοκατασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών η οποία μειώνει την ανοσοεπιτήρηση του όγκου (Lutgendorf & Sood, 2011), αναδεικνύεται ακόμη περισσότερο η επενέργεια που μπορεί να έχει μια στρεσογόνος ψυχοκοινωνική συνθήκη στην κινητοποίηση της νευροενδοκρινικής απόκρισης και μετέπειτα στη βιολογία της κακοήθειας.

Σχετικές παρατηρήσεις σε εργαστηριακό αλλά και κλινικό επίπεδο έχουν τονίσει τη σημασία της κοινωνικής στήριξης και της θετικής ψυχικής διάθεσης ως ψυχοκοινωνικών παραμέτρων που μετριάζουν τα αποτελέσματα του στρες στην υγεία. Για παράδειγμα, σε ένα μοντέλο καρκίνου του μαστού σε ποντίκια, η κοινωνική απομόνωση συνδέθηκε με αυξημένη αυξημένη από τον μαστικό αδένα έκκριση ορθολόγων κάποιων μεταβολικών γονιδίων που εμπλέκονται στην ανθρώπινη ογκογένεση και την αύξηση του νεοπλασματος [ορθόλογα γονίδια είναι γονίδια σε διαφορετικά είδη που εμφανίζουν ομοιότητες και μπορεί να προέρχονται από ένα κοινό προγονικό γονίδιο (Hale, Saunders & Margham, 2005)]. Παρόμοια, άνθρωποι που βιώνουν κοινωνική απομόνωση εμφανίζουν α) ελαττωμένη μεταγραφή γονιδίων στη γλυκοκορτικοειδική απόκριση, η οποία είναι απαραίτητη για την ανταπόκριση του οργανισμού στο στρες και β) αυξημένη δραστηριότητα σε καταρράκτες που ελέγχουν την προφλεγμονώδη μεταγραφή και συνεπώς ευνοούν την αύξηση και προαγωγή του όγκου. Τέλος, γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα κατάθλιψης και μικρό αίσθημα κοινωνικής στήριξης παρουσιάζουν 200 και πλέον αυξορυθμισμένα γονίδια που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση σηματοδοτικών οδών της αύξησης και προαγωγής του όγκου συγκριτικά με άλλες ιστολογικά και ηλικιακά όμοιες ασθενείς με υψηλό βαθμό κοινωνικής στήριξης και χαμηλό βαθμό κατάθλιψης. Τέτοια γονίδια είναι τα *CREB* (cAMP responsive element binding protein 1 gene), *STAT* (signal transducer and activator of transcription protein) και *NF-κB* (nuclear factor kappa light-chain-enhancer of activated B cells) (Lutgendorf et al., 2010).

Οι ορμόνες του στρες, οι οποίες εκλύονται από ψυχολογικές διαδικασίες σχετικές με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, μπορούν να επενεργήσουν και έμμεσα στην αύξηση του όγκου, μέσω της σχέσης τους με τη φλεγμονή στο μικροπεριβάλλον του όγκου αλλά και την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή (σχέση με τα ανοσοκύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος). Συγκεκριμένα, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω, οι ορμόνες αυτές λειτουργούν έτσι ώστε να δημιουργείται ένα ευνοϊκό για την ανάπτυξη και την προαγωγή του όγκου μικροπεριβάλλον, με δράσεις όπως η μείωση της δραστηριότητας των κυττάρων φονέων, των T-λεμφοκυττάρων και η αύξηση των TAM (tumor-associated macrophages) και των T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, το ρόλο των οποίων θα αναλύσουμε σε επόμενα κεφάλαια. Τα TAM προάγουν μια προφλεγμονώδη κατάσταση στο μικροπεριβάλλον του όγκου και μειορρυθμίζουν την κυτταρική ανοσολογική απόκριση ώστε να ευνοείται η αύξηση και προαγωγή του όγκου (Lutgendorf et al., 2010) (βλ. ενότητα 8.3.1) και τα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα λειτουργούν επίσης ανοσοκατασταλτικά (βλ. ενότητα 8.5).

6.2 Στρες και αγγειογένεση

Όπως προαναφέρθηκε, η αγγειογένεση ή νεοαγγείωση προκύπτει όταν η ισορροπία αγγειογόνων και μη αγγειογόνων παραγόντων που παράγονται από τα καρκινικά και τα κύτταρα του ξενιστή, μετατοπίζεται προς την πλευρά των πρώτων. Ενώ ο πρωτοπαθής όγκος αναπτύσσεται μέσω διάχυσης ουσιών και οξυγόνου, οι όγκοι δε μπορούν να αναπτυχθούν περισσότερο από 1mm καθώς δεν είναι δυνατή η μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών σε μεγαλύτερη απόσταση χωρίς επιστράτευση νέων αιμοφόρων αγγείων. Η νεοαγγείωση ή αγγειογένεση παρέχει περαιτέρω αύξηση αλλά και δυνατότητα διάδοσης των καρκινικών κυττάρων σε μακρινά σημεία (Armaiz-Pena, et al., 2013).

Προκειμένου να δημιουργηθούν νέα αγγεία απαιτείται ενεργοποίηση διαφόρων οδών που καταλήγουν στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι, διάφοροι αγγειογόνοι παράγοντες προκαλούν ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, αύξηση των αιμοφόρων αγγείων και επακόλουθη επέκταση του όγκου (Moreno-Smith et al., 2010). Πρόσφατες *in vitro*, *in vivo* και κλινικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η νευροενδοκρινική ενεργοποίηση που επέρχεται από βιοσυμπεριφορικές αλλαγές όπως χρόνιο στρες, κατάθλιψη κλπ. μπορεί να τροποποιήσει τα επίπεδα των αγγειογόνων αυτών παραγόντων (Armaiz et al., 2013. Moreno-Smith et al., 2010. Lutgendorf & Sood, 2011). Τρία από τα βασικότερα αγγειογόνα μόρια είναι ο VEGF, η IL-6 και η IL-8.

VEGF (vascular endothelial growth factor - αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας): Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που παίζει σημαντικότατο ρόλο στην αγγειογένεση της κακοήθειας και διεγείρει την μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό και την πρωτεολυτική τους ικανότητα (Moreno-Smith et al., 2010). Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι οι ορμόνες κορτιζόλη, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη διεγείρουν την παραγωγή του VEGF από τα ογκοκύτταρα στο μελάνωμα, τον ωθηκικό και το ρινοφαρρυγικό καρκίνο. Η δράση αυτή διαμεσολαβείται από τη β-αδρενεργική σηματοδότηση και μπορεί να ανατραπεί με τη χορήγηση β-αναστολέα, όπως η προπανολόλη. Σε άλλες *in vitro* μελέτες, διαπιστώθηκε ότι η νορεπινεφρίνη και ο β-αγωνιστής ισοπροτερενόλη μπορούν να διεγείρουν την έκφραση του VEGF σε λιπάδη ιστό, κυρίως μέσω ενός «καταρράκτη» ADRB-cAMP-PKA (Moreno-Smith et al., 2010. Armaiz-Pena et al., 2013). Εξάλλου, σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου πολλαπλού μυελώματος, έχει βρεθεί αύξηση του VEGF μέσω δράσης της νορεπινεφρίνης σε αδρενεργικούς υποδοχείς τύπου β₁ και β₂ (Moreno-Smith et al., 2010).

Επίσης, *in vivo*, σε ένα ορθοτοπικό ζωικό μοντέλο καρκίνου των ωοθηκών [μοντέλο στο οποίο τα καρκινικά κύτταρα μεταμοσχεύονται στον ιστό προέλευσης στο σώμα πειραματοζώου, έτσι ώστε να γίνεται πιστή αναπαραγωγή του μικροπεριβάλλοντος και να εμφανίζονται πληθυσμοί καρκινοκυττάρων με τις βιολογικές και μεταστατικές ιδιότητες που παρατηρούνται στις κλινικές περιπτώσεις (Killion, Radinsky, & Fidler, 1998)] το περιεγχειρητικό στρες και το στρες περιορισμού από μεγάλες περιόδους ακινητοποίησης αύξησε το μέγεθος του όγκου και την διεισδυτικότητα των καρκινικών κυττάρων στους γύρω ιστούς. Αυτό συνέβη πάλι, μέσω β-αδρενεργικής διέγερσης αγγειογενετικών μονοπατιών και του VEGF (Lutgendorf & Sood, 2011. Moreno-Smith et al., 2010. Costanzo et al., 2011). Η ποσότητα του VEGF αλλά και του mRNA του, βρέθηκε αυξημένη σε δείγματα καρκινικού ιστού των ποντικών που είχαν εκτεθεί στο καθημερινό στρες. Σε κλινικό επίπεδο, γυναίκες με ωοθηκικό καρκίνο οι οποίες βρίσκονται σε κοινωνική απομόνωση, παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα του VEGF τόσο στον ορό που ελήφθη στη στιγμή του χειρουργείου, όσο και στον καρκινικό ιστό (Costanzo et al., 2011. Lutgendorf & Sood, 2011). Τέλος, μεταξύ ασθενών με καρκίνο το αίσθημα μοναξιάς, συνδέθηκε με υψηλότερα επίπεδα του αγγειογόνου αυτού παράγοντα στον ορό, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (Lutgendorf & Sood, 2011).

Επίσης, ποντίκια που είχαν υποστεί χρόνια στρες περιορισμού εμφάνιζαν μεγαλύτερη πυκνότητα μικροαγγείων στον όγκο μέσω αυξημένης παραγωγής VEGF (Armaiz-Pena et al., 2013).

IL-6: Χρησιμεύει ως κύρια ρυθμιστική κυτοκίνη στον ανθρώπινο οργανισμό και αποτελεί έναν ακόμη προαγγειογόνο παράγοντα - κλειδί. Οι συμπαγείς όγκοι (solid tumors) μπορούν να παράγουν υψηλά επίπεδα IL-6 η οποία ενεργεί προάγοντας διαδικασίες απαραίτητες για την αύξηση και τη μετάσταση, όπως είναι η αγγειογένεση αλλά και ο πολλαπλασιασμός, η προσκόλληση, η μετανάστευση και η εισβολή διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων (Moreno-Smith et al., 2010. Costanzo et al., 2011). Η IL-6 παράγεται από τα κύτταρα του όγκου αλλά και από τα σχετικά με τον όγκο μακροφάγα (TAM, tumor-associated macrophages) και συνδέεται με δυσμενέστερα κλινικά αποτελέσματα. Τα επίπεδά της ρυθμίζονται από νευρικές και ενδοκρινικές αποκρίσεις στο στρες, μέσω βρόγχων ανάδρασης του άξονα HPA. Σε συμπαθητική διέγερση, οξύ και παρατεταμένο στρες, ή κατάθλιψη, οι συγκεντρώσεις της ανευρίσκονται αυξημένες. Γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών που βιώνουν μεγαλύτερη κοινωνική απομόνωση φαίνεται να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις της εν λόγω κυτοκίνης στο πλάσμα αλλά και τους ασκίτες του διαμερίσματος του όγκου (Lutgendorf & Sood, 2011. Costanzo et al., 2011), που είναι οι κακοήθεις εκροές

που τους περιβάλλουν (Lutgendorf & Sood, 2011).

In vitro εξάλλου, έχει δειχθεί ότι η μεταγραφή κρίσιμων αγγειογόνων παραγόντων, όπως η IL-6 και η IL-8, επάγεται, όπως και για τον VEGF, από την αδρενεργική διέγερση (NE) η οποία προκαλείται από πολλαπλούς στρεσογόνους παράγοντες (αποτελέσματα από πειράματα σε καρκίνο ωοθηκών και μελάνωμα) (Lutgendorf & Sood, 2011). Μάλιστα, από έρευνες σε ωοθηκική κακοήθεια έχει διαπιστωθεί η συμμετοχή ενός Src εξαρτώμενου «καταρράκτη» που καταλήγει να αυξάνει τη μεταγραφή του γονιδίου του IL-6 και την έκκριση IL-8 από σειρές καρκινικών κυττάρων (Costanzo et al., 2011). Συγκεκριμένα, η επίδραση της νορεπινεφρίνης αύξησε τα επίπεδα τόσο του mRNA της IL-6, όσο και του εκκνητή του (Moreno-Smith et al, 2010). Επιπλέον, ποντίκια που φέρουν όγκους και έχουν υποστεί χρόνια στρες είχαν αυξημένα επίπεδα IL-8, με διαμεσολάβηση του παράγοντα FosB, αλλά και μεγαλύτερη πυκνότητα μικροαγγείων (Armaiz-Pena et al., 2013). Εφόσον είναι γνωστό ότι η ενεργοποίηση του Src επάγει κι άλλα αγγειογόνα μόρια, η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη μπορεί να ευθύνονται για τη σύνθεση αυτών των μορίων στα ωοθηκικά καρκινικά κύτταρα (Moreno-Smith et al, 2010). Ένα επιπλέον εύρημα είναι το εξής: μεταξύ ασθενών με μικρότερο βαθμό κοινωνικής στήριξης, οι συγκεντρώσεις νορεπινεφρίνης βρέθηκαν αυξημένες στον όγκο και όχι στο πλάσμα, υποδηλώνοντας ίσως πως η ψυχοκοινωνική αυτή συνθήκη επενεργεί ειδικά στο επίπεδο του όγκου (Lutgendorf & Sood, 2011) και συνεπώς μπορεί να τροποποιεί τις συνθήκες εξέλιξής του, όπως την αγγειογένεση.

Σε αντιδιαστολή με τη NE και την E, η ντοπαμίνη (DA) φαίνεται να αναστέλλει την αγγειογένεση μέσω VEGF, τόσο σε *in vitro* τόσο και σε *in vivo* μελέτες. Η ντοπαμίνη ειδικότερα, μειώνει τη δραστηριότητα που φυσιολογικά εκκινείται μέσω του υποδοχέα VEGFR-2. Αντίστροφα, σε μελέτη με ποντίκια knock out για τον υποδοχέα D₂, το μέγεθος του όγκου βρέθηκε αυξημένο μέσω ενισχυμένης αγγειογένεσης. Επίσης έχει βρεθεί ότι η αποκατάσταση των ελαττωμένων από το παρατεταμένο στρες επιπέδων DA, μπορεί να αναστρέψει τα ευνοϊκά για την αγγειογένεση και την αύξηση αποτελέσματα, μέσω του υποδοχέα D₂ (Armaiz-Pena et al., 2013).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι το αποτέλεσμα που έχει η βιολογική απάντηση στρες στην αγγειογένεση, δε συμβαίνει μόνο μέσω της επαγωγής προαγγειογόνων μορίων αλλά και άμεσα, μέσω της διέγερσης της κυτταρικής σηματοδοτικής οδού του STAT-3 (signal transducer and activator of transcription factor-3). Το μόριο αυτό εμπλέκεται και σε προογκογόνα μονοπάτια οδηγώντας στην παραγωγή μορίων που προωθούν τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλουν την απόπτωση (Moreno-Smith et al., 2010). Γενικά, το

γονίδιο του STAT-3 έχει συνδεθεί με την εισβολή και την αγγειογένεση μέσω επαγωγής της έκφρασης μεταλλοπρωτεϊνών και του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF, επομένως σχετίζεται με τον κυτταρικό φαινότυπο της κακοήθειας αλλά και της μετάστασης (Walker & Frank, 2012). Παρόλο που ο STAT-3 μπορεί να επαχθεί μέσω της αδρενεργικής ενεργοποίησης αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών όπως αυτές που προαναφέρθηκαν, μπορεί να παραχθεί και άμεσα μέσω της αδρενεργικής διαμεσολάβησης με αποτέλεσμα να μεταφερθεί στον πυρήνα και να πυροδοτήσει τη μεταγραφή γονιδίων αγγειογένεσης, αλλά και επιβίωσης και πολλαπλασιασμού (Lutgendorf et al., 2010. Moreno-Smith et al., 2010). Με όλα τα παραπάνω στοιχεία που έχουν προκύψει από *in vitro*, *in vivo* και κλινικές παρατηρήσεις υποστηρίζεται ο ρόλος των κατεχολαμινών στην αγγειογένεση αλλά και τα βήματα μετάστασης που την προαπαιτούν.

Τέλος, όσον αφορά το ρόλο των γλυκοκορτικοειδών στην αγγειογένεση, μάλλον είναι λιγότερο σημαντικός από αυτόν των κατεχολαμινών και τα σχετικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Σε κυτταρικές σειρές ωθητικού νεοπλάσματος, η κορτιζόλη σε φυσιολογικές δόσεις διέγειρε την παραγωγή VEGF αλλά την κατέστειλε, όταν χορηγήθηκε σε φαρμακολογικές δόσεις. Επειδή όμως το στρες προκαλεί ταυτόχρονη έκλυση κατεχολαμινών, έχουν διενεργηθεί πειράματα συνυπολογισμού και των δύο αυτών επιδράσεων από τα οποία προέκυψε το εξής: οι αυξήσεις στην παραγωγή του VEGF εξακολουθούσαν να είναι σημαντικές παρά μια αρχική ελάττωση που παρατηρήθηκε κατά την προηγούμενη κατεργασία με κορτιζόλη. Επομένως, το πιθανότερο είναι ότι στην πρόκληση αγγειογένεσης, οι κατεχολαμίνες κατέχουν τον κεντρικό ρόλο (Moreno-Smith et al., 2010).

6.3 Στρες και προσκόλληση

Η προσκόλληση των νεοπλασματικών κυττάρων στην εξωκυττάρια ουσία είναι λειτουργία θεμελιώδης για την εισβολή και τη μετάσταση σε άλλους ιστούς και πλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ορμόνες στρες επηρεάζουν αυτή τη λειτουργία. Η οργανική θεμέλια ουσία αποτελείται από κολλαγονικές και μη πρωτεΐνες. Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας (κολλαγόνο τύπου I και IV, λαμινίνες, πρωτεογλυκάνες, ινωδονεκτίνη και άλλες, μη κολλαγονικές γλυκοπρωτεΐνες) συμβαίνει μέσω διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που ονομάζονται ιντεγκρίνες. Αν και δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί πώς ρυθμίζεται η ενεργοποίηση των ιντεγκρινών, το cAMP θεωρείται ότι παίζει κεντρικό ρόλο. Μάλιστα αρχικά, η δράση του αποδιδόταν στην διέγερση της PKA αλλά αργότερα η Erac αναδείχτηκε

επίσης ως μόριο στόχος του cAMP. Ειδικότερα, έχει εντοπισθεί ένα μονοπάτι cAMP-Erac-Rap1, το οποίο ρυθμίζει την προσκόλληση. Σχετική μελέτη των Enserink et al. (2004) που αναφέρεται στους Moreno-Smith και συν. (2010), έδειξε ότι ο β-αδρενεργικός αγωνιστής ισοπροτερενόλη προάγει την προσκόλληση στην ινωδονεκτίνη της εξωκυττάριας ουσίας, διεγείροντας έναν μοριακό «καταρράκτη» cAMP-Erac-Rap1. Η ισοπροτερενόλη προκάλεσε επίσης φωσφορυλίωση του CREB. Βάσει των παραπάνω ενδείξεων έχει συναχθεί ότι η αδρενεργική επίδραση μπορεί να ευνοήσει τη διαδικασία της προσκόλλησης (Moreno-Smith et al., 2010).

6.4 Στρες, εισβολή και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων

Φαίνεται πως οι ορμόνες του στρες, μπορούν να παρέμβουν στην αποκόλληση των κακοήθων κυττάρων από τον πρωτοπαθή όγκο αλλά και στη διείσδυση που αυτά πρέπει να πραγματοποιήσουν διαμέσου βασικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων, ώστε να περάσουν στην αιματική κυκλοφορία και να μεταναστεύσουν σε δευτερογενείς θέσεις (Lutgendorf & Sood, 2011). Έχει ανακαλυφθεί ότι η παρέμβαση αυτή, μεταξύ άλλων, διαμεσολαβείται α) από την διέγερση της παραγωγής μεταλλοπρωτεϊνών, κυρίως των MMP-2 και MMP-9 και β) από τη λειτουργία των ορμονών του στρες ως παραγόντων χημειοελκτικών που επάγουν την κυτταρική μετανάστευση (Moreno-Smith et al., 2010. Costanzo et al., 2011). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, είναι ένζυμα τα οποία παράγονται τόσο από τα ίδια τα ογκοκύτταρα, όσο και από κύτταρα του στρώματος του όγκου (Costanzo et al., 2011. Lutgendorf & Sood, 2011). Τα ένζυμα αυτά διευκολύνουν τη διάβαση και αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας ώστε να επιτραπεί τόσο η εγγύς όσο και η απομακρυσμένη επέκταση του όγκου (Lutgendorf & Sood, 2011).

Από μετρήσεις που πραγματοποίησε ο Sood και οι συνεργάτες του (2006) σε νεοπλασματικά κύτταρα ωοθηκών, βρέθηκε ότι η νορεπινεφρίνη αύξησε *in vitro* τη διεισδυτικότητα τους κατά 89-198 % ενώ η επινεφρίνη την αύξησε κατά 64-76 %, μέσω αύξησης των MMP-2 και MMP-9. Μάλιστα το αποτέλεσμα της νορεπινεφρίνης ακυρώθηκε με τη χορήγηση του β-αδρενεργικού ανταγωνιστή προπανολόλη (Moreno-Smith et al., 2010). Επιπλέον, άλλες *in vivo* και *in vitro* μελέτες ανέδειξαν το γεγονός ότι η νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα των MMP-2 και MMP-9 από ωοθηκικά νεοπλασματικά κύτταρα μέσω του μονοπατιού ADRB, ενώ παρόμοια αποτελέσματα έχουν προκύψει και σε καρκίνο της κεφαλής, του λαιμού και του εντέρου (Moreno-Smith et al.,

2010. Costanzo et al., 2011). Σε ό, τι αφορά την κορτιζόλη, η μελέτη των Sood και συν. (2006) δεν έδειξε να επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα διείσδυσης των καρκινικών κυττάρων στους γύρω ιστούς (Moreno-Smith et al., 2010).

Όπως προαναφέρθηκε, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες παράγονται από τα ογκοκύτταρα αλλά και από τα κύτταρα του στρώματος τα οποία επίσης επηρεάζονται από τις ορμόνες στρες και συνεπώς τις διάφορες αντίξοες ψυχοκοινωνικές συνθήκες. Σε μια *in vitro* μελέτη των Lutgendorf, Weinrib, Penedo και συν. (2008) η νορεπινεφρίνη και η κορτιζόλη αύξησαν την παραγωγή της MMP-9 από τα ανθρώπινα μακροφάγα που παράγονται από μονοκύτταρα (βλ. Costanzo et al., 2011). Εξάλλου, τα TAM (tumor-associated macrophages) τα οποία ευνοούν την αύξηση και προαγωγή του όγκου καταστέλλοντας την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή και προάγοντας ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον, επηρεάζονται επίσης από τις νευροενδοκρινικές αποκρίσεις στο στρες. Σε κλινικό επίπεδο, η κατάθλιψη και το στρες σε γυναίκες με ωθητική κακοήθεια συνδέθηκε με αυξημένη έκκριση της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP-9 από τα TAM (Moreno-Smith et al., 2010).

Προκειμένου να συμβεί επιτυχής μεταφορά των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένους ιστούς και η ενδυνάμωση της μεταστατικής διαδικασίας, τα κύτταρα αυτά θα πρέπει να αποκτήσουν ικανότητα να επιβιώνουν μακριά από τον ιστό προέλευσής τους. Με εξαίρεση τα κύτταρα του αιμοποιητικού, τα άλλα κύτταρα επιβιώνουν μόνο όταν είναι προσαρτημένα στην εξωκυττάρια ουσία (extracellular matrix - ECM). Όταν αποκολληθούν από αυτή φυσιολογικά, υφίστανται ένα προγραμματισμένο θάνατο - απόπτωση που καλείται «ανοίκιση». Η διαδικασία αυτή αποτελεί έναν μηχανισμό που χρησιμοποιεί ο οργανισμός ώστε να μη μπορούν τα αποκολλημένα κύτταρα να προσκολληθούν σε ακατάλληλη θεμέλια ουσία, να αυξηθούν ανεξάρτητα από την προσκόλληση και να αποικίσουν απομακρυσμένα όργανα (Paoli, Giannoni & Chiarugi, 2013). Μια από τις ικανότητες που κατακτούν τα κύτταρα κατά την κακοήγη μεταμόρφωσή τους είναι η αντοχή στην «ανοίκιση» κι έτσι μπορούν να μεταναστεύουν.

Φαίνεται ότι το στρες, μπορεί να ευνοήσει την πρόοδο της κακοήθειας και μέσω ενίσχυσης της ικανότητας αντίστασης στην «ανοίκιση» (Lutgendorf & Sood, 2011. Costanzo et al., 2011). Ειδικότερα, σε *in vitro* αλλά και *in vivo* μελέτες ωθητικών καρκινικών κυττάρων (ορθοτοπικά μοντέλα με ποντίκια), η NE αυξάνει την ενεργοποίηση της κινάσης εστιακής προσκόλλησης (focal adhesion kinase - FAK) με φωσφορυλίωση της pFAK, η οποία προάγει την προσκόλληση των κυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα - ένα από τα πρώτα βήματα της μεταστατικής ακολουθίας και αποτρέποντας την απόπτωση (Costanzo et al.,

2011). Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση της FAK φαίνεται ότι λαμβάνει χώρα μέσω β_2 -αδρενεργικής δράσης που οδηγεί σε ενεργοποίηση της κινάσης PKA και τελικά της Src (Moreno-Smith et al. 2010. Armaiz-Pena et al., 2013).

Σε κλινικό επίπεδο, γυναίκες με τον ίδιο τύπο νεοπλασματος (ωοθηκών), οι οποίες είχαν μεγαλύτερη συγκέντρωση NE στους όγκους τους ή ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης, παρουσίαζαν συνάμα υψηλότερο επίπεδο της πρωτεΐνης pFAK. Επιπλέον, η τελευταία αυτή ένδειξη έχει συνδεθεί με επιτάχυνση της νόσου και μικρότερο χρόνο επιβίωσης των καρκινοπαθών (Moreno-Smith et al, 2010. Lutgendorf & Sood, 2011. Costanzo et al., 2011. Armaiz-Pena et al., 2013). Έτσι αναδεικνύεται η σημασία της β -αδρενεργικής σηματοδότησης, και συνεπώς του παρατεταμένου στρες, στην επαγωγή του καρκίνου, υπερβαίνοντας το εμπόδιο της «ανοίκισης».

Επιπρόσθετα, οι κατεχολαμίνες μπορούν να ενισχύσουν την ιδιότητα των καρκινικών κυττάρων να διαφεύγουν της απόπτωσης μέσω μιας άλλης ενδοκυττάριας σηματοδοτικής οδού. Η οδός αυτή περιλαμβάνει τον σχετικό με τον παράγοντα Bcl-2 εκκινητή θανάτου στο DNA, οποίος στη μη φωσφορυλιωμένη του μορφή εμπλέκεται στην έναρξη της αποπτωτικής διαδικασίας. Η πρόσδεση της επινεφρίνης στους β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς ακολουθείται από ενεργοποίηση της PKA, η οποία τελικά οδηγεί σε φωσφορυλίωση και αδρανοποίηση του σχετικού με τον Bcl-2 (B cell lymphoma-2) παράγοντα εκκινητή του κυτταρικού θανάτου (BAD). Με αυτό τον τρόπο απελευθερώνονται στο κύτταρο οι παράγοντες Bcl-2 και Bcl-x1 που αναστέλλουν την απόπτωση (Armaiz-Pena, 2013. Moreno-Smith et al., 2010). Ειδικότερα, όταν καρκινικές σειρές μαστού και προστάτη εκτέθηκαν σε επινεφρίνη, η ενεργοποίηση των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων κατέληξε σε επαγωγή σηματοδοτικών οδών PKA που ελάττωσε την ικανότητα των κυττάρων αυτών να υφίστανται απόπτωση (Moreno-Smith et al., 2010).

Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της νευροενδοκρινικής απόκρισης στρες στην κυτταρική επιβίωση έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο των γλυκοκορτικοειδών. Όπως παρατέθηκε, τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να επάγουν την ενεργοποίηση ή καταστολή γονιδίων - στόχων, τροποποιώντας έτσι πολλές κυτταρικές διαδικασίες όπως η απόπτωση. Η δράση τους στα νεοπλασματικά κύτταρα ενισχύει την ικανότητα επιβίωσής των κυττάρων αυτών, γεγονός που εγείρει ανησυχίες για την αποτελεσματικότητα χημειοθεραπευτικών σχημάτων των οποίων τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν μέρος, ως ανασταλτικά της οξείας τοξικότητας (π.χ. έμεση). Ειδικότερα, ενώ στα λεμφοκύτταρα τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν απόπτωση, στις συμπαγείς κακοήθειες φαίνεται να αναστέλλουν αυτή τη λειτουργία (Moreno-

Smith et al., 2010). Από τους Zhang, Kolb, Mattern και συν. (2006) έχει διαπιστωθεί ότι η δεξαμεθαζόνη μειώνει τα αποτελέσματα της κυτταροτοξικής θεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ίδια ουσία μπορεί να μειορρυθμίσει μιτοχονδριακά μονοπάτια απόπτωσης αλλά και τα προαποπτωτικά στοιχεία του υποδοχέα κυτταρικού θανάτου. Όπως ειδικότερα έχει βρεθεί από τη μελέτη των Wu και συν. (2004), όταν κακοήγη κύτταρα του μαστού υποστούν κατεργασία με δεξαμεθαζόνη η απόπτωση που κανονικά επέρχεται με τη χημειοθεραπεία αναστέλλεται, μέσω ενός βιοχημικού «καταρράκτη» που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του υποδοχέα GC (GCR) και την μεταγραφική ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης-1 και της φωσφατάσης-1 της MAPK (βλ. Moreno-Smith et al., 2010). Οι δράσεις αυτές της δεξαμεθαζόνης αναστρέφονται αν ανασταλούν αυτές οι δύο πρωτεΐνες, γεγονός που επιβεβαιώνει τη διαμεσολάβησή τους στην αντιαποπτωτική της δραστηριότητα (Moreno-Smith et al., 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΕΠΙΤΗΡΗΣΗ

7.1 Αντικαρκινικοί εκτελεστικοί μηχανισμοί

Ως ανοσοεπιτήρηση ορίζεται η ικανότητα του οργανισμού να εντοπίζει και να καταστρέφει όγκους που μπορεί να αναπτύσσονται και αποτελεί την βασική άμυνα έναντι του καρκίνου, στην οποία συμμετέχουν ειδικά ανοσοκύτταρα, κύτταρα τελεστές και ειδικά μοριακά μονοπάτια (Swann & Smyth, 2007). Το ισχυρότερο επιχείρημα για την ύπαρξη ανοσοεπιτήρησης στους όγκους είναι το γεγονός ότι ο καρκίνος εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές (5% έναντι 2,5% στους μη ανοσοκατεσταλμένους). Μάλιστα, τα περισσότερα νεοπλάσματα είναι λεμφώματα, συχνά από ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα. Ο καρκίνος αντιμετωπίζεται στον οργανισμό μέσω χυμικής και κυτταρικής ανοσολογικής λειτουργίας. Οι κυτταρικοί τελεστές είναι οι εξής:

1) *Κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα* (cytotoxic T lymphocytes - CTL): Σε καρκίνο που προκλήθηκε πειραματικά σε ανθρώπινα κύτταρα, έχει μελετηθεί επισταμένα ο ρόλος τους των CTLs με ευρήματα προστατευτικής δράσης, κυρίως ενάντια σε νεοπλάσματα που σχετίζονται με ιούς (π.χ. όγκοι που προκαλούνται από τον HPV). Σε κάποιες περιπτώσεις τέτοια Τ-λεμφοκύτταρα δεν αναπτύσσονται αυθόρμητα *in vivo* αλλά απαιτούν ανοσοποίηση με δένδριτικά κύτταρα που παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους ειδικά αντιγόνα του όγκου (Kumar et al., 2008). Όπως θα σημειωθεί παρακάτω, η αποτελεσματικότητα των Τ-

κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων πλήττεται σοβαρά κατά την εξέλιξη της κακοήθειας στο σώμα. Περαιτέρω στοιχεία για τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα αναφέρονται στη συνέχεια της εργασίας.

2) *Κύτταρα - φυσικοί φονείς*, (natural killer cells, NK): Είναι η κατηγορία λεμφοκυττάρων που αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι στην κακοήθεια. Ενεργοποιούνται από την IL-2 (κυτοκίνη που διεγείρει και την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων), είναι ικανά να καταστρέφουν ποικιλία νεοπλασματικών κυττάρων χωρίς προηγούμενη ευαισθητοποίηση και είναι τοξικά ακόμα και για καρκινικά κύτταρα που δεν πλήττονται από τα T - λεμφοκύτταρα. Μια από τις ιδιότητες που αποκτά ο καρκινικός ιστός είναι η ικανότητα να υπερνικά το γενετικό μηχανισμό των γονιδίων του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου I (MHC I) με αποτέλεσμα να αμβλύνει την αποτελεσματικότητα της αναγνώρισής του από τα T-λεμφοκύτταρα (Kumar et al, 2008). Στην περίπτωση αυτή τα κύτταρα - φυσικοί φονείς διατηρούν ένα πλεονέκτημα, καθώς είναι σε θέση να αναγνωρίζουν τα ογκοκύτταρα από την έλλειψη του έκφρασης του MHC I, γεγονός πολύ καίριο για την προαγωγή και μετάσταση του όγκου (Powell, Tarr, & Sheridan, 2013).

Συνεπώς, τα T-λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα - φυσικοί φονείς ενεργούν συμπληρωματικά για την άμυνα του οργανισμού στον όγκο (Kumar et al., 2008). Μόλις διεγερθούν τα κύτταρα NK, όπως και τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, απελευθερώνουν παράγοντες που προκαλούν απόπτωση των κακοήθων κυττάρων αλλά και ιντερφερόνη-γ (interferon-γ, IFN-γ), μια κυτοκίνη που αναστέλλει άμεσα την αύξηση του όγκου και συντονίζει την αντικαρκινική ανοσολογική απάντηση. Γενικά, κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο έχουν τη δυνατότητα να εμποδίσουν την αύξηση και την προαγωγή του (Powell et al., 2013). Τα κύτταρα - φονείς, όχι μόνο προκαλούν λύση των καρκινοκυττάρων αλλά συμμετέχουν και στη διαμεσολαβούμενη από αντίσωμα κυτταροτοξικότητα (Kumar et al., 2008).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην κυτταρική επιφάνεια των κυττάρων - φυσικών φονέων εντοπίζονται υποδοχείς διαφόρων οικογενειών, οι οποίοι αναγνωρίζουν στρεσοεπαγόμενα αντιγόνα που εκφράζονται κυρίως στα καρκινικά κύτταρα (Kumar et al., 2008). Από τους σημαντικότερους ενεργοποιητικούς των NK κυττάρων υποδοχείς είναι οι λεγόμενοι υποδοχείς NKG₂D (natural killer group 2 member D) οι οποίοι εκφράζονται και στην επιφάνεια άλλων ανοσοκυττάρων όπως τα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα (βλ. ενότητα 7.2) και παίζουν θεμελιώδη ρόλο στην κινητοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης εναντίον του καρκίνου. Συγκεκριμένα, οι NKG₂Ds συνδέονται με προσδέματα (NKG₂DLs - natural killer group 2 member D ligands)

τα οποία εκφράζονται λόγω στρες σε εξαλλαγμένα κύτταρα. Ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες η έκφραση τέτοιων προσδεμάτων είναι σπάνια ή απύσχα, στον καρκίνο εμφανίζεται αυξημένη μέσω διαφόρων σηματοδοτικών μονοπατιών. Τέτοια μονοπάτια κινητοποιούνται από ορισμένα ογκογονίδια (π.χ. *MYC*, *TP53*), μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο NF-κB και από γονίδια που επάγει η βλάβη του DNA. Η λυτική αποτελεσματικότητα των ανοσολογικών κυττάρων τελεστών που φέρουν τους NKG2D καθορίζεται από την πυκνότητα των NKG2Ds στην κυτταρική τους επιφάνεια (Baragano-Raneros, Suarez-Alvarez, & Lopez-Larrea, 2014).

3) *Μακροφάγα*: Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εμφανίζουν εκλεκτική κυτταροτοξικότητα για τα καρκινικά κύτταρα *in vitro*. Τα μακροφάγα, τα T-λεμφοκύτταρα και τα NK μπορούν να έχουν συνεργική δράση στον καρκίνο καθώς, τα δύο τελευταία, εκκρίνουν την ιντερφερόνη-γ, που είναι δυναμικός ενεργοποιητής των μακροφάγων. Τα κύτταρα αυτά επιτίθενται στους όγκους με παραγωγή δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου (ROS, reactive oxygen species) ή παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF, tumor necrosis factor). Επιπλέον, η ιντερφερόνη-γ καταστρέφει με λύση πολλούς διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυττάρων (Kumar et al., 2008).

4) *Χυμικοί μηχανισμοί*: α) ενεργοποίηση του συμπληρώματος και β) επαγωγή διαμεσολαβούμενης με αντίσωμα κυτταροτοξικότητας από NK κύτταρα (Kumar et al., 2008).

7.2 Κυτταροτοξικά και βοηθητικά λεμφοκύτταρα: αποκρίσεις και καρκίνος

Τα βιολογικά αποτελέσματα της ανοσολογικής δραστηριότητας του οργανισμού και οι αλλεργικού τύπου αντιδράσεις διαμεσολαμβάνονται από τις κυτοκίνες, οι οποίες λειτουργικά ανήκουν σε δύο κατηγορίες: τις προφλεγμονώδεις και τις αντιφλεγμονώδεις, που όμως παράγουν αλλεργικές αποκρίσεις (Berger, 2000). Γενικά, οι κυτοκίνες είναι μόρια πολυπεπτιδικής φύσεως, που παράγονται από πολλούς τύπους κυττάρων κυρίως όμως από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, και τροποποιούν τη λειτουργία άλλων τύπων κυττάρων. Περιλαμβάνουν τους ενεργοποιητές των αποικιών που κατευθύνουν την ωρίμανση των πρόδρομων (άωρων) κυττάρων του μυελού των οστών, κυτοκίνες που διαμεσολαμβάνουν τη φυσική ανοσία, κυτοκίνες που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων, κυτοκίνες που ενεργοποιούν τα φλεγμονώδη κύτταρα, πολλούς, και τις χημοκίνες οι οποίες κατευθύνουν χημειοτακτικά τα φλεγμονώδη κύτταρα (Kumar et al., 2008).

Τα Τ-λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η κύρια πηγή κυτοκινών. Ειδικά μόρια - υποδοχείς στην επιφάνειά τους, τα $CD4^+$ και $CD8^+$, τους επιτρέπουν να αναγνωρίζουν ξένα παθογόνα αλλά και φυσιολογικούς ιστούς, στην περίπτωση αυτοάνοσων ασθενειών (Berger, 2000). Τα λεμφοκύτταρα που φέρουν $CD8^+$ υποδοχείς ονομάζονται κυτταροτοξικά και προκαλούν άμεση λύση των κυττάρων που παράγουν ξένα αντιγόνα. Τα Τ-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν τους λεγόμενους υποδοχείς τύπου $CD4^+$, ονομάζονται βοηθητικά Τ κύτταρα (T- helpers, Th) και παράγουν τη μεγαλύτερη ποσότητα κυτοκινών. Διαμέσου των κυτοκινών τους, τα βοηθητικά κύτταρα προκαλούν πολλαπλασιασμό και ενεργοποίηση των ίδιων των Τ-λεμφοκυττάρων, των Β-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων αλλά και επιστράτευση των λευκοκυττάρων που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής (Kumar et al., 2008). Συνολικά, τα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα οργανώνουν την ανοσολογική απόκριση, ενεργοποιώντας τα αντιγονοειδικά κύτταρα - τελεστές και επιστρατεύοντας άλλα κύτταρα από το φυσικό ανοσοποιητικό σύστημα, όπως μακροφάγα και σιτευτικά κύτταρα (Moreno-Smith et al., 2010).

Τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα περιλαμβάνουν δύο υποκατηγορίες, τα Th1 και Th2 που παράγουν τις Th1 και Th2 κυτοκίνες αντίστοιχα. Οι Th1 κυτοκίνες, κυριότερη εκ των οποίων είναι η ιντερφερόνη- γ , πραγματοποιούν τις φλεγμονώδεις δράσεις σκοτώνοντας τα ενδοκυττάρια παράσιτα και διαιώνίζουν τις αυτοάνοσες απαντήσεις. Οι κυτοκίνες τύπου Th2 λειτουργούν αντισταθμιστικά, ως αντίποδας σε μια ανεξέλεγκτη δράση των Th1 κυτοκινών η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει ιστική βλάβη. Στις κυτοκίνες τύπου Th2 ανήκουν οι ιντερλευκίνες 4, 5 και 13 που προάγουν τα αντισώματα IgE (τύπος ανοσοσφαιρινών) και η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα. Εάν οι Th2 υπερλειτουργήσουν, μπορούν να υπερκεράσουν τη μικροβιοκτόνο δράση των Th1. Έτσι, προκειμένου να λειτουργεί ο οργανισμός σε υγιή κατάσταση είναι απαραίτητο να υπάρχει κατάλληλη, ανάλογα με το αντιγονικό ερέθισμα, ισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 (Berger, 2000). Στον καρκίνο, τα Th₁ θανατώνουν απευθείας τα ογκοκύτταρα απελευθερώνοντας κυτοκίνες που συνδέονται με υποδοχείς κυτταρικού θανάτου στην επιφάνειά τους. Τα Th2 ευνοούν κυρίως μια χυμική απόκριση. Σχετικές έρευνες έχουν φανερώσει ότι οι ορμόνες στρες (οι κατεχολαμίνες και τα γλυκοκορτικοειδή) μειώνουν το λόγο Th1/Th2 επιτρέποντας ουσιαστικά στην κακοήθεια να υπερνικήσει την ανοσοεπιτήρηση (Moreno-Smith et al., 2010).

Μια ειδική κατηγορία βοηθητικών Τ κυττάρων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις νόσους και, βάσει πρόσφατων μελετών, και στον καρκίνο είναι τα Th-17 κύτταρα, που ονομάζονται έτσι λόγω της κύριας κυτοκίνης που παράγουν, της

IL-17. Είναι λεμφοκύτταρα, αναπτυσσόμενα διαφορετικά από τα Th1 και Th2 και σχετίζονται με τα T-ρυθμιστικά κύτταρα [Tregs, (regulatory T cells)] (βλ. ενότητα 8.5). Τα σήματα που επάγουν τη διαφοροποίηση των Tregs επάγουν επίσης τη διαφοροποίηση των Th-17 (“T helper 17 cell”, n.d.). Τα Th-17 παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των βλεννογόνων φραγμών και συμβάλλουν στην κάθαρσή τους από τους παθογόνους μικροοργανισμούς, όμως συγχρόνως έχουν σχετιστεί με αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις διαταραχές. Σε καρκίνο ωοθηκών, νεφρών και παγκρέατος του ανθρώπου, ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα Th-17 λεμφοκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία, το υγρό των ασκιδών και τον ίδιο τον καρκινικό ιστό. Ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου είχαν μεγαλύτερο ποσοστό Th-17 λεμφοκυττάρων από ό, τι ασθενείς σε πιο πρώιμο στάδιο ή υγιή άτομα (Moreno-Smith et al., 2010). Φαίνεται πως αυτή η κατηγορία κυτταροτοξικών κυττάρων, εμπλέκεται με πολύπλοκο και αντιφατικό τρόπο στη σχέση φλεγμονής όγκου αν και το τελικό αποτέλεσμα είναι πως προστατεύει τον όγκο από τον ανοσοποιητικό σύστημα συνεισφέροντας στην επιβίωση και προαγωγή του. Η αλληλεπίδραση των κυττάρων αυτών με τα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα και τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι είναι κρίσιμη για την δράση τους αυτή (Bailey, Nelson, Himes, Li, Mehrotra, & Paulos, 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Είναι γνωστό πως η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος, λόγω μακροχρόνιου στρες ή άλλων παραγόντων, μπορεί να αποτελέσει πρόσφορο έδαφος για την εμφάνιση και εδραίωση διάφορων ασθενειών που έχουν να κάνουν με την άμυνα του οργανισμού. Τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον στον τομέα της ψυχονευροανοσολογίας έχει ρίξει το φως στον καρκίνο, ο οποίος κατέχει μια ξεχωριστή θέση μεταξύ των ασθενειών αυτών, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που αφορούν την αλληλεπίδρασή του με το ανοσοποιητικό σύστημα (Ben-Eliyahu, Page, Schleifer, 2007). Παρά το γεγονός ότι, μεταξύ ατόμων με ανοσοκαταστολή ο καρκίνος εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό, τα περισσότερα άτομα που προσβάλλονται από καρκίνο έχουν ανοσολογική επάρκεια. Είναι προφανές ότι το νεόπλασμα καταφέρνει να ξεπεράσει το εμπόδιο της ανοσολογικής αντίδρασης (Kumar et al., 2008). Στην παρούσα εργασία μεταξύ άλλων θα αναφερθούμε στη σχέση της εξασθένησης του ανοσοποιητικού συστήματος με την εξέλιξη της καρκινικής νόσου.

Είναι πραγματικά εντυπωσιακό το γεγονός ότι ο καρκινικός όγκος καταφέρνει να

τροποποιεί τις «αντιδράσεις» του απέναντι στις αμυντικές απόπειρες του οργανισμού και να αναπτύσσει ανοσιακή αντοχή. Κατά τη διάρκεια της εξέλιξής του, συνεχώς προσαρμόζεται στους ανοσολογικούς μηχανισμούς και μάλιστα, η αυστηρότητα της ανοσοεπιτήρησης αλλάζει ανάλογα με το στάδιο και το εύρος εξάπλωσης του καρκίνου. Είναι γνωστό ότι, μειωμένη ευαισθησία στην τοξικότητα των ανοσοκυττάρων είναι ένα από τα ιδιαίτερα γνωρίσματα που κατακτούν τα καρκινικά κύτταρα καθώς εξελίσσονται από φυσιολογικά σε κακοήγη. Αρχικά, τα μεταμορφωμένα κακοήγη κύτταρα παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους αντιγόνα τα οποία συνεχώς αλλάζουν ποικιλοτρόπως, ώστε να προκαλούν ανοσολογικές αποκρίσεις. Ο πρόσφατα τροποποιημένος ιστός παράγει αρκετές μεταλλάξεις ώστε να επάγει ανοσολογικές αντιδράσεις. Εν συνεχεία, κάποια από τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα να διαφεύγουν της ανοσολογικής δράσης. Δυστυχώς για τον ασθενή, εάν το ανοσοποιητικό δεν καταφέρει να εκριζώσει τον όγκο, αρχίζει να ενεργεί επιβαρυντικά, αυξάνοντας την αναλογία των ανθεκτικών σε αυτό κυττάρων. Τα ανθεκτικά αυτά κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται, μεταλλάσσονται έντονα και κατακτούν όλο και πιο περίτεχνους μηχανισμούς αντοχής. Όταν πια ο ασθενής βρίσκεται σε κλινικά ανιχνεύσιμο επίπεδο, ο πρωτογενής όγκος έχει διαφύγει το ανοσοποιητικό (Ben-Eliyahu et al., 2007).

8.1 Μηχανισμοί ανοσολογικής αντοχής

Μηχανισμοί μέσω των οποίων ο καρκίνος υπερβαίνει την ανοσοεπιτήρηση είναι:

α) *Η επιλεκτική αύξηση αρνητικών ως προς το αντιγόνο ποικιλιών:* Όπως αναφέρθηκε, κατά την πρόοδο του όγκου, ισχυρά ανοσοδιεγερτικοί υποκλώνοι του μπορεί να καταστραφούν.

β) *Η απώλεια ή μειωμένη έκφραση αντιγόνων ιστοσυμβατότητας:* Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να μην εκφράζουν φυσιολογικά επίπεδα HLA-1 (αντιγόνα μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου 1) και έτσι να αποφεύγουν την επίθεση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. Εξακολουθούν όμως να μπορούν να ενεργοποιήσουν κύτταρα - φυσικούς φονείς.

γ) *Η έλλειψη συνδιέγερσης:* Η ευαισθητοποίηση των T-κυττάρων απαιτεί ταυτόχρονη παρουσία «ξένου» πεπτιδίου που παράγεται από το MHC και μορίων συνδιέγερσης. Τα καρκινικά κύτταρα δεν εκφράζουν μόρια συνδιέγερσης, όπως το B7-1. Έτσι, τα T-λεμφοκύτταρα, όχι μόνο δε μπορούν να ενεργοποιηθούν αλλά μπορεί να οδηγηθούν σε

αδράνεια ή απόπτωση.

δ) *Η ανοσοκαταστολή*: Πολλοί καρκινογόνοι παράγοντες καταστέλλουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Επιπλέον, οι όγκοι και τα παράγωγά τους μπορεί να έχουν ανοσοκατασταλτική δράση, όπως π.χ. ο TGF- β που εκκρίνεται αθρόα σε πολλούς όγκους (Kumar et al., 2008). Άλλοι βασικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες τους οποίους εκκρίνει το νεόπλασμα είναι η IL-10 και οι προσταγλανδίνες (PG) (Chambers, Rabinowich & Herberman, 2003). Ένας έξυπνος μηχανισμός ανοσοκαταστολής που χρησιμοποιείται από τον όγκο είναι η έκφραση ενός Fas προσδέματος (FasL - Fas Ligand) στην επιφάνειά του, ο οποίος, συνδεδεμένος στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων σηματοδοτεί το θάνατο των ανοσοκυττάρων (Kumar et al., 2008). Οι υποδοχείς Fas, είναι οι κύριοι υποδοχείς κυτταρικού θανάτου στην επιφάνεια των κυττάρων, και αποτελούν τμήμα μονοπατιών εξωκυτταρικής αποπτωτικής σηματοδότησης (Raghavan, Clarke & Shajahan-Haq, 2015). Επιπρόσθετα, τα καρκινικά κύτταρα και διάφορα στοιχεία του στρώματος μπορούν να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή παράγοντας δραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου (ROS) και αζώτου (RNO) που πλήττουν τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων (Τζελέπη, 2008).

Ειδικότερα, παρατίθενται διάφοροι τρόποι με τους οποίους ο όγκος καταφέρει να αποφεύγει την εκρίζωση και την αποδυνάμωσή του από τον ανοσοποιητικό μηχανισμό του σώματος:

8.2 Ανοσοκαταστολή λόγω φλεγμονής

Το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού αρχικά φαίνεται να προσπαθεί να καταπολεμήσει την κακοήθεια. Ο πληθυσμός των ανοσοκυττάρων στο καρκινικό στρώμα περιλαμβάνει μακροφάγα (tumor-associated macrophages), κύτταρα φυσικούς φονείς, T-λεμφοκύτταρα, B-λεμφοκύτταρα, ουδέτερα πολυμορφοπύρρηνα, ηωσινόφιλα, σιτευτικά και δενδριτικά κύτταρα. Παρόλα αυτά στη συνέχεια, τα κύτταρά του ανοσολογικού μηχανισμού λειτουργούν ευοδωτικά για την επιβίωση και την ανάπτυξη του όγκου μέσω παραγωγής διαφόρων διαμεσολαβητών όπως είναι ο TGF- β , ο PDGF, η ιντερφερόνη- γ και οι ιντερλευκίνες.

Το γεγονός ότι το μικροπεριβάλλον του όγκου φλεγμαίνει, δεν αφήνει ανεπηρέαστη την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού μηχανισμού. Έχει διαπιστωθεί από μελέτες ότι, ορισμένα μόρια που παράγονται στην καρκινική μάζα μέσω της φλεγμονής, λειτουργούν

ανοσοκατασταλτικά, παρεμποδίζοντας την αναστολή της καρκινογένεσης από τα αμυντικά συστήματα του οργανισμού. Έτσι, ο TGF- β εμποδίζει την κυτταροτοξική δράση των CD8⁺ T-λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων, προσελκύει μακροφάγα και διεγείρει την παραγωγή IL-10 από αυτά με αποτέλεσμα την ανοσοκαταστολή. Η PGE2 που εκλύεται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων και αναστέλλει την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα. Επίσης, η PGE2 εμποδίζει την ενεργοποίηση των μακροφάγων, διεγείρει την παραγωγή της ανοσοκατασταλτικής IL-10 και την Th2 αντίδραση κυτοκινών, προάγει την ανάπτυξη του όγκου και την αγγειογένεση. Αυτός είναι ο λόγος που οι αναστολείς παραγωγής προσταγλανδινών χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου. Επιπλέον, η θρομβοσπονδίνη-1 καταστέλλει την αντίδραση των T-λεμφοκυττάρων και μπορεί να επάγει αγγειογένεση ενώ η IL-6 και ο M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) εμποδίζουν την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων που είναι απαραίτητη για την αντιγονοπαρουσίαση στα T-λεμφοκύτταρα (Τζελέπη, 2006).

Δυστυχώς, τα T-λεμφοκύτταρα στο καρκινικό μικροπεριβάλλον (tumor infiltrating lymphocytes - TIL), φαίνεται πως δε λειτουργούν τόσο ως άμυνα αλλά περισσότερο προς όφελος της φλεγμονής. Φυσιολογικά, τα αντιγόνα του όγκου μαζί με αντιγονοπαρουσιαστικά δενδριτικά κύτταρα διεγείρουν τα T-λεμφοκύτταρα. Στο νεόπλασμα όμως, υπάρχει μειωμένη ενεργοποίηση λόγω της έλλειψης συνδιέγερσης αλλά και δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων μέσω ουσιών που παράγει το ίδιο και το στρώμα του. Ενδεικτικά, ο TGF- β που παράγεται τόσο από τα καρκινικά κύτταρα όσο και από τα διηθούντα τον όγκο μακροφάγα (TAM) στο μικροπεριβάλλον καταστέλλει την κυτταροτοξική δράση των κυττάρων φυσικών φονέων και των T-λεμφοκυττάρων. Η IL-10 εξάλλου ελαττώνει την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων ενώ οι ROS και οι RNO εμποδίζουν τη δραστηριότητά τους (Τζελέπη, 2006).

Τέλος, ούτε τα B-λεμφοκύτταρα φαίνεται να έχουν σημαντικό προστατευτικό ρόλο. Μετά τις προκαλούμενες μεταβολές στο στρώμα από τα καρκινικά κύτταρα, τα B-λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα για να καταπολεμήσουν τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας ή του στρώματος. Τα προκύπτοντα ανοσοσυμπλέγματα ενεργοποιούν το φυσικό ανοσοποιητικό που δρα προωθώντας την εξέλιξη του καρκινώματος ευοδώνοντας την αγγειογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας και τη μετάσταση (Τζελέπη, 2006).

8.3 Μυελικά κύτταρα διηθούντα τον όγκο: TAM και MDSCs

Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από το φυσικό και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Το φυσικό ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει μυελικά κύτταρα όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα και σιτευτικά κύτταρα. Δυστυχώς, στην περίπτωση νεοπλασίας, τα κύτταρα αυτά αντί να προστατεύουν από την κακοήθεια την ωφελούν, υποστηρίζοντας διαδικασίες όπως η αγγειογένεση και καταστέλλοντας την ανοσολογική απόκριση.

8.3.1 Διηθούντα τον όγκο μακροφάγα ή σχετικά με τον όγκο μακροφάγα (TAM)

Οι όγκοι έχουν σημαντικό βαθμό διηθήσεις από μακροφάγα τα οποία αποτελούν περίπου το 50% της καρκινικής μάζας (Solinas, Germano, Mantovani, & Allavena, 2009). Το γνώρισμα αυτό, παρατηρείται και στη χρόνια φλεγμονή, υπογραμμίζοντας την αποδεδειγμένη πλέον συσχέτιση φλεγμονής και κακοήθους νεοπλασματος. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα παράγονται από τα προγονικά (άωρα) κύτταρα του μυελού των οστών, τα οποία όταν ωριμάζουν μετατρέπονται σε μονοκύτταρα. Τα μονοκύτταρα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και φτάνοντας στους ιστούς διαφοροποιούνται σε μακροφάγα που εγκαθίστανται σε αυτούς (Schmid & Varner, 2010).

Τα μακροφάγα εν συνεχεία ενεργοποιούνται υπό την επίδραση περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, σε δύο τύπους, τον κλασσικό τύπο M1 που επιτίθεται στα καρκινοκύτταρα (antitumor) και τον εναλλακτικό M2 ο οποίος έχει ανοσοκατασταλτικό φαινότυπο (protumor). Στους όγκους κυρίως συναντάμε τον M2 φαινότυπο, τα λεγόμενα σχετιζόμενα με όγκο μακροφάγα (tumor-associated macrophages, TAMs). Ο κλασσικός τύπος, M1, ενεργοποιείται υπό την επίδραση βακτηριακών τμημάτων ή ιντερφερόνης- γ , έχει βλαπτική δράση για το νεόπλασμα εκκρίνοντας ογκοκατασταλτικούς παράγοντες όπως TNF- α , IL-12, δραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου και αζώτου και επάγει την Th1 απόκριση του οργανισμού (Schmid & Varner, 2010). Σε γενικές γραμμές τα M1 μακροφάγα αμύνονται απέναντι σε εισβολές μικροβίων και ιών, καταπολεμούν τους όγκους και ενεργοποιούν την ανοσολογική απόκριση (Solinas et al., 2009). Ο M2 τύπος (TAM) ενεργοποιείται από ιντερλευκίνες όπως η IL-4 και η IL-10 αλλά και από γλυκοκορτικοειδικές ορμόνες και απελευθερώνει κυτοκίνες που επάγουν την Th2 απόκριση του οργανισμού, όπως η IL-10 (Schmid & Varner, 2010). Τα M2 μακροφάγα (TAM) λειτουργούν προς όφελος της αναδιαμόρφωσης και επανόρθωσης των

κατεστραμμένων ιστών μετά από φλεγμονή και ελέγχουν τη φλεγμονώδη απόκριση μειορυθμίζοντας τις λειτουργίες των M1 (Solinas et al., 2009). Γενικά, τα TAM απελευθερώνουν προαγγειογόνες κυτοκίνες, όπως είναι ο VEGF, η IL-8 και ο TNF- α και μια σειρά από πρωτεάσες όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12, ευνοώντας την αγγειογένεση, την αναδιαμόρφωση και διάσπαση της εξωκυττάριας ουσίας και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων μακριά από την πρωτοπαθή εστία. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο, όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός διήθησης του όγκου από TAM, τόσο δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση της νόσου (Schmid & Varner, 2010). Το στρες φαίνεται να επηρεάζει τα TAM, με ανάλογες προεκτάσεις για την πορεία του όγκου, όπως θα δούμε στη συνέχεια.

8.3.2 MDSCs- Μυελικά κύτταρα καταστολείς

Πρόκειται για έναν αξιόλογο πληθυσμό μυελικών κυττάρων που κατέχουν κεντρική θέση στη φλεγμονώδη κατάσταση και στην αύξηση του όγκου αλλά και στην παρατηρούμενη ανοσοκαταστολή στην περιοχή του. Αρχικά τα MDSCs είχαν χαρακτηριστεί ως πληθυσμός από κοκκιοκύτταρα και μονοκύτταρα μακροφάγα αλλά πρόσφατα ορίστηκαν ως φλεγμονώδη μονοκύτταρα (Solinas et al., 2009). Ο πληθυσμός των MDSCs συνίσταται από προγονικά μυελικά και ανώριμα μυελικά κύτταρα. Σε υγιή άτομα, τα ανώριμα κύτταρα που παράγονται στο μυελό των οστών διαφοροποιούνται γρήγορα δίνοντας ώριμα κοκκιοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Στον καρκίνο εντούτοις, η ωρίμανση αυτή παρεμποδίζεται σε ένα μέρος της με αποτέλεσμα να προκύπτει ο πληθυσμός των προερχόμενων από το μυελό κατασταλτικών κυττάρων (myeloid-derived suppressor cells - MDSCs) τα οποία έχουν την ικανότητα να καταστέλλουν τη δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων με μηχανισμούς όπως η αύξηση παραγωγής ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών, όπως η IL-10 και ο TGF- β και δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου και αζώτου (Schmid & Varner, 2010).

Τα MDSCs προσελκύονται ισχυρά στον όγκο, μέσω προφλεγμονωδών κυτοκινών που ενδημούν στην περιοχή του και μάλιστα η διαδικασία λειτουργεί με θετική ανατροφοδότηση καθώς τα MDSCs μπορούν τα ίδια να παράγουν προφλεγμονώδη μόρια, ενισχύοντας όλο και περισσότερο τη φλεγμονή αλλά και την ανοσοκαταστολή στην κακοήθεια. Ειδικότερα, ο παράγοντας GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) συγκεντρώνει τα MDSCs σε όργανα του λεμφικού συστήματος, επάγοντας έτσι καταστολή του πολλαπλασιασμού των αντιγονοειδικών κυτταροτοξικών (CD8⁺) T-λεμφοκυττάρων. Ο

παράγοντας GM-CSF παράγεται από T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες (Shi et al., 2006) αλλά και από νέα αγγεία στο σημείο της κακοήθειας, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (βλ. κεφάλαιο 3). Εξάλλου, ο M-CSF (macrophage-colony stimulating factor) ο οποίος απελευθερώνεται από μονοκύτταρα, ο VEGF και η IL-6 επηρεάζουν σημαντικά τις λειτουργίες των MDSCs ενώ η IL-10 υποστηρίζει την ανοσοκατασταλτική δράση τους (Solinas et al., 2009).

Συμπερασματικά, τόσο τα TAM όσο και τα MDSCs, είναι ομάδες κυττάρων που επιστρατεύονται από το μυελό των οστών μέσω παραγόντων που παράγει η καρκινική μάζα προκειμένου να υποστηρίξει την επιβίωση και αύξησή της. Έτσι, χημοκίνες και κυτοκίνες επάγουν την κινητοποίηση αυτών των ογκοεπαγωγικών μυελικών κυττάρων και προκαλούν καταστολή/ ή και απορύθμιση της T-κυτταροτοξικότητας α) στην περιφερική κυκλοφορία κατά τρόπον ώστε να επάγεται συστηματική ανοσοκαταστολή στο αίμα και στα όργανα του λεμφικού συστήματος και β) στην περιοχή επαφής του όγκου με το μικροπεριβάλλον του (Sica & Bronte, 2016). Όπως θα επισημανθεί σε επόμενο κεφάλαιο, τα φλεγμονώδη TAM και MDSCs επηρεάζονται από τις ορμόνες στρες, δίνοντας μια ακόμη διάσταση στις οδούς μέσω των οποίων το ψυχοκοινωνικό στρες μπορεί να παρέμβει στη φλεγμονή, την καρκινική διεργασία και τον μοριακό τους «διάλογο».

8.4 Μειορύθμιση των NKG₂DLs

Στην ενότητα 7.1, έγινε αναφορά στην ιδιότητα που έχουν τα κύτταρα - φυσικοί φονείς να εκφράζουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς (NKG₂Ds), οι οποίοι μπορούν να αναγνωρίζουν αντίστοιχα προσδέματα (NKG₂DLs) στην επιφάνεια των κακοήθων κυττάρων. Μια λειτουργία των NK κυττάρων είναι να «παρακολουθούν» τα αυτόλογα κύτταρα και να εμπλέκονται στην άμυνα διακρίνοντας τα υγιή από τα εξαλλαγμένα κύτταρα (Waldhauer & Steinle, 2008). Τα καρκινικά κύτταρα εντούτοις, αναπτύσσουν την ικανότητα να αποφεύγουν την επίθεση των κυττάρων φυσικών φονέων, μειορυθμίζοντας την πυκνότητα των υποδοχέων NKG₂DL στην επιφάνειά τους. Ένας μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται η ρύθμιση αυτή είναι η απελευθέρωση μορίων υποδοχέων σε διαλυτή μορφή, τα οποία λειτουργούν ως ανοσοκατασταλτικά προσδέματα (soluble NKG₂DLs). Αυτός είναι και ο λόγος που NKG₂DL βρίσκονται στον ορό πολλών καρκινοπαθών. Επίσης τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να προλαμβάνουν την έκφραση των μορίων NKG₂DL, αναστέλλοντας τη μεταγραφή των αντίστοιχων γονιδίων, για παράδειγμα μέσω της δράσης ανοσοτροποποιητικών κυτοκινών

κατά την κακοήθη εξαλλαγή, όπως είναι ο TGF-β ή η ιντερφερόνη-γ (Baragano-Raneros et al., 2014). Από τα παραπάνω, και συνυπολογίζοντας τη δράση των ορμονών στρες στην επαγωγή της έκφρασης κυτοκινών όπως ο TGF-β, η ιντερφερόνη-γ κ.ά. από τα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος, μπορούμε να συμπεράνουμε πως οι βιολογικές αποκρίσεις του στρες μπορούν να ενισχύσουν την ικανότητα της κακοήθειας να υπερνικά την ανοσολογική αντίδραση.

8.5 T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα

Ένα από τα κύρια μέσα που χρησιμοποιεί ο όγκος προκειμένου να «μπλοκάρει» τις ανοσολογικές αντιδράσεις είναι μια ειδική κλάση ανοσοκατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων, τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Tregs). Τα κύτταρα αυτά είναι CD4⁺ λεμφοκύτταρα που εκφράζουν το μεταγραφικό παράγοντα FOXP3 (fox head box P3). Η έλλειψη του FOXP3 στον άνθρωπο προκαλεί μια γενικευμένη αυτοάνοση διαταραχή με πρόωμη έναρξη, που πλήττει τους άντρες και χαρακτηρίζεται από διόγκωση των λεμφικών οργάνων, ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, έκζεμα, αλλεργίες στις τροφές και μολύνσεις. Η προγνωστική σημασία της παρουσίας τέτοιων λεμφοκυττάρων στην πορεία του όγκου έχει διερευνηθεί αλλά τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Έτσι, υψηλά επίπεδα T-ρυθμιστικών κυττάρων μέσα στον όγκο έχουν συνδεθεί με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης σε ασθενείς κάποιων αλλά όχι όλων των τύπων καρκίνου. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη υποκατηγοριών Tregs, στο ότι τα Tregs διηθούν τον όγκο μαζί με άλλα, δραστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως τα CD4⁺ και CD8⁺ και/ ή σε ιδιόμορφα χαρακτηριστικά κάποιων προγραμμάτων ογκογένεσης που περιλαμβάνουν μια κυρίαρχη προφλεγμονώδη διεργασία (Tanchot, Terme, Pere, Tran, Benhamouda, 2012).

Δύο τύποι Tregs έχουν περιγραφεί κυρίως: ένα «φυσικό» (n) υποσύνολο που διαφοροποιείται στο θύμο αδένα κατά τη διάρκεια της οντογένεσης των T-λεμφοκυττάρων και ένα επαγόμενο (i) που αναπτύσσεται στην περιφέρεια από κλασικά CD4⁺ κύτταρα. Η μετατροπή των CD4⁺ λεμφοκυττάρων σε επαγόμενα ρυθμιστικά συμβαίνει ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα όπως μια λανθασμένη διέγερση από αντιγόνο ή / και μια ακατάλληλη συνδιέγερση, ειδικά παρουσία του παράγοντα TGF-β. Επίσης η διέγερση μπορεί να συμβεί από ανώριμα (λόγω της παρουσίας ειδικών μεσολαβητών όπως PGE2, VEGF, IL-6 και IL-10) δενδριτικά κύτταρα που διηθούν τον όγκο. Ενώ στα υγιή όργανα της περιφέρειας τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα αποτελούν το 10% των βοηθητικών CD4⁺ λεμφοκυττάρων, στο

μικροπεριβάλλον του όγκου τα T-ρυθμιστικά κύτταρα συσσωρεύονται. Η συσσώρευση αυτή είναι αποτέλεσμα διαφόρων διεργασιών όπως η αυξανόμενη διήθηση, η τοπική εξάπλωση, το πλεονέκτημα επιβίωσης και η ανάπτυξη από τα κλασσικά CD4⁺ κύτταρα, έτσι ώστε τελικά να αποτελούν το 30-50% της καρκινικής μάζας, ανάλογα με τον τύπο του όγκου. Τα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα έχουν φαινότυπο διαφορετικό από τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα και έχει υποτεθεί ότι ευνοούν την αύξηση του όγκου επάγοντας αγγειογένεση.

Επιπλέον η ειδική αυτή κατηγορία ανοσοκυττάρων χρησιμοποιεί τους εξής ανοσοκατασταλτικούς μηχανισμούς: α) Την έκκριση ανοσοκατασταλτικών διαμεσολαβητών όπως είναι κυτοκίνες π.χ. IL-10, TGF-β και IL-35 αλλά και μικρά μόρια όπως αδενοσίνη, από τα φυσικά αλλά και τα επαγόμενα ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα β) Την επαγωγή απόπτωσης των T- λεμφοκυττάρων - τελεστών σε κάποιο βαθμό, γ) Τη συμμετοχή του φυσικού (n) υποπληθυσμού των Tregs σε μηχανισμούς ανοσοκαταστολής μέσω κυτταρικής επαφής δ) την έκφραση μορίων στην επιφάνεια των T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων τα οποία φαίνεται ότι συνεισφέρουν στην ανοσοκατασταλτική τους δράση (Tanchot et al., 2012).

Σε πολλούς καρκίνους συναντώνται υψηλότερα επίπεδα ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων τα οποία φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσοαπόκριση του όγκου και την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στους πάσχοντες. Πρόσφατες δοκιμές έχουν προτείνει ότι η εξάλειψη των Tregs μπορεί να έχει ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα (Moreno-Smith et al., 2010).

8.6 Ανοσιακή αντοχή και μετάσταση

Αξίζει να σημειωθεί ότι, όταν πια η κακοήθεια εξαπλώνεται, η άμυνα του οργανισμού γίνεται ακόμα λιγότερο αποτελεσματική. Ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, το διάστημα του κακοήθους μετασχηματισμού και της μεταστατικής διαδικασίας μπορεί να δώσει στον καρκινικό ιστό αρκετό χρονικό περιθώριο, ώστε να επιτύχει τη θωράκισή του με εξειδικευμένους μηχανισμούς. Τα πρώτα, ανεξάρτητα κακοήθη κύτταρα που μεταναστεύουν, είναι πολύ πιο «ανυπεράσπιστα» απέναντι στα συστήματα ανοσίας καθώς δε διαθέτουν τα ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες - προσδέματα που απελευθερώνονται από τον πρωτοπαθή όγκο (NKG₂DL) και περιστοιχίζονται από νέα λευκοκύτταρα, στην περιοχή όπου μεταναστεύουν. Όπως είναι αναμενόμενο, οι εγκατεστημένες πια δευτερογενείς εστίες του καρκίνου εκτίθεται σε πιο μεγάλες ανοσολογικές πιέσεις, γεγονός που τις «ωθεί» να

αναπτύσσουν πιο εξελιγμένους μηχανισμούς υπερπήδησης της ανοσοεπιτήρησης (Ben-Eliyahu et al., 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο: ΣΤΡΕΣΟΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΕΞΑΣΘΕΝΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΟΔΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

9.1 Γλυκοκορτικοειδή και ανοσολογική απόκριση

Τα γλυκοκορτικοειδή (GC) κατέχουν ρυθμιστικό ρόλο τόσο για την ανοσολογική όσο και για τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού. Τα T- και B-λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, διαθέτουν όλα γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς έτσι ώστε τα GC να ρυθμίζουν και την κυτταρική και τη χημική αντίδραση. Συνάμα, τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των T-λεμφοκυττάρων, ελέγχοντας την ανοσολογική ισχύ. Φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών οι οποίες ακολουθούν συνήθως το φυσικό ή ψυχολογικό στρες (350-950 nmol/L) οδηγούν σε τροποποίηση της μεταγραφής γονιδίων που εμπλέκονται στη φλεγμονή ενώ, φαρμακολογικές δόσεις (μεγαλύτερες από 1μmol/L) καταστέλλουν την φλεγμονώδη αντίδραση. Παρόμοια, οι υψηλές συγκεντρώσεις GC που προκύπτουν κατά τη διάρκεια καταστάσεων παρατεταμένου στρες είναι ανοσοκατασταλτικές κάνοντας τον οργανισμό πιο ευπαθή σε μολύνσεις, καθυστερώντας την επούλωση των πληγών και μειώνοντας την παραγωγή αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό (Moreno-Smith et al., 2010).

Σε άτομα με καρκίνο του μαστού, τα οποία εμφανίζουν υψηλότερα μέσα ημερήσια επίπεδα κορτιζόλης έχει παρατηρηθεί κατεσταλμένη αντίδραση του ανοσοποιητικού (Moreno-Smith et al., 2010). Ορισμένες μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι το στρες περιορισμού μπορεί να ελαττώσει την λειτουργία των κυττάρων φυσικών φονέων και την έκκριση κυτοκινών, δράση που εν μέρει διαμεσολαβείται από τα γλυκοκορτικοειδή (Powell et al., 2013).

9.2 Κατεχολαμίνες και ανοσολογική απόκριση

Τα πρωτεύοντα αλλά και δευτερεύοντα όργανα του ανοσοποιητικού δέχονται νεύρωση από το συμπαθητικό σύστημα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού φέρουν β-αδρενεργικούς

υποδοχείς. Συνεπώς, η συμπαθητική διέγερση λόγω έκθεσης σε στρες, δύναται να επηρεάσει τη δράση των λεμφοκυττάρων αλλά και των μακροφάγων. Τα λεμφοκύτταρα εκφράζουν β (κυρίως β₂) υποδοχείς υψηλής συγγένειας για τις κατεχολαμίνες. Στα λεμφοκύτταρα των ανθρώπων έχουν βρεθεί και α-αδρενεργικοί υποδοχείς. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα των τρωκτικών εκφράζουν α₂ και β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Επίσης, κύτταρα του αιμοποιητικού που συμμετέχουν στην φλεγμονή όπως τα ουδετερόφιλα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα επίσης εκφράζουν β-αδρενεργικούς υποδοχείς (Moreno-Smith et al., 2010).

Ο ρόλος των κατεχολαμινών στο ανοσοποιητικό, αν και όχι απολύτως ξεκάθαρος, μάλλον παρουσιάζεται ως ρυθμιστικός ή τροποποιητικός ή συνεργικός με άλλους παράγοντες. Μάλιστα, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι, όταν οι κατεχολαμίνες ενεργούν σε α-αδρενεργικούς υποδοχείς, επάγουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, την παραγωγή αντιγόνων και προφλεγμονωδών παραγόντων ενώ, εάν συνδεθούν σε β-αδρενεργικούς υποδοχείς, επάγουν τα αντίθετα αποτελέσματα. Τη συνισταμένη επίδραση καθορίζουν ο τύπος του κυττάρου στο οποίο επιδρούν οι κατεχολαμίνες, ο υποτύπος των υποδοχέων που συμμετέχει, το αντιγονικό ερέθισμα και η στιγμή της έκθεσης σε αυτό. Εάν μεν ο β-αγωνιστής εμφανιστεί νωρίς κατά την έκθεση στο αντιγόνο, μπορεί να λειτουργήσει ενισχυτικά για την ανοσολογική απάντηση, ενώ εάν εμφανιστεί αργότερα μπορεί να δράσει ανασταλτικά στην έκκριση των αντιγόνων ή τη λυτική δραστηριότητα. Έχει τέλος παρατηρηθεί ότι οι κατεχολαμίνες ενεργούν πιο δραστικά εάν τα κύτταρα έχουν ενεργοποιηθεί από μιτογόνα, κυτοκίνες ή αντιγόνα (Moreno-Smith et al., 2010).

Στον ανοσολογικό αντίκτυπο της συμπαθητικής διέγερσης, σε συνθήκες *in vivo*, προστίθεται μια ακόμη παράμετρος πολυπλοκότητας. Στην περίπτωση αυτή, η νορεπινεφρίνη δεν επιδρά μόνο στα ίδια τα κύτταρα του ανοσοποιητικού αλλά αλληλεπιδρά και με άλλα κύτταρα που παίζουν ρόλο στην ανοσοαπόκριση, όπως τα λεία μυϊκά, τα ενδοθηλιακά και τα δικτυωτά κύτταρα (reticular cells). Με αυτό τον τρόπο τροποποιήσεις στην αντιγονοπαρουσίαση, τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, τη διαφοροποίηση και έκφραση ειδικών υποδοχέων, την παραγωγή λεμφοκινών και την μετακίνηση κυττάρων. Επομένως, η *in vivo* χορήγηση κατεχολαμινών αλλάζει την ανοσολογική απόκριση μέσω αλλαγών τόσο στην ανακατανομή και κυκλοφορία όσο και στην απαντητικότητα των λεμφοκυττάρων στα διάφορα ερεθίσματα (Moreno-Smith et al., 2010).

9.3 Στρες και όργανα του ανοσοποιητικού

Αρκετές αναφορές έχουν γίνει σε αλλαγές που το στρες επάγει σε όργανα του ανοσοποιητικού όπως ο σπλήνας, ο μυελός των οστών και το αίμα. Στον σπλήνα έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην κυτταρική σύσταση, κυρίως ως αποτέλεσμα αύξησης της διήθησης από κύτταρα προερχόμενα από τον μυελό. Παρόμοια αύξηση σε πληθυσμούς μυελικών κυττάρων παρατηρείται στο μυελό των οστών και το αίμα (Powell et al., 2013).

Εκτός από την αριθμητική αύξηση, το στρες κοινωνικής ματαίωσης σε πειραματόζωα [repeated social defeat - SDR, πρωτόκολλο που περιλαμβάνει έκθεση των πειραματόζωων σε επαναλαμβανόμενες επιθέσεις από άλλα πειραματόζωα (Golden, Covington, Berton, & Russo, 2011)] επέφερε μεταβολή της ευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή και ενίσχυση της λειτουργικότητας των προερχόμενων από το μυελό κυττάρων, όπως είναι τα ανώριμα μυελικά κύτταρα, και τα διαφοροποιημένα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της παραγωγής των primed (προετοιμασμένων για δράση) άωρων πληθυσμών μυελικών κυττάρων στο μυελό των οστών. Τα κύτταρα αυτά εξέρχονται και ταξιδεύουν στους περιφερικούς και κεντρικούς ιστούς, γεγονός που συμβάλλει στην εγκατάσταση φλεγμονής. Τα MDSCs που ταξιδεύουν από το μυελό προς τον σπλήνα και τα άλλα όργανα των πειραματοζώων που έχουν υποστεί SDR, εκλύουν μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτοκινών όταν εκτίθενται σε μικροβιακά ή φλεγμονώδη ερεθίσματα *in vitro* και *in vivo*, δηλαδή το στρες ευνοεί μια περιφερική φλεγμονώδη κατάσταση. Η επαγόμενη από το στρες μετανάστευση των primed κυττάρων του μυελού στη θέση του όγκου ειδικότερα, έχει καίριες ανοσολογικές και συμπεριφορικές προεκτάσεις στις οποίες θα αναφερθούμε παρακάτω (Powell et al., 2013).

9.4 Ψυχολογικό στρες και ανοσοεπιτήρηση νεοπλάσματος: έρευνες

Τα τελευταία χρόνια, αξιόλογος όγκος ερευνών έχει ασχοληθεί με το πώς η κυτταρική ανοσολογική απόκριση υπό την επίδραση χρόνιου στρες επηρεάζει την ανοσοεπιτήρηση του όγκου. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι κύριες ορμόνες στρες-κατεχολαμίνες και γλυκοκορτικοειδή- παρεμβαίνουν δραστικά στην εκδήλωση της άμυνας του σώματος απέναντι στην κακοήθεια. Τα συμπεράσματα υπογραμμίζουν ότι οι ορμόνες αυτές επιφέρουν καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος επιτρέποντας στον όγκο να διαφύγει την ανοσοεπιτήρηση. Μάλιστα, έρευνες σε ζώα αλλά και ανθρώπους τονίζουν ότι η επίπτωση και

προαγωγή του όγκου μπορεί να επιδεινωθεί στο πλαίσιο στρες, μέσω βιολογικών διαδικασιών όπως είναι η ελάττωση της T-κυτταροτοξικής δραστηριότητας, της δραστηριότητας των κυττάρων φονέων (NK cells) και των Th1 κυτοκινών, η μειωμένη αντιγονοπαρουσίαση και η αύξηση των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (Lutgendorf et al., 2010. Moreno-Smith et al., 2010).

Σε μελέτες με ζώα που φέρουν όγκους, η λειτουργία των κυττάρων-φυσικών φονέων έχει βρεθεί αμβλυμένη. Επίσης, σχετικά πειράματα έχουν αποκαλύψει ότι η προαγωγή αλλά και η επίπτωση των όγκων μπορεί να ενισχυθεί όταν υφίστανται χρόνιοι στρεσογόνοι παράγοντες. Σε ποντίκια που είχαν εκτεθεί σε υπερϊώδη ακτινοβολία και υφίσταντο χρόνιο στρες, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα καρκινώματος των πλακωδών κυττάρων η οποία προέκυπτε από την μείωση των Th1 κυτοκινών και της διήθησης από T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. Ενώ ο ρόλος της συμπαθητικής διέγερσης δεν διερευνήθηκε υποτέθηκε πως το στρες επηρέασε τη διήθηση του όγκου από ανοσοκύτταρα (Armaiz-Pena et al., 2013). Ακόμη, μια μελέτη που χρησιμοποίησε μοντέλο καρκίνου σε τρωκτικά έδειξε ότι, τα ζώα που εκτέθηκαν σε κοινωνική απομόνωση, εκδήλωσαν μικρότερη μακροφαγική δραστηριότητα (μακροφάγων που επιτίθενται στον όγκο) και μεγαλύτερο μέγεθος νεοπλασματος. Επίσης, πειραματόζωα με καρκίνο του μαστού, του δέρματος και των πλακωδών κυττάρων εμφάνισαν ελάττωση έκκρισης κυτοκινών και χημοκινών και λιγότερα T-λεμφοκύτταρα μετά από έκθεση σε περιορισμό. Επίσης, στα τρωκτικά με τον ίδιο τύπο καρκίνου, οι β-αγωνιστές επηρέασαν τη μεταστατική δραστηριότητα προκαλώντας δευτερεύουσες εστίες στον πνεύμονα ενώ τα αποτελέσματα μετριάστηκαν μετά από χορήγηση β-ανταγωνιστών. Μάλιστα, τα θεραπευτικά αποτελέσματα βελτιώθηκαν όταν έγινε συγχορήγηση με το αντιφλεγμονώδες ινδομεθακίνη.

Σε μελέτες με καρκινοπαθείς, έχει προκύψει ότι ένα καθεστώς ψυχολογικού στρες, όπως αυτό που εγκαθιδρύεται από την κατάθλιψη, το χρόνιο στρες και τη μοναξιά, δύναται να ελαττώνει δείκτες της κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης, κυρίως μέσω αδρενεργικής και γλυκοκορτικοειδικής σηματοδότησης. Σε άτομα που έχουν χειρουργηθεί για κακοήθεια του μαστού βρίσκονται μειώσεις του λόγου Th1/Th2 κυτοκινών, ελάττωση της απάντησης των T-λεμφοκυττάρων μετά από διέγερση από μιτογόνο, και μείωση της κυτταροτοξικής δράση των NK κυττάρων. Επιπρόσθετα, γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού οι οποίες είχαν διαγνωστεί ως καταθλιπτικές, εμφάνιζαν μειωμένη κυτταρική ανοσολογική απόκριση. Σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, το συναίσθημα θλίψης την στιγμή του χειρουργείου συνδέθηκε με μικρότερη δραστηριότητα των NK στα TIL (tumor infiltrating lymphocytes - λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο) και μικρότερη αναλογία Th1/Th2 στην περιφερική

κυκλοφορία και στα TIL. Σε αντιδιαστολή, μεγαλύτερο συναίσθημα κοινωνικής στήριξης σχετίστηκε με μεγαλύτερη δραστηριότητα των NK κυττάρων σε περιφέρεια αλλά και TIL (Armaiz-Pena et al., 2010. Lutgendorf et al., 2010).

Τελευταία, ενδιαφέρον έχει προκαλέσει ο εντοπισμός ανασταλτικών υποδοχέων στην επιφάνεια των κυτταροτοξικών κυττάρων (cytotoxic T lymphocytes - CTL) αλλά και των κυττάρων φυσικών φονέων, υποδοχέων μέσω των οποίων φαίνεται να επιδρά το στρες στην εξέλιξη του νεοπλάσματος. Οι υποδοχείς αυτοί είναι συνδεδεμένοι με σχετικά κυτταρικά μονοπάτια τα οποία ρυθμίζουν αντικαρκινικούς μηχανισμούς ενώ η χρήση αντισωμάτων που στοχεύουν σε αυτούς τους υποδοχείς προσφέρει νέες προοπτικές στην ανοσολογική θεραπεία του καρκίνου (Powell et al., 2013). Σε μια μελέτη των Andersen και συν. (1998) που αναφέρουν οι Powell και συν. (2013), η λυτική αποτελεσματικότητα των NK κυττάρων βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένη σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού φάσης εισβολής (invasive) οι οποίες είχαν υψηλά επίπεδα στρες. Παραδόξως εντούτοις, το στρες μπορεί και να ενισχύσει τη δραστηριότητα των κυττάρων φονέων, προάγοντας τη μετανάστευση και λειτουργία τους. Η χορήγηση επινεφρίνης ή η έκθεση σε στρες φάνηκε να ενισχύει τη μετανάστευση των NK από το μυελό στο αίμα και τα περιφερικά όργανα.

Εξάλλου, το στρες μπορεί να προάγει την αναπαραγωγή ιών και το σχηματισμό όγκων που συνδέονται με ιούς όπως ο Epstein-Barr, μέσω άμβλυνσης της λυτικής δραστηριότητας και της παραγωγής κυτοκινών από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTL) και τα κύτταρα φυσικούς φονείς. Εντούτοις, το στρες έχει βρεθεί να ενισχύει την παραγωγή πρωτογενών CTL και CTL μνήμης μετά από κάποια λοίμωξη, την αντιμετώπιση των αντιγόνων και την έκλυση φλεγμονωδών και αντιϊκών κυτοκινών. Συνολικά επομένως, το αποτέλεσμα της αύξησης του αριθμού των CTL και NK λόγω στρες στη βιολογία της κακοήθειας δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί (Powell et al., 2013)

9.5 Κρίσιμες περίοδοι για τη στρεσοεπαγόμενη άβλυνση ανοσοεπιτήρησης

Καθώς, στην πορεία της νόσου, τα διάφορα νεοπλάσματα αλλάζουν ως προς τη σύσταση τους, οι αλληλεπιδράσεις τους με το ανοσοποιητικό σύστημα και τις ποικίλες ψυχολογικές παραμέτρους είναι πολυσχιδείς. Ουσιαστικά, κάθε στάδιο εξέλιξης του καρκίνου, διαμορφώνει μια διαφορετική συνθήκη «επικοινωνίας» όγκου - ξενιστή, με κάποιες περιόδους της πορείας του όγκου να παρουσιάζονται πιο ευάλωτες σε επιδράσεις του

ανοσοποιητικού και των ψυχολογικών συνθηκών. Έτσι, μια όσο το δυνατόν πιο πρόωμη διάγνωση λογικά υπόσχεται την βέλτιστη εξέλιξη για την υγεία του ασθενούς και δίνει το περιθώριο παρεμβολής περισσότερων ψυχοκοινωνικών μεταβλητών που δύνανται να τροποποιούν την ανοσία.

Οι ψυχοκοινωνικές παράμετροι μπορούν να επιδράσουν καθοριστικά στην εξέλιξη της κακοήθειας σε δύο περιπτώσεις: α) όταν χρόνιες αλλαγές στο ανοσοποιητικό συμπέσουν με το διάστημα εξέλιξης της νόσου και β) όταν κάποια οξεία αλλαγή στο ανοσοποιητικό συμπέσει με κρίσιμη φάση αλληλεπίδρασής του με το νεόπλασμα. Τέτοιες κρίσιμες περιόδους θεωρούνται η νεοαγγείωση της κακοήθους εστίας, ως πρώτη αλληλεπίδραση του κακοήθους ιστού με το ανοσοποιητικό (βλ. ενότητα 10.1), και οι αρχικές φάσεις της μεταστατικής ακολουθίας όπου τα κύτταρα του νεοπλασματος έρχονται σε επαφή με τα λευκοκύτταρα. Στους ανθρώπους, η παρέμβαση του στρες στη σχέση ανοσοποιητικού και κακοήθειας, είναι ευκολότερο να μελετηθεί παρατηρώντας τις συνέπειες παρατεταμένων διαστημάτων στρες και όχι περιπτώσεις μεμονωμένων γεγονότων. Εξάλλου είναι δύσκολο να διαπιστωθεί η επίδραση οξέων περιστατικών στρες σε ανθρώπους, αφού η φάση στην οποία βρίσκεται η νόσος, τη δεδομένη χρονική στιγμή, είναι μη ορατή (η κακοήθης έναρξη η αύξηση και η έναρξη μεταστατικών διαδικασιών είναι διαδικασίες «σιωπηρές»).

Παρόλα αυτά, τα οξέα αποτελέσματα του στρες μπορούν να ελεγχθούν σε μοντέλα με ζώα, όπου ανά πάσα στιγμή μπορούν να εξετάζονται οι σχετικές με το ανοσοποιητικό και τον όγκο βιολογικές διεργασίες. Τέτοιες μελέτες, ανέδειξαν δύο κρίσιμα χρονικά «παράθυρα» όπου το στρες μπορεί να είναι καθοριστικό για την πορεία της ασθένειας, την υποτροπή και την εκδήλωση μεταστάσεων: α) την περιεγχειρητική περίοδο όπου παρατηρείται αύξηση αγγειογένεσης (μετατόπιση της ισορροπίας προαγγειογόνων - αντιαγγειογόνων παραγόντων προς όφελος των πρώτων), αυξητικών παραγόντων και διάχυση καρκινοκυττάρων στην κυκλοφορία και β) την εγκυμοσύνη, όπου προαγγειογόνοι και αυξητικοί παράγοντες απελευθερώνονται σε αφθονία και μπορούν να αφυπνίσουν αδρανείς ή νέες μεταστάσεις, μέσω νεοαγγείωσης. Επομένως, κατά τη διάρκεια αυτών των φάσεων, οι ψυχολογικές και φυσιολογικές αποκρίσεις στο στρες μπορούν να εξασθενίσουν το ανοσοποιητικό σε μια στιγμή όπου υπάρχει πιο πρόσφορο έδαφος για την προαγωγή του καρκίνου και έτσι να διαμεσολαβήσουν επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Μια τέτοια διαπίστωση τονίζει την αναγκαιότητα ειδικών παρεμβάσεων μετεγχειρητικά και σε περίπτωση εγκυμοσύνης.

Φαίνεται λοιπόν ότι, ακόμα και αν το ανοσοποιητικό σύστημα αποτύχει να ελέγξει τον

πρωτοπαθή όγκο, εξακολουθεί να είναι καθοριστικό για την πιθανότητα μετάστασης αλλά και για την υποτροπή (Ben-Eliyahu et al., 2007). Κλινικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι τα καρκινικά κύτταρα τελούν σε κατάσταση αδράνειας για συχνά μεγάλες περιόδους μετά το χειρουργείο και την επικουρική θεραπεία και η διατήρηση της ανοσοεπιτήρησης είναι καίρια προκειμένου να μην αναπτυχθεί ο όγκος. Το ανοσοποιητικό σύστημα κατορθώνει αρκετά ικανοποιητικά να «συγκρατεί» την αύξηση του νεοπλάσματος. Θεωρητικά, η επανεμφάνιση του καρκίνου συμβαίνει και ανιχνεύεται κλινικά, όταν τα καρκινικά κύτταρα καταφέρουν να υπερνικήσουν τους βασικούς πυλώνες της ανοσολογικής λειτουργίας όπως τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα ($CD8^+$), τα κύτταρα φυσικούς φονείς και τα αντισώματα τα οποία αναστέλλουν την αύξηση του νεοπλάσματος. Τότε, ο όγκος απελευθερώνει παράγοντες που πλήττουν περαιτέρω την άμυνα του οργανισμού, π.χ. μειώνοντας τον αριθμό και την κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων που αποτελούν την πρώτη γραμμή της άμυνας ενάντια στον όγκο (Andersen, Thornton, Shapiro, Farrar, Mundy et al., 2010).

Χαρακτηριστικά, οι περισσότεροι καρκινοπαθείς μετά την χειρουργική αφαίρεση της πρώτης εστίας της κακοήθειας, φέρουν «σιωπηλές» μικρομεταστάσεις και κακοήθη κύτταρα στην αιματική τους κυκλοφορία (Ben-Eliyahu et al., 2007), δηλαδή όγκους σε νέες θέσεις οι οποίοι όμως, λόγω μικρών διαστάσεων δεν είναι δυνατόν να ανιχνευτούν με τις συμβατικές μεθόδους σταδιοποίησης του καρκίνου (“micrometastasis”, n.d.). Εντούτοις, η υποτροπή δεν παρατηρείται παρά σε ένα μικρό ποσοστό, επιβεβαιώνοντας ότι αυτή η ελάχιστη υπολειμματική νόσος μπορεί να υπερνικάται μέσω ανοσολογικής δραστηριότητας. Μάλιστα, η απόκριση πολλαπλασιασμού και η κυτταροτοξικότητα των λεμφοκυττάρων κατά την περιεγχειρητική περίοδο, αποτελούν καλύτερους προγνωστικούς δείκτες από το στάδιο της κακοήθειας, για να υπολογιστεί η μακροχρόνια, χωρίς μετάσταση επιβίωση (Ben-Eliyahu et al., 2007). Εύλογα, εφόσον η εξασθένιση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να ευνοήσει την υποτροπή και τη μετάσταση, περίοδοι πιο ευαίσθητες στις επιδράσεις του στρες όπως η εγκυμοσύνη, η περιεγχειρητική περίοδος και η φάση μετά την επικουρική αγωγή χρήζουν περισσότερο κάποιας ψυχοκοινωνικής παρέμβασης (Andersen et al., 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο: ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

10.1 Η φλεγμονή ως προωθητικός παράγοντας για την εξέλιξη του νεοπλάσματος

Πρώτος ο Rudolph Virchow, το 19ο αιώνα εντόπισε λευκοκύτταρα μέσα στη μάζα του

όγκου, ως πρώτη ένδειξη της σχέσης φλεγμονής- καρκίνου (Grivennikov, Greten, & Karin, 2010). Ο ίδιος παρατήρησε ότι οι όγκοι προκύπτουν σε περιοχές χρόνιας φλεγμονής. Όλο και περισσότερες έρευνες στο αντικείμενο της ψυχονευροανοσολογίας, εδώ και περίπου δεκαπέντε χρόνια, προσπαθούν να προσδιορίσουν την σημασία ψυχοκοινωνικών παραγόντων σε διαδικασίες σχετικές με τη φυσιολογία του νεοπλάσματος. Τέτοιες έρευνες καταδεικνύουν τη σύνδεση του χρόνιου στρες με βιολογικά φαινόμενα όπως η αύξηση της συμπαθητικής σηματοδότησης, την απορύθμιση του HPA, τη μείωση της κυτταρικής ανοσίας και τη φλεγμονή (Antoni, 2013). Σε αυτές τις μελέτες κεντρική θέση καταλαμβάνει η στρεσοεπαγόμενη τροποποίηση της ανοσιακής απάντησης και κυρίως η φλεγμονή, ως κατάσταση του οργανισμού η οποία αλληλεπιδρά δυναμικά με τον όγκο.

Σε γενικές γραμμές, η φλεγμονή φαίνεται να ευνοεί την αύξηση και προαγωγή του όγκου ενώ ο και ο ίδιος ό όγκος παράγει φλεγμονώδεις παράγοντες κατά τρόπον ώστε να ανατροφοδοτεί κατά κάποιο τρόπο την ανάπτυξή του. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν ότι οι νευροενδοκρινικές, συμπαθητικές και ανοσολογικές αποκρίσεις στο ψυχοκοινωνικό στρες μπορούν να επηρεάσουν τον καρκίνο και τη μετάσταση εν μέρει μέσω επίδρασης σε φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές (Powell et al., 2013). Τα τελευταία χρόνια η βιοσυμπεριφορική ογκολογία στρέφει το ενδιαφέρον στους μηχανισμούς με τους οποίους το στρες προωθεί τη φλεγμονή και τα βήματα μετάστασης επιδρώντας στον ίδιο το όγκο αλλά και το μικροπεριβάλλον του. Ακολουθώς, επιχειρείται να προσεγγιστεί ο ρόλος που διαδραματίζει η φλεγμονή στον καρκίνο αλλά και το πώς το στρες εμπλέκεται στη βιολογία του καρκίνου μέσω τροποποίησης των ανοσολογικών και φλεγμονωδών απαντήσεων του οργανισμού. Παρατίθενται ορισμένες διαπιστώσεις που εδραιώνουν την άποψη για τη στενή σχέση φλεγμονής καρκίνου και στρες:

1) *Η φλεγμονή σχετίζεται με προκαρκινικές διεργασίες:* Τα τελευταία δεκαπέντε περίπου χρόνια έχει γίνει αποδεκτή η πρόταση πως η φλεγμονή συνδέεται στενά με την ογκογένεση και πως ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον είναι καθοριστικό για τα νεοπλάσματα. Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με κάποια μορφή χρόνιας φλεγμονής. Έχει υπολογιστεί πως, πάνω από το 20% των νεοπλασμάτων σχετίζονται με χρόνιες μολύνσεις, το 30% με το κάπνισμα και τους εισπνεόμενους ρύπους και το 35% με διαιτητικούς παράγοντες. Φλεγμονή από διάφορες βακτηριακές και ιϊκές μολύνσεις αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου ενώ το κάπνισμα φαίνεται πως συνεισφέρει στην προαγωγή του καρκίνου και έμμεσα, μέσω της ικανότητάς του να προκαλεί χρόνια φλεγμονή. Επιπλέον, η προχωρημένη ηλικία και η κυτταρική γήρανση ευνοούν την ογκογένεση καθώς

ενεργούν ως προφλεγμονώδεις μηχανισμοί. Πολλές φορές, η φλεγμονή μπορεί να παρεμποδίζει τα οφέλη της καρκινοθεραπείας και να επηρεάζει την άμυνα έναντι του όγκου, ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανοσοθεραπεία (Grivennikov et al., 2010).

Χαρακτηριστικά, αφού εμφανιστούν τα εξαλλαγμένα κύτταρα, εκκινείται μια φλεγμονώδης απόκριση η οποία προηγείται της ανάπτυξης του όγκου και είναι τμήμα της άμυνας του ξενιστή οργανισμού. Ο οργανισμός δηλαδή αρχικά επιτίθεται στον όγκο. Εντούτοις, τα ογκογόνα ξεπερνούν την άμυνα αυτή και εγκαθιδρύουν μια χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή. Ένας άλλος τύπος χρόνιας φλεγμονής που προηγείται της ανάπτυξης όγκου μπορεί να έχει προκύψει στον οργανισμό, λόγω απορύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και αυτοάνοσων αντιδράσεων του οργανισμού (Grivennikov et al., 2010).

2) *Ο όγκος προάγει ένα φλεγμονώδες περιβάλλον*: Η ανάπτυξη του καρκινώματος, φαίνεται πως ακολουθείται από μια κατάσταση φλεγμονής, τελείως διαφορετικής φύσης από αυτή που προκαλείται με την πρώτη εμφάνιση των κακοηθών κυττάρων. Η πλειονότητα των συμπαγών όγκων επάγει μια εσωτερική (προερχόμενη από τον όγκο) φλεγμονώδη απόκριση η οποία σταδιακά διαμορφώνει ένα προκαρκινικό μικροπεριβάλλον. Ογκογονίδια στα εξαλλαγμένα κύτταρα, όπως τα *RAS* και *MYC*, επάγουν την μεταγραφή παραγόντων που οδηγούν σε αναδιαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος με επιστράτευση λεμφοκυττάρων και λευκοκυττάρων, έκφραση κυτοκινών και χημοκινών και αλλαγή της ισορροπίας αγγειογόνων και ανασταλτικών της αγγειογένεσης μορίων. Όταν ο όγκος αρχίσει πλέον να απαιτεί παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνο για την ανάπτυξή του, προκαλείται θάνατος κάποιων κυττάρων στον πυρήνα της κακοήθειας και απελευθέρωση προφλεγμονωδών παραγόντων όπως η ιντερλευκίνη-1 και η HMGB1 (high mobility group box 1). Η φλεγμονή που δημιουργείται ευνοεί την νεοαγγειογένεση ενώ τα ανοσοκύτταρα που συγκεντρώνονται στην περιοχή τροφοδοτούν τα καρκινικά κύτταρα με επιπλέον παράγοντες αύξησης (Grivennikov et al., 2010).

Συνεπώς, η φλεγμονή είναι μια κατάσταση κοινή στους επιθηλιακούς όγκους η οποία φαίνεται ότι μπορεί να λειτουργήσει τόσο σαν εκκινητής, όσο και σαν προωθητικός παράγων για την εξέλιξή τους. Είναι αξιοσημείωτο, ότι όχι μόνο ο ίδιος ο όγκος αλλά και το μικροπεριβάλλον του παράγουν σημαντικά επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών, ιδίως της κυτοκίνης IL-6. Επιπλέον, οι θεραπείες που εφαρμόζονται στον καρκίνο μπορούν να προκαλέσουν και αυτές φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Προκλινικές μελέτες αποκάλυψαν ότι η παρουσία και μόνο του όγκου μπορεί να επιφέρει αύξηση των συγκεντρώσεων των κεντρικών και περιφερικών προφλεγμονωδών κυτοκινών (Lutgendorf & Sood, 2011).

3) *Το μικροπεριβάλλον του όγκου φλεγμαίνει*: Το μικροπεριβάλλον του όγκου και οι αλληλεπιδράσεις του όγκου με τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την εξέλιξη της κακοήθειας. Η κυτταρική σύνθεσή του μικροπεριβάλλοντος αποτελεί παράγοντα μείζονος σημασίας σε κάθε στάδιο της εξέλιξης αυτής. Μεταξύ των κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος περιλαμβάνονται κύτταρα σχετικά με τον όγκο, αλλά και φυσιολογικά ανοσοκύτταρα που επάγουν την αύξηση και προαγωγή του νεοπλάσματος. Στον πυρήνα της πρώτης εστίας αλλά και στο διηθητικό ή μεταστατικό μικροπεριβάλλον συναντάμε κύτταρα φυσικούς φονείς, κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και φλεγμονώδη μακροφάγα (Powell et al., 2013). Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, τα CTL (CD8⁺) και τα NK κύτταρα όταν ενεργοποιηθούν εκκρίνουν ένζυμα (κυρίως πρωτεάσες) και περφορίνες σε κυστίδια τα οποία προκαλούν κυτταρική απόπτωση (Smyth et al., 2005) αλλά και ιντερφερόνη-γ που σταματά άμεσα την αύξηση του όγκου. Φαίνεται έτσι, ότι τα ανοσοκύτταρα που διηθούν τον όγκο μπορούν σε κάποιο βαθμό να μπλοκάρουν την αύξηση και εξέλιξή του (Powell et al., 2013).

Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι ο όγκος διαβιεί μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων που υποβοηθούν την εξέλιξή του. Βασικό συστατικό της φλεγμονής στην περιοχή του όγκου αποτελούν τα συνδεδεμένα με τον όγκο μακροφάγα (tumor-associated macrophages, TAMs) τα οποία προσελκύονται στο σημείο αρχικά ως περιφερικά μονοκύτταρα υπό την επίδραση χυμοτακτικών μορίων που εκλύει ο όγκος. Τα μονοκύτταρα αυτά διαφοροποιούνται σε μακροφάγα που διηθούν τον όγκο. Στο πλαίσιο του προφλεγμονώδους νεοπλασματικού περιβάλλοντος τα μακροφάγα αλλάζουν από το φαγοκυτταρικό τους φαινότυπο σε έναν φαινότυπο που παράγει μόρια που προάγουν τον όγκο, φλεγμονώδεις κυτοκίνες αλλά και κάποια ανοσοκατασταλτικά μόρια όπως είναι η IL-10 και ο TGFβ. Συνεπώς, τα TAM δεν καταπολεμούν την κακοήθεια, αντιθέτως μειορρυθμίζουν την προσαρμοστική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού και επενεργούν καταλυτικά στην αύξηση και προαγωγή του όγκου διεγείροντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την διείσδυση και τη μετάσταση, τον εκφυλισμό και την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την νεοαγγείωση. Μάλιστα, ο βαθμός διήθησης από TAM, συνδέεται με μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης (Costanzo et al., 2011). Με λίγα λόγια όσο μεγαλύτερη είναι η φλεγμονή στον όγκο, τόσο δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση.

4) *Η φλεγμονή ευνοεί την εξέλιξη του όγκου μέσω ανοσοκαταστολής και ειδικών διαμεσολαβητών*: Πιο πάνω έγινε αναφορά στην ανοσοκατασταλτική δράση των μυελικών κυττάρων MDSCs που επιστρατεύονται από τον όγκο. Έχει βρεθεί ότι, υπό την επίδραση στρες επίσης, ο μυελός των οστών παράγει MDSCs. Τα MDSCs γενικά μπορεί να βρίσκονται

σε φυσιολογικούς, φλεγμαίνοντες και κακοήθεις ιστούς και όπως επισημάνθηκε ανταγωνίζονται τους αντικαρκινικούς μηχανισμούς των CTL και NK στην περιοχή του όγκου.

Πέρα από την καταστολή της ανοσοαπόκρισης στον όγκο, τα φλεγμονώδη κύτταρα στο μικροπεριβάλλον, όπως τα TAM και τα MDSCs, είναι σε θέση να προωθήσουν και κάθε βήμα της μεταστατικής ακολουθίας εκκρίνοντας διαμεσολαβητές όπως κυτοκίνες και δραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου (ROS). Οι ROS μπορούν να διεγείρουν ογκογόνους παράγοντες στα γειτονικά καρκινικά κύτταρα. Μάλιστα, MDSCs από ποντίκια που είχαν τεθεί σε SDR (repeated social defeat) είχαν μεγαλύτερη παραγωγή ROS από αυτά της ομάδας ελέγχου. ROS παράγουν και οι ίδιοι οι όγκοι προωθώντας αυτοκρινώς την αγγειογένεση και την αύξησή τους (Powell et al., 2013). Τα κύτταρα του καρκινώματος *in vitro* παράγουν σε έντονους ρυθμούς ROS, δράση που σε ένα ποσοστό διαμεσολαβείται από αυξητικούς παράγοντες. Οι ROS ρυθμίζουν τα επίπεδα των εκκρινόμενων αυξητικών παραγόντων αγγειογένεσης αλλά και τη διηθητικότητα των καρκινικών κυττάρων μέσω αύξησης της έκφρασης και δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών (Ma, 2010). Επομένως, θα μπορούσε να θεωρηθεί πως η παρατεταμένη διέγερση του συμπαθητικού λόγω στρες είναι σε θέση να προκαλέσει φλεγμονή η οποία ευνοεί διεργασίες εξέλιξης της κακοήθειας μέσω ελευθέρων ριζών και παραγωγής κυτοκινών.

5) *Το χρόνιο στρες ευνοεί την εξέλιξη του όγκου μέσω επαγωγής χρόνιας φλεγμονής στο σώμα:* Οι στρεσοεπαγόμενες αλλοιώσεις στο ανοσοποιητικό, σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, με μια πιθανή συμμετοχή γενετικού συντελεστή, θεωρείται ότι συντηρούν και ενισχύουν τη φλεγμονή που εμπλέκεται καταλυτικά στη βιολογία των νεοπλασιών. Αυξημένα επίπεδα παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών μετά από έκθεση σε στρες συνδέθηκαν με αύξηση και προαγωγή των όγκων, ενώ οι συγκεντρώσεις IL-6 στην κυκλοφορία αναδείχθηκαν ως προγνωστικός παράγον για την επιβίωση και μετάσταση στον καρκίνο του ανθρώπου. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο εκκινητή της μεταγραφής της IL-6 στον καρκίνο του μαστού, μπορεί να καταστήσει τα άτομα φορείς περισσότερο ευάλωτα στη φλεγμονή που ευνοείται λόγω της β₂-αδρενεργικής διέγερσης, δηλαδή πως τα άτομα αυτά αναπτύσσουν ευκολότερα φλεγμονή με έκθεση σε χρόνιο στρες. Λαμβάνοντας υπόψη τη δραστική παρεμβολή της φλεγμονής στον καρκίνο, τα δεδομένα αυτά προσανατολίζουν τη θεραπεία στην κατεύθυνση παρεμπόδισης των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Δεν είναι τυχαίο το ότι η χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει ήδη αρχίσει να εφαρμόζεται ως αναπόσπαστο τμήμα της καρκινοθεραπείας (Powell et al., 2013).

6) *Η φλεγμονή της καρκινικής μάζας χρονίζει:* Με μια ευρύτερη παρατήρηση, η

φλεγμονή ως αποτέλεσμα της κακοήθειας και των θεραπειών δύναται να συνεισφέρει σε μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση στο σώμα. Για να επιτευχθεί μια ρύθμιση αυτής της φλεγμονής είναι πιθανό να διεγείρεται αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης από τα επινεφρίδια με συνέπεια απορύθμιση του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα του στρες, μικρότερη ημερήσια διακύμανση κορτιζόλης και μεγαλύτερη έκλυση βραδινής κορτιζόλης. Οι φυσιολογικές αυτές αλλαγές οδηγούν σε ανάπτυξη αντοχής των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων των φλεγμονωδών κυττάρων ώστε η φλεγμονή να μην περιορίζεται και να χρονίζει (Lutgendorf & Sood, 2011). Δεν είναι σαφές ακόμα σε τι βαθμό η απορύθμιση του HPA απορρέει από την ανάπτυξη αντοχής των λευκοκυττάρων στα γλυκοκορτικοειδή ή δευτεροπαθώς από τα φλεγμονώδη προϊόντα του όγκου ή και τα δύο (Antoni, 2013).

7) *Η φλεγμονή σχετίζεται με τα συνοδά συναισθηματικά και συμπεριφορικά συμπτώματα στους καρκινοπαθείς:* Γενικά τα ζώα ή οι άνθρωποι με καρκίνο παρουσιάζουν απορύθμιση του άξονα HPA η οποία μπορεί να επιδεινωθεί από το στρες και το αρνητικό συναίσθημα (προϋπάρχον ή σχετικό με τη διάγνωση) με ανάλογες συνέπειες στη φλεγμονή, δυσμενέστερη πρόγνωση για τη νόσο αλλά και τα διάφορα χαρακτηριστικά συνοδά συμπτώματα καχεξίας. Οι αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, διεγείρουν προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου δημιουργώντας ένα δυσάρεστο συμπεριφορικό και συναισθηματικό σύνδρομο, που ελαττώνει ουσιαστικά την ποιότητα ζωής και κινεί ένα μηχανισμό ανατροφοδότησης στη νόσο (Costanzo et al., 2011). Ουσιαστικά, οι περιφερικά παραγόμενοι αλλά και οι εγγενείς ανοσολογικοί διαμεσολαβητές διεγείρουν τα νεύρα αυτά να παράγουν τοπικές κυτοκίνες που αλλάζουν τη νευρωνική λειτουργία και προκαλούν συμπεριφορές ασθένειας (Mc Donald et al., 2013). Οι καρκινοπαθείς ταλαιπωρούνται από συμπτώματα όπως κούραση, δυσκολία συγκέντρωσης, διαταραχές ύπνου, ιδιαίτερη ευαισθησία στον πόνο, μειωμένη δραστηριότητα, ανορεξία, καταθλιπτική διάθεση (Costanzo et al., 2010). Η φλεγμονή και η απορύθμιση του άξονα HPA φαίνεται να υπόκειται αυτού του συνδρόμου, βάσει μελετών όπως αυτές που δείχνουν ότι :

- γυναίκες με καρκίνο του μαστού που αισθάνονται εξάντληση εμφανίζουν υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής όπως ο ανταγωνιστής υποδοχέα IL-1 και ο υποδοχέας TNFR II, μικρότερες ημερήσιες διακυμάνσεις κορτιζόλης, μειωμένες αποκρίσεις κορτιζόλης και ενισχυμένη φλεγμονώδη απόκριση παρουσία στρεσογόνου παράγοντα

- οι καρκινοπαθείς με κατάθλιψη έχουν υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ο γενετικός παράγοντας φαίνεται να υπεισέρχεται και

να διαμορφώνει διατομικές διαφορές στην φλεγμονώδη απαντητικότητα και το σύνδρομο καχεξίας. Ειδικοί πολυμορφισμοί γονιδίων προφλεγμονωδών κυτοκινών (όπως η IL-6) έχει βρεθεί ότι μπορεί να ευθύνονται για την επιμένουσα κόπωση που καταβάλλει κάποιους καρκινοπαθείς (Costanzo et al., 2011). Συνεπώς, οι φλεγμονή που προέρχεται από τον όγκο, το μικροπεριβάλλον του, ή τη θεραπεία, σε συνδυασμό με ορισμένα γονίδια προδιάθεσης μπορεί να υποστηρίξουν την εδραίωση φλεγμονής στο σώμα των καρκινοπαθών.

Ως συνέπεια της στενής εξάρτησης φλεγμονής - όγκου υποστηρίζεται μια συνεχής ροή παραγόντων που «θρέφουν» το καρκίνωμα, παραγόντων που προέρχονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα, τον ίδιο τον όγκο και τα στρωματικά κύτταρα στα οποία η φλεγμονή επεμβαίνει δραστικά. Ο παράγοντας της νευροενδοκρινικής σηματοδότησης παρεμβαίνει καταλυτικά στην νεοπλασματική εστία αλλά και στην περιφέρεια και, εκτός από την άμεση επίδραση του στα καρκινικά και στρωματικά κύτταρα, προάγει την καρκινική διεργασία και έμμεσα, ενισχύοντας τη φλεγμονή.

10.2 Μηχανισμοί παρέμβασης στρεσοεπαγόμενης φλεγμονής στη βιολογία του όγκου: πειράματα

Μελέτες στρες σε ζώα επιτρέπουν τη διαλεύκανση των οδών διαμέσου των οποίων οι στρεσοεπαγόμενες μεταβολές στην κατάσταση του ανοσοποιητικού και οι φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να επενεργήσουν στην προαγωγή νεοπλάσματος. Όπως αναφέρεται στην ανασκόπηση των Powell et al. (2013), σε σχετικά πειραματικά μοντέλα, η αποτελεσματικότητα ανοσοκυττάρων που ρυθμίζουν την αύξηση και προαγωγή του όγκου εμφάνισε σημαντική ύφεση μετά από παρουσία ποικίλων στρεσογόνων συνθηκών. Τα ποντίκια που ήταν απομονωμένα εμφάνισαν μειωμένη δραστηριότητα μακροφάγων και αυξημένη ανάπτυξη της κακοήθειας. Εξάλλου, σε μια μελέτη των Sloan και συν. (2010) η φαρμακολογική β₂-αδρενεργική διέγερση στα ογκοκύτταρα και τα μακροφάγα ευνόησε τη μετάσταση στον πνεύμονα, σε φορείς πρωτοπαθούς καρκινικής εστίας του μαστού. Συγκεκριμένα, η αδρενεργική επίδραση αύξησε τη διήθηση του όγκου από διαφοροποιημένα μακροφάγα στο μικροπεριβάλλον της πρώτης εστίας, διήθηση η οποία είναι γνωστό ότι συνδέεται με κακή πρόγνωση. Στο επίπεδο του όγκου αυτού καθεαυτού, δεν υπήρξε αποτέλεσμα στο μέγεθος, όμως ο ρυθμός της μετάστασης σε απομακρυσμένους ιστούς αυξήθηκε. Οι μεταστάσεις αλλά και η διήθηση από μακροφάγα παρεμποδίστηκαν με χορήγηση β-αγωνιστή πριν την έκθεση στη συνθήκη στρες. Στο εν λόγω πείραμα, ο παράγων

κλειδί για τη μετάσταση είναι τα διηθούντα μακροφάγα, καθώς η καταστολή τους ακύρωσε το αποτέλεσμα του στρες στον όγκο. Με λίγα λόγια, η μετάσταση προέκυψε ως αποτέλεσμα β-ενεργοποίησης των TAM τα οποία εκκρίνουν τους παράγοντες που την υποβοηθούν.

Άλλα πειράματα SDR σε ποντίκια κατέδειξαν ότι το στρες δύναται να αυξήσει τη διήθηση του καρκινικού πνευμονικού ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα όπως ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1β αλλά και την παραγωγή χυμοτακτικών παραγόντων, η οποία προάγει περαιτέρω τη φλεγμονή. Επιπρόσθετα, η έκθεση σε SDR έκανε τη μόνιμη μικρογλοία [μακροφάγα του εγκεφάλου τα οποία απομακρύνουν τα μη λειτουργικά κύτταρα του νευρικού συστήματος, «κύτταρα νευρικού συστήματος», n.d.) να αποκρίνεται εντονότερα και ενίσχυσε τη διήθηση από παραγόμενα από το μυελό primed κύτταρα. Η ενεργοποίηση των μόνιμων και των διηθητικών μυελικών κυττάρων συνδυάστηκε με αύξηση στην έκφραση γονιδίων φλεγμονωδών κυτοκινών, χημοκινών και παρατεταμένη αγχώδη συμπεριφορά (μέσω παλίνδρομης επίδρασης των φλεγμονωδών παραγόντων στο κεντρικό νευρικό σύστημα) (Powell et al., 2013).

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, πέρα από αυτή την αναδιαμόρφωση μη ανοσολογικών ιστών, η έκθεση σε ψυχοκοινωνικό στρες επιφέρει αλλαγές και στα όργανα του ανοσοποιητικού, όπως είναι ο σπλήνας, ο μυελός και το αίμα, όργανα στα οποία παρατηρείται αύξηση του κυτταρικού πληθυσμού. Η αύξηση στο μέγεθος του σπλήνα οφείλεται κυρίως στην αυξημένη διήθηση από παραγόμενα από το μυελό μυελικά κύτταρα. Γενικά, εκτός από τον αριθμό το στρες επηρεάζει την αποτελεσματικότητα μυελικών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό, όπως είναι τα διαφοροποιημένα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα ανώριμα μυελικά κύτταρα. Το σημαντικό εύρημα είναι ότι το στρες σε ποντίκια που υπέστησαν (SDR) επάγει την παραγωγή προετοιμασμένων ανώριμων μυελικών κυττάρων στο μυελό τα οποία εν συνεχεία μεταναστεύουν σε κεντρικούς και περιφερικούς ιστούς. Τα κύτταρα αυτά, όντας ανθεκτικά στα αποπτωτικά αποτελέσματα των GC, εκφράζουν σημαντικές ποσότητες προφλεγμονωδών κυτοκινών όταν εκτίθενται σε μικροβιακά, αλλεργιογόνα και φλεγμονώδη ερεθίσματα *in vitro* και *in vivo*. Η ικανότητα αυτών των κυττάρων να μεταναστεύουν στην περιοχή μόλυνσης και φλεγμονής έχει ελεγχθεί, όμως ακόμα δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως ο ρόλος τους και το πώς ρυθμίζουν το μικροπεριβάλλον του όγκου.

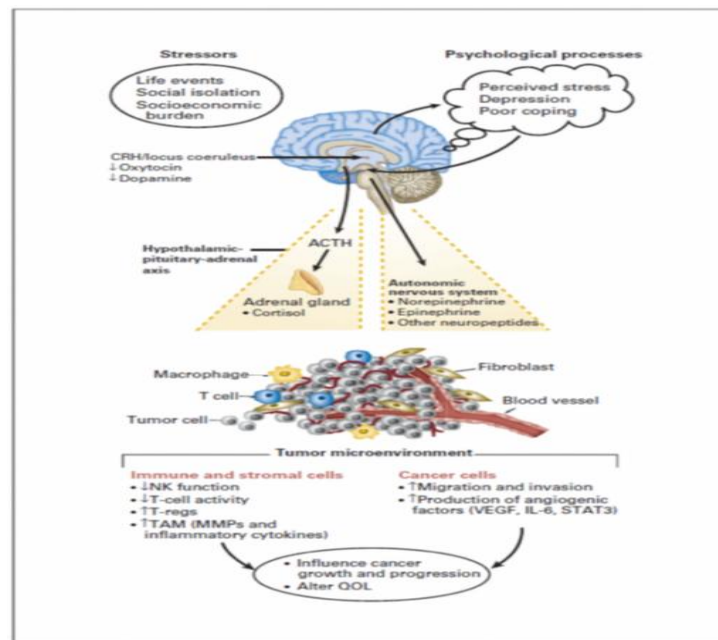
Καθώς τα φλεγμονώδη αυτά κύτταρα επιστρατεύονται από το μυελό, υπό την επίδραση του στρες και φτάνουν στην περιοχή της κακοήθειας, τροποποιούν δραστικά τις διαδικασίες της αύξησης και της μετάστασης μέσω των παραγόντων που παράγουν. Έτσι,

φλεγμονώδη κύτταρα όπως μακροφάγα και ουδετερόφιλα είναι παρόντα σε διηθητικούς και μεταστατικούς καρκίνους. Τα κύτταρα αυτά παράγουν προαγγειογόνους παράγοντες, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και ένζυμα που διασπών τη θεμέλια ουσία όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες. Η παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνάσων από τα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος ενισχύεται μετά την παρουσία στρεσογόνων συνθηκών, και τα φλεγμονώδη κύτταρα αποτελούν τμήμα της εγγύς και απομακρυσμένης εξάπλωσης της κακοήθειας. Σε *in vitro* μελέτες, αυξημένα επίπεδα MMPs συνδέθηκαν με αυξημένες συγκεντρώσεις IL-6 που παράγονται από τα ανοσοκύτταρα του μικροπεριβάλλοντος. Η IL-6 παράγεται τόσο από τα κύτταρα του όγκου, όσο και από τα διηθητικά του όγκου μακροφάγα. Οι ανεβασμένες συγκεντρώσεις της αποτελούν ένα δείκτη ανοσολογικής απορύθμισης και μεταστατικού δυναμικού. Τα primed λόγω της έκθεσης σε στρες μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα ποντικών που υπέστησαν SDR παράγουν περισσότερη IL-6 σε βασικό επίπεδο (baseline) και μετά από διέγερση των υποδοχέων Toll από ειδικά αντιγόνα (αυξημένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις) (Powell et al., 2013).

Συνεπώς, το στρες προωθεί ανοσολογικές αλλοιώσεις οι οποίες επηρεάζουν την νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρκίνο. Όπως παρουσιάστηκε σε προηγούμενη ενότητα, το στρες μέσω SDR στα ποντίκια, προκαλεί β-αδρενεργική ενεργοποίηση και κινητοποιεί την παραγωγή, έξοδο και μετανάστευση από το μυελό ανώριμων μυελικών ανοσοκυττάρων τα οποία είναι ανθεκτικά στη γλυκοκορτικοειδική ρύθμιση και απόπτωση. Τα κύτταρα αυτά παράγουν αυξημένες ποσότητες φλεγμονωδών κυτοκινών σε βασικό επίπεδο (χρόνια φλεγμονή) και σε φάση ανοσοδιέγερσης. Επίσης, ταξιδεύουν με μεγαλύτερη συχνότητα, σε μια primed (προετοιμασμένη) κατάσταση και φτάνουν με μεγαλύτερη ευκολία σε απομακρυσμένους ιστούς. Έτσι φτάνουν α) στον σπλήνα, όπου σχηματίζουν αποθήκες για μελλοντική ανάπτυξη, β) σε φλεγμαίνοντες μολυσμένους και κακοήθεις ιστούς όπου ενισχύουν περαιτέρω το φλεγμονώδες περιβάλλον και γ) στο κεντρικό νευρικό σύστημα όπου δίνουν γένεση σε συμπεριφορικές αποκρίσεις άγχους, τροφοδοτώντας τον φαύλο κύκλο επικοινωνίας νευροενδοκρινικού και ανοσοποιητικού (Powell et al., 2013).

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες όπως το στρες, το αίσθημα κοινωνικής απομόνωσης ή η κατάθλιψη που προκύπτουν πρωτογενώς από την κακοήθεια ή και από την συγκλονιστική διάγνωσή της στους ανθρώπους λειτουργούν προσαυξητικά περαιτέρω στη φλεγμονή και την αλληλεπίδρασή της με το νεόπλασμα, όπως αναλύθηκε παραπάνω. Περιβαλλοντικά ερεθίσματα που αξιολογούνται ως απειλητικά από ανώτερες φλοιϊκές περιοχές του εγκεφάλου, δημιουργούν στρες. Το στρες αυτό παρεμβαίνει σε μονοπάτια που ρυθμίζουν τη

φλεγμονή και τον έλεγχο της (απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, αποδυνάμωση φλεγμονώδους ελέγχου από γλυκοκορτικοειδή) και στην επικοινωνία του όγκου με το μικροπεριβάλλον του (Σχημ.4). Καθώς το στρες επιδεινώνει τη φλεγμονή η οποία προάγει το νεόπλασμα και το οποίο αναπαράγει φλεγμονή με έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών μπορούμε να διαμορφώσουμε μια συνολική εικόνα της πολύπλοκης διαδραστικής σχέσης μεταξύ νευροενδοκρινικού, ανοσοποιητικού συστήματος, φλεγμονής και κακοήθειας.



Σχημ. 4: Μια καθολική παρουσίαση του τρόπου με τον οποίο οι ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες μπορούν να ευνοήσουν την εξέλιξη της κακοήθειας. Το προσλαμβανόμενο ως στρεσογόνο γεγονός ή συνθήκη μεταφράζεται μετά από επεξεργασία στις ανώτερες φλοιϊκές περιοχές σε διέγερση των βιολογικών συστημάτων απόκρισης στο στρες με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ορμονών στρες οι οποίες μεταφέρονται στον όγκο και στο μικροπεριβάλλον του. Εκεί επιδρούν στα κύτταρα του όγκου και του στρώματος αλλά και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού ρυθμίζοντας την άμυνα απέναντι στον όγκο αλλά και λειτουργίες σχετικές με την αύξηση και τη μεταστατική ακολουθία (Lutgendorf & Sood, 2011).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο: ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΡΟΛΟ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι μελέτες που διερευνούν τα αποτελέσματα των βιοσυμπεριφορικών διαδικασιών επιδράσεων στον καρκίνο έχουν επικεντρωθεί σε δύο κατευθύνσεις: Α) τις φαρμακολογικές προσεγγίσεις και τις Β) ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

11.1 Φαρμακολογικές προσεγγίσεις

Έναυσμα για τη μελέτη της επίδρασης της β-αδρενεργικής σηματοδότησης στην βιολογία του όγκου, δεν αποτέλεσαν παρά κάποιες επιδημιολογικές παρατηρήσεις. Σε κάποιες περιπτώσεις, έντονες στρεσογόνες συνθήκες συνδέθηκαν με την επιτάχυνση της εξέλιξης περιστατικών κακοήθειας ενώ σε άλλες η χρήση β-αναστολέων (b-blockers) συνδέθηκε με επιβράδυνση στην ανάπτυξη συμπαγών όγκων. Τα β-αδρενεργικά φάρμακα εξετάζονται σήμερα ως επικουρική θεραπεία στην κλινική ογκολογία (Cole & Sood, 2012), βάσει διαφόρων δεδομένων από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, όπως τα παρακάτω:

- Σε ζώα οι b-blockers μπορούν να ελαττώσουν τα αρνητικά αποτελέσματα του στρες αμβλύνοντας την καταστολή της δραστηριότητας των κυττάρων φυσικών φονέων που αυτό επιφέρει αλλά και αναστέλλοντας την αύξηση του όγκου (Costanzo et al., 2011)
- Σε μοντέλα καρκίνου στήθους, προστάτη, μελάνωματος και λευχαιμίας τα οποία εφαρμόστηκαν σε ποντικούς, εντοπίστηκε αναστολή της στρεσοεπαγόμενης προαγωγής και μετάστασης του νεοπλάσματος (Cole & Sood, 2012).
- Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα για γυναίκες με καρκίνο του μαστού στις οποίες χορηγούνταν b-blockers (Armaiz-Pena et al., 2013).
- Σύμφωνα με μια σχετική μελέτη των Armaiz-Pena και συν. (2013), η θνησιμότητα ελαττώθηκε κατά περίπου 17% σε όλους τους κύριους τύπους καρκίνου, εάν οι ασθενείς λάμβαναν β-ανταγωνιστές.

Πιο περιορισμένος αριθμός επιδημιολογικών και πειραματικών μελετών εμπλέκει τη β-αδρενεργική διέγερση με την εμφάνιση του καρκίνου και εγείρει ερωτήματα σχετικά με την προστατευτική δράση των β-ανταγωνιστών:

- Μελέτες σε κυτταρικές σειρές ποντικών και ανθρώπων έδειξαν ότι η παρατεταμένη β-αδρενεργική διέγερση μέσω υποβολής σε χρόνιο στρες συνδεόταν με συσσώρευση βλάβης του DNA, η οποία ως γνωστόν συνδέεται με τις διαδικασίες εξαλλαγής και καρκινογένεσης (Armaiz-Pena et al., 2013).
- Επιδημιολογικά δεδομένα σε ανθρώπους δείχνουν ότι οι β-αναστολείς μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη στους άνδρες (Costanzo et al., 2011. Armaiz-Pena et al., 2013). Άλλες κλινικές μελέτες έχουν δώσει ουδέτερα ως προς τον κίνδυνο αποτελέσματα (Lutgendorf et al., 2010).

Εκτός από τους β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, φάρμακα άλλων κατηγοριών έχουν

χρησιμοποιηθεί προκειμένου να καταπολεμηθούν οι τροποποιήσεις που το στρες επάγει σε διεργασίες που εμπλέκονται στον καρκίνο:

- Αντιφλεγμονώδη φάρμακα δοκιμάζονται ως επικουρικά σε συμβατικές φαρμακοθεραπείες. Σε ένα μοντέλο συγγενούς όγκου σε ζώα, έχει χορηγηθεί επιτυχώς ένας συνδυασμός αναστολέων κατεχολαμινών και προσταγλανδινών (Costanzo et al., 2011).

- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται να λειτουργούν σε μερικούς τύπους καρκίνου εμφανίζοντας μια αντιφλεγμονώδη δράση (Armaiz-Pena et al., 2013). Συγκεκριμένα τα SSRIs (selective serotonin receptor inhibitors) χρησιμοποιούνται προκειμένου να καταπολεμηθούν τα συμπτώματα της νόσου στην ποιότητα ζωής και υπάρχουν ήδη ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματικά. Παρόλα αυτά ο ρόλος τους στην αύξηση του όγκου παρουσιάζεται ως ασαφής, καθώς εξαρτάται από τον πληθυσμό που χορηγούνται και από το συγκεκριμένο αντικαταθλιπτικό (Costanzo et al., 2011).

- Παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν τη δράση πρωτεϊνών που αποτελούν κλειδιά στην αδρενεργική μετάδοση σήματος έχουν αρχίσει να χορηγούνται, με σκοπό να παρεμποδίζουν τα αρνητικά αποτελέσματα του στρες στην νεοπλασματική εξέλιξη και να δώσουν νέες διεξόδους προς μια όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματική χημειο- και ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Οι παράγοντες STAT-3 και VEGF αποτελούν στόχους των φαρμάκων αυτών στο μικροπεριβάλλον (Lutgendorf et al., 2010). Επιπλέον, ως μόρια που ενεργοποιούνται από τη συμπαθητική διέγερση, στοχοποιούνται τα IL-6 και FAK. Μάλιστα για τα VEGF και FAK έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί φάρμακα είτε εγκεκριμένα είτε στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών (Armaiz-Pena et al., 2013).

- Τα ανάλογα DA εξετάζονται ως προς τη χρησιμότητά τους, αφού έχει δειχθεί ότι, αναπληρώνοντας τη DA μπορεί να παρεμποδιστεί η προκύπτουσα από το στρες νεοπλασματική αύξηση (Armaiz-Pena et al., 2013).

Πέρα από την επάρκεια ή όχι των εκάστοτε φαρμακευτικών σχημάτων, αυτό που έχει ειδική βαρύτητα για την κατάλληλη αντιμετώπιση της νόσου και βάσει των ως τώρα ευρημάτων για την επίδραση του στρες, είναι η εξατομικευμένη προσέγγιση. Με γνώμονα στοιχεία για το γενετικό προφίλ, την ιδιοσυγκρασιακή βιοσυμπεριφορική αντίδραση αλλά και την κλινική εικόνα του ασθενούς επιλέγεται η φαρμακευτική αγωγή που θα ευνοήσει στο μέγιστο (Antoni, 2013).

11.2 Παρεμβάσεις ψυχοκοινωνικού χαρακτήρα

11.2.1 Ψυχολογική προσαρμογή στη νόσο και φυσιολογικές προεκτάσεις σχετικές με την πορεία της

Όπως είναι αναμενόμενο, η διάγνωση μιας κακοήθειας συνοδεύεται από καταγισμό αρνητικών συναισθημάτων για τον ασθενή και το στενό του περιβάλλον. Συχνά αναφερόμενα ψυχοκοινωνικά φαινόμενα είναι η θλίψη, η κοινωνική απομόνωση, το άγχος, οι διαταραχές του ύπνου και η έντονη κόπωση (Antoni, 2013). Σε μια ανασκόπηση των Carlson & Bultz (2003) που αναφέρεται στον Καραδήμα (2005) σημειώνεται ότι το 40-45% των διαγνωσθέντων βιώνουν σοβαρή δυσφορία, ενώ το 20-25% εμφανίζουν μείζονα κατάθλιψη που αυξάνεται καθώς η ασθένεια, ο πόνος και η φυσική αδυναμία εξελίσσονται. Παρά το ότι η ποιότητα της ζωής γενικά επανέρχεται μετά από ένα διάστημα θεραπείας, οι ψυχολογικές συνθήκες εξακολουθούν να είναι επιβαρυντικές για τον πάσχοντα με την ψυχολογική του προσαρμογή να τροποποιεί καθοριστικά την ποιότητα διαβίωσής του. Φυσιολογικές διαδικασίες συνοδές της ψυχολογικής του αναστάτωσης, όπως η απορύθμιση της νευροενδοκρινικής και ανοσοποιητικής λειτουργίας, έχειδειχθεί ότι παίζουν κι αυτές το ρόλο τους στην πορεία της νόσου και την ποιότητα ζωής. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται ένα βρόγχος ανατροφοδότησης που λειτουργεί προς όφελος ή προς ζημία για την κλινική εικόνα όπου η ίδια η νόσος επιφέρει αρνητικό συναίσθημα ευνοϊκό για την επιτάχυνσή της. Σαφώς, με βάση τις πρόσφατες έρευνες που συνδέουν ψυχοκοινωνικές παραμέτρους με την πορεία της κακοήθειας σε επίπεδο φυσιολογίας, η βέλτιστη ψυχολογική προσαρμογή του ασθενούς αναδεικνύεται ως θέμα μείζονος σημασίας και εφελκτήριο για τη διερεύνηση πρακτικών πρόληψης και θεραπείας (Antoni, 2013).

Υπάρχουν ξεκάθαρα διατομικές αποκλίσεις όσον αφορά την ψυχολογική προσαρμογή των ατόμων που διαγιγνώσκονται με κακοήθεια (Καραδήμας, 2005). Η προσαρμογή αυτή δομείται κυρίως από τρεις παραμέτρους:

α) Τη *γνωστική*, που αφορά τη σχετική αισιοδοξία με την οποία το άτομο εκτιμά το γεγονός ότι πάσχει από καρκίνο. Όσο πιο θετικός είναι ο τρόπος σκέψης τόσο καλύτερη είναι η ποιότητα ζωής και η προσαρμογή του στη νόσο.

β) Τη *συμπεριφορική*, που αφορά την ικανότητα ή μη χρήσης διάφορων δεξιοτήτων αποσυμφόρησης όπως π.χ. η χαλάρωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η οποία φαίνεται να έχει θετικό αντίκτυπο στη διάθεση αλλά την προσαρμογή μετά τη θεραπεία. Άλλοι

παράγοντες συμπεριφοράς όπως οι διαιτητικές συνήθειες, η άσκηση και η συμμόρφωση με τη θεραπεία μπορούν να βοηθήσουν στην προσαρμογή και την κατάσταση της υγείας του διαγνωσθέντος.

γ) Την *κοινωνική* που σχετίζεται με την ψυχολογική αλλά και γενικότερη στήριξη που εισπράττει ο ασθενής κατά βάση από το κοινωνικό του περιβάλλον, στενότερο και ευρύτερο. Η υποστήριξη από τον περίγυρο μπορεί να είναι ευεργετική για την προσαρμογή και τη γενικότερη υγεία του καρκινοπαθούς ενώ αντίθετα, μπορεί να λειτουργήσει επιβαρυντικά εάν ο πάσχων και το περιβάλλον του δεν διαθέτουν τις απαραίτητες ικανότητες διαπροσωπικής αλληλεπίδρασης.

Με βάση τις παραπάνω προϋποθέσεις, η βέλτιστη ψυχολογική προσαρμογή θα μπορούσε να διασφαλιστεί με το να κατακτήσει ο ασθενής εκείνες τις γνωστικές, συμπεριφορικές και κοινωνικές δεξιότητες που θα εξυπηρετήσουν την έκφραση των αναγκών του, την αποσυμφόρηση της ψυχικής και σωματικής του δυσφορίας (Antoni, 2013). Αν λάβουμε υπόψιν τα δεδομένα των ερευνών που συνδέουν τις ψυχοκοινωνικές παραμέτρους με ανάλογες φυσιολογικές μεταβολές που επιδρούν στη βιολογία του νεοπλάσματος, αναμένουμε οι καρκινοπαθείς με καλύτερη ψυχική υγεία να παρουσιάζουν λιγότερο δυσμενή εξέλιξη της νόσου.

Υπό το πρίσμα των ενδείξεων ότι οι διάφορες μεταβλητές σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο μπορούν να αλληλεπιδρούν με την ψυχολογία και κατ' επέκταση με την ίδια τη νόσο και την εικόνα της, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις έχουν σχεδιαστεί και εφαρμόζονται σε ασθενείς. Αυτές οι παρεμβάσεις στοχεύουν και στις τρεις συνιστώσες της ψυχολογικής προσαρμογής επιχειρώντας

α) να τροποποιούν τις πεποιθήσεις του ασθενούς, τον τρόπο που εκτιμά το στρες και τη διαχείριση της κατάστασής του με γνωστική συμπεριφορική προσέγγιση (cognitive behavioral therapy, CBT) (γνωστικό μέρος)

β) να αμβλύνουν τη δυσφορία, την ένταση και το άγχος μέσω εκπαίδευσης στη μυϊκή χαλάρωση, yoga, ύπνωση, επίγνωση (mindfulness) (συμπεριφορικό μέρος) και

γ) να εκπαιδεύουν σε διαπροσωπικές ικανότητες όπως η αυτοπεποίθηση και η διαχείριση θυμού σε πλαίσια ομάδας, ώστε να προωθούν την επικοινωνία και την αντιλαμβανόμενη κοινωνική στήριξη. Κάθε άλλο παρά αμελητέα είναι η θετική επίδραση αυτών των τεχνικών και σε άλλες συμπεριφορές σχετικές με την υγεία όπως είναι ο ύπνος, η διατροφή, η φυσική άσκηση και η συμμόρφωση με τη θεραπεία (Antoni, 2013).

Διάφορες ψυχοκοινωνικές πρακτικές παρέμβασης που εφαρμόζονται τα τελευταία χρόνια, έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα για την ψυχική προσαρμογή των πασχόντων στη διάγνωση αλλά και τη θεραπεία. Τα τελευταία 50 χρόνια έχουν διεξαχθεί περίπου 300 έρευνες, κυρίως σε γυναίκες με καρκίνο του στήθους. Ανασκόπησή των ερευνών αυτών επισημαίνει ότι η εκπαίδευση σε τεχνικές χαλάρωσης και διαχείρισης του στρες μπορούν να ανακουφίσουν από τα συναισθήματα θλίψης και ανησυχίας, ενώ όσο η αντιλαμβανόμενη κοινωνική στήριξη ενισχύεται, τόσο περισσότερο βελτιώνεται η ποιότητα ζωής. Γενικότερα καρκινοπαθείς που απολαμβάνουν τα οφέλη ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων ποικίλων ειδών βιώνουν στην πλειονότητα των περιπτώσεων λιγότερο αρνητικό συναίσθημα και αίσθημα κοινωνικού αποκλεισμού (Lutgendorf et al., 2010). Οι ψυχοεκπαιδευτικές ομάδες υποστήριξης και άλλες συμπεριφορικές παρεμβάσεις που φροντίζουν την ψυχολογική κατάσταση μπορούν να λειτουργήσουν σαν αρωγοί στις συμβατικές θεραπείες και να αυξήσουν τις πιθανότητες επιτυχίας της αγωγής (Costanzo et al., 2011).

Ένα από τα πιο επιτακτικά ερωτήματα της ψυχοογκολογίας είναι, εάν οι διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορούν να επηρεάσουν την πορεία της ασθένειας, την υποτροπή και να επιμηκύνουν το προσδόκιμο επιβίωσης. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι ποικίλα. Κάποιες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αναδείξει το σημαντικό εύρημα ότι ένας μέσος όρος 7 ωρών υποστηρικτικής ψυχοθεραπείας μπορούν να επιμηκύνουν το χρόνο ζωής σε ασθενείς που έχουν χειρουργηθεί για κακοήθειες του γαστρεντερικού και μάλιστα για 2 έως 10 χρόνια (Costanzo et al., 2011). Το 1989, έλαβε χώρα μια έρευνα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η έρευνα αυτή έφερε στο φως το εύρημα ότι μια παρέμβαση ομάδας που ονομάζεται υποστηρικτική θεραπεία έκφρασης (supportive expression therapy, SET) και εφαρμόστηκε για 2 μήνες, διπλασίασε το χρόνο επιβίωσης των συμμετεχουσών. Η SET είναι μια παρέμβαση που περιλαμβάνει παροχή κοινωνικής στήριξης, συναισθηματική έκφραση, μείωση του άγχους και ενθάρρυνση για αποδοχή της θνητότητας (Antoni, 2013). Στην πενταετία από το 2005 έως το 2010 πραγματοποιήθηκαν τρεις σχετικές έρευνες σε δείγματα γυναικών με καρκίνο του μαστού τα οποία συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, έρευνες που χαρακτηρίστηκαν ως μεθοδολογικά άρτιες. Οι παρεμβάσεις γινόταν σε ομαδικό επίπεδο και διαρκούσαν ένα έτος και εν συνεχεία ελέγχθηκαν τα ποσοστά υποτροπής και επιβίωσης. Στη μεν πρώτη έρευνα εντοπίστηκαν θετικά αποτελέσματα ενώ στις δύο επόμενες όχι.

Η πρώτη παρέμβαση (Andersen et al., 2008) έγινε μετεγχειρητικά (περίοδος κρίσιμη για πιθανή μετάσταση) σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού στο στάδιο 2 ή 3 οι οποίες

κατανεμήθηκαν τυχαία σε ομάδες που δέχτηκαν βασική φροντίδα, τέσσερις μήνες εβδομαδιαίας και οχτώ μήνες μηνιαίων συνεδριών ομαδικής γνωστικής συμπεριφοριστικής παρέμβασης. Η μερίδα που δέχτηκε την παρέμβαση παρουσίασε μικρότερη γενική θνησιμότητα, μικρότερη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού και μειωμένο κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού για έντεκα χρόνια κατά μέσο όρο (Lutgendorf et al., 2010). Μεταξύ αυτών που παρουσίασαν υποτροπή, αυτοί που είχαν δεχτεί την παρέμβαση καθυστέρησαν να την εμφανίσουν κατά έξι μήνες, ελέγχοντας τις μεταβλητές της ηλικίας του, σταδίου της νόσου και άλλων παθολογικών καταστάσεων και της θεραπείας. Επίσης, μεταξύ αυτών που απεβίωσαν από τη νόσο, οι συμμετέχοντες στην παρέμβαση έζησαν κατά μέσο όρο 1,3 χρόνια περισσότερα (Antoni, 2013).

Άλλες τρεις σχετικές μελέτες σε γυναίκες με μετάσταση καρκίνου του μαστού, απέτυχαν να εντοπίσουν κάποια θετική συσχέτιση της παρέμβασης με το χρόνο επιβίωσης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι είναι αναμενόμενο αυτές οι ασθενείς να έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα αλλά και στις διαφορετικές φυσιολογικές προεκτάσεις που έχουν διαφορετικές ψυχοκοινωνικές μέθοδοι παρέμβασης (Lutgendorf et al., 2010). Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη των Goodwin και συν. τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2001, η SET δεν κατάφερε επίσης να συσχετισθεί με επιμήκυνση της επιβίωσης (όπως αναφέρεται στον Antoni, 2013). Παρόλα αυτά, τα άτομα στην ομάδα παρέμβασης είχαν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης από εκείνα στην ομάδα ελέγχου, και ως γνωστόν η κατάθλιψη είναι ένας παράγοντας αρνητικός για την πρόγνωση. Παρόμοια στη μελέτη των Spiegel και συν. (2007), δευτερογενείς αναλύσεις φανέρωσαν ότι οι γυναίκες με όγκους που στερούνταν υποδοχείς οιστρογόνων επωφελούνταν περισσότερο από τη SET. Τέτοια στοιχεία επιστούν την προσοχή στο ότι, πριν εξαχθούν συμπεράσματα από τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, πρέπει να συνυπολογίζονται τα διάφορα παθολογικά χαρακτηριστικά που συνοδεύουν την προχωρημένη νόσο, στα οποία θα αναφερθούμε αναλυτικότερα πιο κάτω. Σαφώς, σε μεταγενέστερα στάδια οι ίδιες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις δεν είναι τόσο δραστικές όσο στα αρχικά στάδια, επομένως πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με το στάδιο της κακοήθειας (Antoni, 2013).

Ευρήματα όπως τα παραπάνω, δημιουργούν ερωτήματα σχετικά με το κατά πόσο οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορούν να επηρεάσουν βιολογικούς δείκτες σχετικούς με τον καρκίνο. Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούν τεχνικές ελάττωσης του στρες όπως η γνωστική συμπεριφοριστική διαχείριση στρες και η μείωση του στρες με επίγνωση δι' αυτοσυγκέντρωσης (mindfulness meditation based stress reduction - MBSR) έχουν δώσει ενδείξεις αλλαγών σε βιοσυμπεριφορικούς δείκτες γυναικών με μη μεταστατικό καρκίνο του

μαστού. Συγκεκριμένα, ασθενείς που παρακολούθηθηκαν κατά τη διάρκεια της ιατρικής περίθαλψης εμφάνισαν μεταβολές σε νευροενδοκρινικούς και ανοσολογικούς δείκτες όπως: πτώση των απογευματινών και βραδινών επιπέδων κορτιζόλης στον ορό, αυξήσεις στον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων, αύξηση των Th1 κυτοκινών και του λόγου Th1/Th2. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι φυσιολογικές μεταβολές οι οποίες σηματοδοτούσαν μια κάποια ανάκαμψη του ανοσοποιητικού, ακολουθούσαν τις αλλαγές στην ψυχολογική κατάσταση (Lutgendorf et al., 2010). Μόνο οι δοκιμές που εντόπισαν ψυχολογικές αλλαγές συνοδεύτηκαν από αποτελέσματα στη φυσιολογία και μάλιστα, σε ορισμένες, το μέγεθος των ψυχολογικών μεταβολών ήταν ανάλογο των βιολογικών (Antoni, 2013).

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με γνωστική συμπεριφοριστική προσέγγιση, όσο οι ασθενείς κατακτούσαν την αυτοπεποίθηση ότι μπορούν να χρησιμοποιήσουν τις τεχνικές χαλάρωσης, τόσο περισσότερο μειωνόταν σε αυτούς ο βαθμός απελπισίας, το αίσθημα κοινωνικής απομόνωσης και τα επίπεδα κορτιζόλης (Lutgendorf et al., 2010). Αυτά τα δεδομένα αφήνουν να εννοηθεί ότι πιθανώς η μείωση του άγχους και της έντασης και οι αντίστοιχες νευροενδοκρινικές μεταβολές επέφεραν τις αντίστοιχες μεταβολές στους ανοσολογικούς δείκτες (Antoni, 2013).

Ένας αριθμός άλλων ερευνών ανέδειξε τη σύντομη εκπαίδευση σε τεχνικές χαλάρωσης, ως μια μέθοδο για καλύτερευση της ψυχικής υγείας και του ανοσοποιητικού. Συγκεκριμένα, η εκμάθηση τεχνικών χαλάρωσης και κατευθυνόμενη φαντασίωσης (guided imagery) μείωσε τα επίπεδα κορτιζόλης και αύξησε τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, τον αριθμό και τη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων, το πλήθος των ώριμων και ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων, το πλήθος των ενεργοποιημένων από τις λεμφοκίνες υποσυνόλων των κυττάρων - φονέων καθώς και τη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων (Costanzo et al., 2011).

Επιπλέον, μια ψυχοεκπαιδευτική παρέμβαση σε ασθενείς αρχικών σταδίων καρκίνου μαστού, απέδωσε ανοσολογική ενίσχυση, πέρα από την ανακούφιση της θλίψης και την ενδυνάμωση του αισθήματος κοινωνικής στήριξης. Στην παρέμβαση αυτή καλλιεργούνταν πρακτικές υγείας, διδασκόταν διαχείριση του στρες και αντιμετώπιση της νόσου όπως επίσης συνήθειες υγιεινής διαβίωσης. Σε διάφορες μελέτες, υπογραμμίστηκε ότι η απόκριση πολλαπλασιασμού των T-λεμφοκυττάρων διατηρήθηκε σταθερή ή αυξήθηκε κατά την περίοδο των συνεδριών, σε πάσχοντες που επελέγησαν τυχαία να δεχτούν την παρέμβαση. Στο ίδιο διάστημα, η απόκριση αυτή αμβλύνονταν στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Το αποτέλεσμα στα άτομα που δέχτηκαν την παρέμβαση επέμεινε για ένα χρόνο. Επιπλέον, για

τα άτομα της πειραματικής ομάδας η κλινική εικόνα βελτιώθηκε με καλύτερη λειτουργικότητα και καλύτερη γενική κατάσταση υγείας (Andersen, Farrar & Golden-Kreutz, 2004, 2007). Στην πορεία της παρέμβασης, μια παρατηρούμενη εξασθένηση του συναισθήματος θλίψης στους 4 μήνες, συνδέθηκε με καλύτερο επίπεδο υγείας στους 12 μήνες (Andersen et al., 2007) γεγονός που υποδηλώνει ότι η θετικότερη διάθεση εξομάλυνε φυσιολογικές διαδικασίες που σχετίζονται με την υγεία. Μεγαλύτερα οφέλη ειδικότερα, αποκαλύφθηκαν για γυναίκες οι οποίες βίωναν εντονότερο αίσθημα κατάθλιψης. Οι γυναίκες αυτές παρακολούθησαν την περίοδο μετά την παρέμβαση και βρέθηκαν με ελαττωμένα επίπεδα δεικτών χρόνιας φλεγμονής όπως τα λευκοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, συγκριτικά με τις ασθενείς της ομάδας ελέγχου (Thornton, Andersen, Schuler et al., 2008).

Το πιο αξιόλογο ίσως εύρημα μεταξύ των μελετών είναι ότι γυναίκες οι οποίες συμμετείχαν με τυχαία επιλογή σε σχετικές παρεμβάσεις, κινδύνευσαν λιγότερο από επανεμφάνιση της νόσου για μέσο όρο περίπου έντεκα ετών. Οι συγγραφείς ερμήνευσαν την παρατήρηση αυτή αλλά και τη γενική βελτιωμένη κατάσταση της υγείας, βάσει των θετικών αλλαγών στους δείκτες του ανοσοποιητικού. Την υπόθεση αυτή υποστηρίζουν δεδομένα από γυναίκες που τελικά υποτροπίασαν οι οποίες, 17 μήνες πριν την υποτροπή, είχαν μεγαλύτερα επίπεδα κορτιζόλης (εντονότερες φυσιολογικές αντιδράσεις στο στρες), λευκοκύτταρα αλλά και ουδετερόφιλα από εκείνες που δεν υποτροπίασαν (Andersen et al., 2010).

Επιπλέον, γυναίκες που υποτροπίασαν ενώ είχαν συμμετάσχει στην παρέμβαση, επιβίωσαν γενικά για περισσότερο χρόνο, ενώ στη διάρκεια του έτους μετά την επανεμφάνιση του καρκίνου, είχαν ομαλότερη ψυχολογική προσαρμογή σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν προηγουμένως δεχτεί παρέμβαση. Παράλληλα, οι ασθενείς αυτές έδειχναν βελτιωμένους δείκτες ανοσολογικής απόκρισης, όπως μεγαλύτερο πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων και ισχυρότερη τοξικότητα των κυττάρων φυσικών φονέων (Andersen et al., 2010). Η μελέτη των Andersen και συν., το 2010, είναι η πρώτη που κατέδειξε ότι η υποτροπή μπορεί να διαφανεί από ενδείξεις του ανοσολογικού μηχανισμού αρκετό διάστημα πριν (17 μήνες πριν στην ομάδα των γυναικών που εμφάνιζαν και μεγαλύτερους δείκτες κατάθλιψης) αλλά και ότι η συμμετοχή σε μια ψυχοκοινωνική παρέμβαση μπορεί να καλυτερέψει την ψυχολογική προσαρμογή, την ανοσολογική ανταπόκριση αλλά και τα κλινικά αποτελέσματα μετά την υποτροπή (όπως αναφέρεται στους Antoni και συν., 2013).

Πρέπει να τονιστεί, ότι η βελτιωμένη κλινική εικόνα των ασθενών, μετά από μια ψυχοκοινωνική παρέμβαση, μπορεί να μην προκύπτει άμεσα από την ανακούφιση του προερχόμενου από τη διάγνωση και τη θεραπεία στρες. Η καλύτερευση μπορεί να

επιτυγχάνεται και έμμεσα, από άλλες συμπεριφορικές ή βιολογικές παραμέτρους που αμβλύνουν το στρες και οι οποίες μεταβάλλονται όσο η παρέμβαση προχωρά. Τέτοιες παράμετροι, που μπορούν να ωφελούν την υγεία των ασθενών και να τους αποφορτίζουν από το στρες και τη δυσφορία είναι η προσεκτικότερη φροντίδα του διαιτολογίου, η αποφυγή των καταχρήσεων και της κατανάλωσης αλκοόλ, η εντατικότερη φυσική άσκηση και η συμμόρφωση με τη θεραπεία. Επίσης, είναι πιθανό η μερίδα ατόμων που δέχεται ψυχοκοινωνική παρέμβαση να απολαμβάνει συγχρόνως πιο επαρκή ιατρική φροντίδα κατά τρόπον ώστε τελικά να παρουσιάζει θετικότερα αποτελέσματα (Antoni, 2013).

11.2.2 Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις και γονιδίωμα - μελέτες σε καρκίνο του μαστού

Καθώς, η δυνατότητα επίδρασης του ψυχοκοινωνικό στρες και των επακόλουθων νευροενδοκρινικών και ανοσολογικών αλλαγών στη βιολογία και την πρόοδο του νεοπλασματος είναι πλέον δεδομένη, ένα βήμα πιο πέρα αποτελεί η αναζήτηση συγκεκριμένων βιολογικών γονιδιωματικών δεικτών που να αποδεικνύουν τη βοηθητική δράση των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων. Πειστικά ευρήματα αποτελούν μεταβολές στην έκφραση γονιδίων που έχουν σχέση με τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, την ανοσολογική αντίδραση και τη φλεγμονή. Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες, βάσει των οποίων, τεχνικές άμβλυνσης του στρες όπως η γνωστική συμπεριφοριστική προσέγγιση, ακολουθήθηκαν από τροποποίηση σε μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση του ιστού και την εισβολή των κακοήθων κυττάρων στους παρακείμενους ιστούς. Περαιτέρω, στέρεες ενδείξεις για την άμεση επίδραση ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων θα αποτελούσαν μοριακές αλλαγές στο μικροπεριβάλλον του νεοπλασματος και συνεπώς αλλαγές στην αλληλεπίδραση κυττάρων στρώματος - όγκου, μιας και αλληλεπίδραση αυτή κατέχει θεμελιώδη θέση στην πορεία του καρκίνου (Antoni, 2013).

Προκειμένου να επαληθεύεται η υπόθεση ότι οι τεχνικές που εφαρμόζονται στους ασθενείς, είναι αυτές που προάγουν αλλαγές στη φυσιολογία πρέπει οι μεταβολές στις διάφορες «βελτιωμένες» βιολογικές διαδικασίες να συμβαδίζουν με τις αλλαγές στην ψυχολογική προσαρμογή. Σχετικά δεδομένα έχουν ληφθεί από μελέτες κυρίως σε γυναίκες με καρκίνο του στήθους, οι οποίες δέχτηκαν γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία. Σε παγωμένα κύτταρα εγχειρισμένων γυναικών που δέχτηκαν δέκα εβδομάδες παρέμβασης έγινε ανάλυση μεταγραφικού προφίλ γονιδιώματος και βιοπληροφορική ανάλυση στην αρχή της παρέμβασης, μετά από 6 και 12 μήνες. Ταυτόχρονα εξετάζονταν και η ομάδα ελέγχου.

- Αρχικά, η ψυχολογική προσαρμογή νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (2-10 εβδομάδες μετά) συνδέθηκε σημαντικά με το μεταγραφικό προφίλ λευκοκυττάρων αλλά και την αυξορύθμιση οδών που συνδέονται με τη φλεγμονή, την εισβολή και τη μετάσταση. Συγκεκριμένα, περισσότερο αρνητικό και λιγότερο θετικό συναίσθημα συνδέθηκαν με πάνω από 50% αυξημένη έκφραση γονιδίων σε 201 γονίδια συμπεριλαμβανομένων γονιδίων προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-1α, IL-1β, IL6, TNF) και γονιδίων σχετικών με τη μετάσταση (π.χ. αυτά που εμπλέκονται στην ιστική αναδιαμόρφωση και τη επιθηλιομεσεγχυματική μετατροπή, MMP-9). Συνεπώς, οι γυναίκες που είχαν αρνητικότερο συναίσθημα μετεγχειρητικά, ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό. Μάλιστα, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων πειραματικής και ελέγχου, είχαν να κάνουν καθαρά και μόνο με την παρέμβαση, καθώς ελέγχθηκαν μεταβλητές όπως το στάδιο της νόσου, δημογραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες, τα αγχολυτικά, ο χρόνος που είχε περάσει από την εγχείρηση και η λήψη φαρμάκων για την κατάθλιψη, τον πόνο και τον ύπνο.

- Οι γυναίκες που δέχτηκαν τη γνωστική συμπεριφορική θεραπεία είχαν λιγότερο αρνητικό συναίσθημα και περισσότερο θετικό συναίσθημα αλλά και πάνω από 50% αλλαγή στην έκφραση 91 γονιδίων για 6 έως 12 μήνες μετά. Ειδικότερα, εμφάνισαν α) μείωση της έκφρασης γονιδίων προφλεγμονωδών κυτοκινών, του ενζύμου COX (σύνθεση του φλεγμονώδους παράγοντα προσταγλανδίνης), φλεγμονωδών κυτοκινών και των υποδοχέων τους και διαμεσολαβητών ιστικής αναδιαμόρφωσης και επιθηλιομεσεγχυματικής μετάβασης και β) ενίσχυση της έκφρασης γονιδίων σχετικών με την κυτταρική ανοσολογική απάντηση όπως της απάντησης ιντερφερόνης τύπου 1 της σηματοδότησης της ιντερφερόνης τύπου 2, της μεταβίβασης σήματος ιντερφερόνης.

- Βάσει των αναλύσεων της βιοπληροφορικής, οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρέμβαση εμφάνισαν ελαττωμένη δραστηριότητα των μεταγραφικών παραγόντων NF-κB (nuclear factor kappa β, πυρηνικός παράγοντας κάπα βήτα), β) GATA (globin transcription factor, παράγων μεταγραφής σφαιρίνης) και αυξημένη δραστηριότητα των παραγόντων απάντησης στην ιντερφερόνη. Σημαντικό είναι ότι οι γυναίκες αυτές είχαν αυξημένη έκφραση των γονιδίων που ελέγχουν τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR) σε σχέση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου (Antoni, 2013).

Επομένως, η αντανάκλαση της CBSM (cognitive behavioral stress management, γνωστική συμπεριφοριστική διαχείριση στρες) στο γονιδιακό προφίλ περιλαμβάνει μια ελάττωση της φλεγμονώδους σηματοδότησης με μια παράλληλη αυξορύθμιση της παλίνδρομης γλυκοκορτικοειδικής ρύθμισης της φλεγμονής. Όπως βλέπουμε, οι μεταγραφικοί

παράγοντες που βρέθηκε να επηρεάζονται κατά τη CBSM έχουν βρεθεί ερευνητικά να συνδέονται με το στρες και την νευροενδοκρινική σηματοδότηση. Γνωρίζοντας ότι το χρόνιο στρες εξασθενεί την γλυκοκορτικοειδική ρύθμιση της φλεγμονής ενώ ταυτόχρονα εντείνει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση (μέσω του παράγοντα NF-κB) οι μελετητές συμπεραίνουν ότι οι φυσιολογικές μεταβολές που συνοδεύουν την παρέμβαση οφείλονται στη μείωση του χρόνιου στρες. Αξίζει να τονιστεί ότι και στην περίπτωση που εξετάστηκαν οι παραπάνω παράγοντες μεταγραφής, ελέγχθηκαν άλλες παράμετροι που θα μπορούσαν να παρεμβληθούν όπως δημογραφικά στοιχεία, άλλες κλινικοπαθολογικές καταστάσεις, φάρμακα της θεραπείας ή ψυχιατρική αγωγή (Antoni, 2013).

Από τα παραπάνω συνάγουμε ότι, τουλάχιστον για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η γνωστική συμπεριφοριστική παρέμβαση, όχι μόνο καταπραΰνει την ψυχολογική αναστάτωση αλλά και αναστρέφει τις βιολογικές συνέπειες του στρες που βιώνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει την πορεία της νόσου.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η παρέμβαση είναι περισσότερο ωφέλιμη κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου μετά το χειρουργείο και γενικά μετά την πρώτη θεραπεία, (όπως θα μπορούσε να υποτεθεί βάσει όσων αναφέρθηκαν στην ενότητα 9.5). Αυτό συμβαίνει διότι κάποια εξομάλυνση της νευροενδοκρινικής και ανοσολογικής λειτουργίας μπορεί να καταπολεμήσει τη διασπορά των μεταστατικών κακοήθων κυττάρων η οποία, σημειώνεται μετά την πρώτη θεραπεία και η οποία δημιουργεί το πρόσφορο έδαφος για μετάσταση. Μάλιστα, στην περίοδο μετά την εγχείρηση το επίπεδο ανοσολογικής επάρκειας είναι καθοριστικό, για την επιτήρηση των παρατηρούμενων μικρομεταστάσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανοσιακή λειτουργικότητα είναι προστατευτική απέναντι στις τυχαίες μολύνσεις στις οποίες υπάρχει ευπάθεια κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας και μετά από αυτήν.

Πρέπει να τονίσουμε ότι τα παραπάνω ευρήματα δε θεωρούνται τελειωτικά καθώς δεν έγινε χρήση όλων των περιπτώσεων που συλλέχθηκαν. Επιπλέον δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό, οι παρατηρούμενες αλλαγές στη διάθεση έπονται ή προηγούνται των επιφερόμενων από την παρέμβαση φυσιολογικών αλλαγών στη λευκοκυτταρική σηματοδότηση. Όπως είδαμε προηγουμένως, η φλεγμονή που δημιουργείται στον οργανισμό λόγω της κακοήθειας και της θεραπείας, ενεργεί παλίνδρομα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα) επιδρώντας ούτως ή άλλως στη διάθεση του πάσχοντος. Πιο συγκεκριμένες μελέτες που να συνδέουν τις παρεμβάσεις με τη μεταγραφή συγκεκριμένων πληθυσμών λευκοκυττάρων θα ήταν περισσότερο διαφωτιστικές (Antoni, 2013).

11.2.3 Αποτελέσματα της παρέμβασης στη γενικότερη υγεία

Οι παρεμβάσεις που αφορούν στην ψυχολογική προσαρμογή του καρκινοπαθούς, δεν επηρεάζουν μόνο άμεσα την παθογένεση του καρκίνου, την επιβίωση και την υποτροπή. Είναι σαφές, ότι η αποσυμφόρηση από το άγχος και την ανησυχία της διάγνωσης και των θεραπειών έχει παράπλευρα οφέλη για τη γενικότερη ευεξία και την κατάσταση υγείας με προεκτάσεις που ενδυναμώνουν τον οργανισμό ώστε να καταπολεμήσει την ασθένεια. Ένας ασθενής με καλύτερη προσαρμογή είναι σε θέση να ανταπεξέλθει καλύτερα στις συστάσεις των ιατρών, να συμμορφώνεται ομαλότερα με τη θεραπεία και να υιοθετεί βιοσυμπεριφορικές συνήθειες που ενισχύουν την άμυνα του οργανισμού του όπως είναι η υγιεινή διατροφή, η άσκηση και η διακοπή του καπνίσματος κ.α. Εξάλλου, όσο το δυνατόν καλύτερη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω καταπολέμησης του στρες μπορεί να θωρακίσει τον ασθενή απέναντι:

- στη σοβαρή απειλή λοιμώξεων που υφίσταται μετεγχειρητικά, κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας και μετά από αυτή,
- τα όψιμα αποτελέσματα της εξασθένησης του ανοσοποιητικού που είναι ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης και οι καρδιαγγειακή νόσος και τα οποία μπορούν να επιβαρύνουν τη νόσο και να ελαττώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας,
 - την αύξηση των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος,
 - την επανενεργοποίηση ερπητοϊών και την προαγωγή των καρκινικών διαδικασιών που σχετίζονται με ιούς (Antoni, 2013).

Πρέπει να επισημανθεί ότι η συννοσηρότητα πριν την εφαρμογή της θεραπείας έχει σχετισθεί με μικρότερη αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, δηλαδή οι ασθενείς που είχαν κι άλλα προβλήματα υγείας ανταποκρίθηκαν με μεγαλύτερη δυσκολία στην αγωγή αλλά και εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας και υποτροπής. Επίσης, μετά την επιτυχημένη αγωγή, οι αλλοιώσεις το μεταβολισμό της ινσουλίνης προκαλούν ασθένειες όπως η κοιλιακή παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η καρδιαγγειακή νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης που μπορούν να ευνοήσουν την επανεμφάνιση του καρκίνου (επί παραδείγματι, ο καρκίνος του εντέρου επιστρέφει συχνότερα όταν έχει εμφανιστεί σακχαρώδης διαβήτης). Στο βαθμό που η φυσιολογία στρες και οι ψυχοκοινωνικές συνθήκες όπως το άγχος, η κατάθλιψη και η κοινωνική στήριξη μπορούν να τροποποιήσουν μηχανισμούς σχετικούς με τις νόσους της ινσουλίνης, οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορούν να ενεργήσουν ως σημαντικοί αρωγοί. Σύμφωνα με τις παραπάνω

παρατηρήσεις, μπορούν να επισημανθούν τα εξής:

- Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο εκτός από το στρες και τη χειροτέρευση στην ποιότητα ζωής τους, μπορεί να βιώσουν παράλληλες δυσκολίες λόγω φτωχής συμμόρφωσης με τη θεραπεία, παραίτησης από τις θετικές για την υγεία συνήθειες και προσκόλλησης σε ανθυγιεινές πρακτικές (π.χ. μπορεί μην αντέχοντας το ψυχολογικό βάρος να καπνίζουν ή να πάψουν να φροντίζουν τον εαυτό τους). Πρόκειται για μια παράμετρο που πρέπει να συνυπολογίζεται όταν οργανώνεται μια παρέμβαση, ούτως ώστε να μην αναιρούνται οι ωφέλειες της θεραπείας αλλά και να γίνεται επιπλέον προσπάθεια για αποφυγή αυτών των εκτροπών. Η μέτρηση και ελαχιστοποίηση των παρεμβολών αυτών στους βιοσυμπεριφορικούς δείκτες είναι ενδεδειγμένη.

- Πιθανές συννοσηρότητες μπορεί να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, γεγονός που κάνει ακόμη πιο επιτακτική την ανάγκη επαγρύπνησης σχετικά με την κατάσταση υγείας του ασθενούς, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την θεραπεία και την παρέμβαση.

- Κάθε κλινική περίπτωση αντιδρά αποτελεί μια ξεχωριστή μοναδική κλινική οντότητα που συνδιαμορφώνεται από διαφορετικές νευροανοσολογικές αποκρίσεις σε συνθήκες στρες χειρουργείου, ανοσοθεραπείας, χημειοθεραπείας, ακτινοβολίας, σε ανοσοτροποποιητές και αντιεμετικά. Επομένως είναι απαραίτητη η διεξοδική μελέτη της περίπτωσης του κάθε καρκινοπαθούς με στόχο και μια εξατομικευμένη αντιμετώπιση μέσα στα πλαίσια της παρέμβασης.

- Θα ήταν χρήσιμο να εξετασθεί ποιοι είναι οι πληθυσμοί εκείνοι οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για παρέμβαση, βάσει κληρονομικών, ψυχοκοινωνικών κριτηρίων, συννοσηρότητας ή σταδίου της νόσου αλλά και το πώς οι διάφορες ψυχολογικές και φυσιολογικές συνθήκες μεταβάλλονται καθώς η νόσος εξελίσσεται σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

- Ανάλογα με τον τύπο της κακοήθειας, χρήσιμο θα ήταν να προσδιοριστεί με μελέτες η συχνότητα, ο σχεδιασμός και η ένταση της παρέμβασης που θα ήταν βοηθητική. Για παράδειγμα, εντυπωσιακά οφέλη σε καρκινοπαθείς του πολλαπλού μυελώματος παρατηρήθηκαν με μια σύντομη παρέμβαση 6 εβδομάδων ενώ σε γυναίκες με καρκίνου του μαστού χρειάστηκε μια πολύ υψηλή συχνότητα συνεδριών σε 12 μήνες θεραπευτικής επαφής.

- Έχει βρεθεί ότι στις εβδομάδες μετά το χειρουργείο το στρες επενεργεί πολύ πιο δραστικά στον ανοσολογικό μηχανισμό, εντείνοντας τον κίνδυνο για μετάσταση. Έτσι, σε αυτό το διάστημα ενδείκνυται η έναρξη ψυχοκοινωνικής παρέμβασης. Επιπλέον η προσφορά

ψυχοθεραπευτικής ενίσχυσης και πριν την επέμβαση της πρωτοπαθούς εστίας μπορεί να αμβλύνει τις στρεσοεπαγόμενες εξάρσεις των βιολογικών διαδικασιών που προάγουν τον καρκίνο. Η ψυχοθεραπευτική παρέμβαση αμέσως μετά την διάγνωση της υποτροπής θα μπορούσε επίσης να βοηθήσει στη ψυχολογική προσαρμογή, στην εξομάλυνση των φυσιολογικών διαδικασιών και τα κλινικά αποτελέσματα (Antoni, 2013).

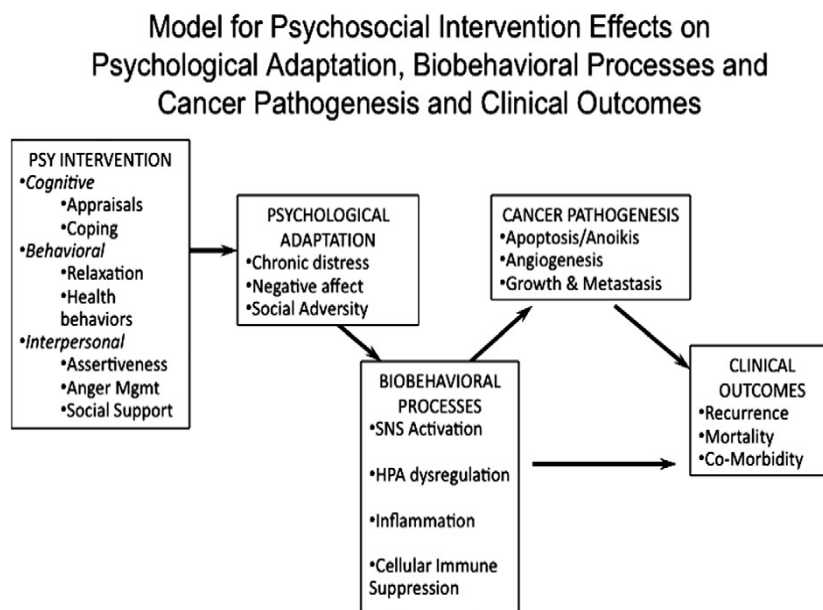
11.2.4 Δεδομένα από ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε άλλους καρκίνους και εξωτερική εγκυρότητα συμπερασμάτων

Είναι αλήθεια ότι οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού φαίνεται να είναι ο καταλληλότερος πληθυσμός για τη διερεύνηση του θετικού αντίκτυπου των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων για τους εξής λόγους: α) αυτός ο τύπος καρκίνου παρουσιάζει ευρεία εξάπλωση παρέχοντας μεγάλα δείγματα για κλινικές δοκιμές, β) οι περισσότερες ενδείξεις κλινικών αποτελεσμάτων από παρεμβάσεις αφορούν γυναίκες με καρκίνο του μαστού, γ) η πρώτη μελέτη που έδειξε αποτελέσματα στη μεταγραφή γονιδίων ήταν σε καρκίνο του μαστού και δ) στον καρκίνο του μαστού, αυξάνει όλο και περισσότερο ο όγκος δεδομένων που σχετίζεται με τη φλεγμονή, διαδικασία που κρατά ρόλο κλειδί στην εξέλιξη και επιβίωση της κακοήθειας (Antoni, 2013).

Παρόλα αυτά, και άλλοι τύποι καρκίνου έχουν δώσει ενδείξεις για ένα βοηθητικό ρόλο των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων, αν και οι σχετικές μελέτες είναι περιορισμένες. Έτσι, θετικά αποτελέσματα έχουν σημειωθεί σε άτομα με κακόηθες μελάνωμα τα οποία συμμετείχαν για έξι εβδομάδες σε ομαδικές ψυχοθεραπευτικές συνεδρίες που περιελάμβαναν εκπαίδευση σε δεξιότητες ανταπόκρισης στο στρες (coping skills) και διαπροσωπική στήριξη, ενώ βελτίωση στους δείκτες ανοσολογικής λειτουργίας παρατηρήθηκε σε άτομα με καρκίνο στον προστάτη και γυναίκες με γυναικολογικούς καρκίνους. Παρομοίως, όπως προαναφέραμε, ψυχοκοινωνική θεραπεία που ξεκίνησε πριν το χειρουργείο φαίνεται να ωφέλησε την επιβίωση ασθενών με κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος, σε βάθος δέκα ετών. Σε γυναίκες με καρκίνο του αυχένα, η παρέμβαση μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας συνδέθηκε με καλύτερη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερη τιμή του λόγου κυτοκινών Th1/Th2, ενώ μια ολιστική προσέγγιση (θεραπευτικό άγγιγμα – healing touch) συνδέθηκε με μεγαλύτερη διατήρηση της κυτταροτοξικότητα των κυττάρων φονέων σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η παρηγορητική θεραπεία μπορεί να ελαττώσει τον πόνο και να παρατείνει το χρόνο ζωής

ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα. Είναι σαφές, ότι χρειάζονται πιο εκτεταμένες έρευνες και σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών ώστε να είναι δυνατό να εξαχθούν πιο ξεκάθαρα συμπεράσματα σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων (Antoni, 2013).

Συνοψίζοντας, και με γνώμονα τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών όσον αφορά τα οφέλη της ψυχοκοινωνικής παρέμβασης, μπορούμε να θεωρήσουμε πιθανό ένα μοντέλο που συνδέει την παροχή ψυχοκοινωνικής θεραπείας με την βελτίωση όχι μόνο της ποιότητας ζωής αλλά και της πρόγνωσης (Σχ. 1).



Σχημ.5: Το σχήμα περιγράφει το πώς οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις ελαττώνοντας το χρόνιο στρες, το αρνητικό συναίσθημα και τις κοινωνική απόσυρση, παρεμποδίζουν τις βιοσυμπεριφορικές εκείνες διαδικασίες που καθιστούν πιθανότερη την προαγωγή και επιβίωση του καρκίνου (επιβίωση, αύξηση του όγκου, εισβολή, μετάσταση). Με αυτό τον τρόπο αποτρέπουν ανεπιθύμητες εκβάσεις όπως την υποτροπή και τη θνησιμότητα αλλά και άλλες στρεσοεπαγόμενες κλινικές καταστάσεις (συννοσηρότητα) που με τη σειρά τους μπορούν να ευνοήσουν την εξέλιξη του καρκίνου (Antoni, 2013).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Αντικείμενο της παρούσα εργασίας είναι η παράθεση ορισμένων έως τώρα δεδομένων σχετικά με την πολύπλοκη σχέση αλληλεπίδρασης μεταξύ ψυχοκοινωνικού στρες, φλεγμονής και νεοπλασίας στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς και η αξιοποίηση των δεδομένων αυτών στις προοπτικές ψυχοκοινωνικής παρέμβασης. Οι πληροφορίες σχετικά με την επίδραση καταστάσεων όπως η κατάθλιψη, η κοινωνική απομόνωση και το στρες στην εμφάνιση της κακοήθειας είναι περιορισμένες, και τα ευρήματα των ερευνών αντικρουόμενα. Σε αντίθεση, τα τελευταία δεκαπέντε περίπου χρόνια ο όγκος των πληροφοριών που συνδέουν το ψυχοκοινωνικό στρες με την δυσμενή πορεία της νόσου είναι συνεχώς αυξανόμενος.

Σύμφωνα με το μοντέλο ψυχοκοινωνικού μακροπεριβάλλοντος και καρκίνου, η υπερδραστηριότητα των βιολογικών συστημάτων απόκρισης στο στρες, οδηγεί σε τροποποίηση μοριακών και κυτταρικών παραγόντων που εμπλέκονται στην επικοινωνία του όγκου με το μικροπεριβάλλον του αλλά και στην εξασθένιση του ανοσολογικού μηχανισμού έτσι ώστε τελικά να προωθείται ο σχηματισμός, η πρόοδος και η μετάσταση του καρκινώματος. Πρωταγωνιστικό ρόλο διαμεσολαβητή στις εν λόγω επιδράσεις του στρες κατέχει η διαδικασία της φλεγμονής με τους φλεγμονώδεις παράγοντες να βρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο λόγω της παρουσίας του όγκου στον οργανισμό και της καρκινοθεραπείας, όσο και ως συνέπεια καταλυτικής παρέμβασης των νευροενδοκρινικών ορμονών. Η φλεγμονή και η κακοήθεια συμμετέχουν σε έναν κύκλο ανατροφοδότησης όπου αλληλοενισχύονται προς όφελος της εξέλιξης του όγκου, ενώ οι ορμόνες του στρες παρεμβάλλονται ως καταλύτες του κύκλου αυτού. Επιπλέον η επαγόμενη από χρόνια στρες απορύθμιση του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα, ελαττώνει τον έλεγχο της φλεγμονής ευνοώντας ακόμη περισσότερο τη νεοπλασία. Συμπεριφορικά συμπτώματα, κοινά στους καρκινοπαθείς, όπως η αδυναμία, η καχεξία και η γνωστική δυσλειτουργία προκαλούνται ως αποτέλεσμα παλίνδρομης επίδρασης της εντεινόμενης από το στρες περιφερικής φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα δυσχεραίνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Βάσει των ανωτέρω, σήμερα μεταξύ άλλων εξετάζεται η χρήση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών για τον περιορισμό των βλαπτικών συνεπειών του στρες στους καρκινοπαθείς, ενώ τα αντικαταθλιπτικά και αντιφλεγμονώδη σκευάσματα ήδη κυριαρχούν στα χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Όσον αφορά τις έρευνες που στοχεύουν στην διαπίστωση των ωφελειών από τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, ορισμένες μεθοδολογικές παρατηρήσεις πρέπει να ληφθούν

υπόψη μολονότι, θεωρητικά, δεν υφίσταται λόγος τα θετικά αποτελέσματα να περιορίζονται σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν τη σχέση στρες και κακοήθειας προέρχονται από έρευνες σε ζωικά πρότυπα όμως πρόσφατα, νέες τεχνολογίες όπως αυτή της βιοπληροφορικής, έχουν επιτρέψει την αξιολόγηση σχετικών βιολογικών δεικτών, σε κλινικές μελέτες. Αν και οι εν λόγω μελέτες έχουν, στη συντριπτική τους πλειονότητα διεξαχθεί σε καρκίνο κυρίως του μαστού, και λιγότερο των ωοθηκών, τα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά και υπογραμμίζουν το ελπιδοφόρο μήνυμα της χρησιμότητας των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων σε άτομα που νοσούν. Διεύρυνση του δείγματος των μελετών και σε άλλους τύπους καρκίνου θα μπορούσε να τεκμηριώσει την εξωτερική εγκυρότητα των πρώτων ευρημάτων.

Καθώς τα ευεργετικά αποτελέσματα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ψυχολογικής προσαρμογής των ασθενών αρχίζουν να γίνονται εμφανή, μελλοντικός στόχος των ερευνητών είναι η διεξαγωγή περισσότερων μελετών που να επιβεβαιώνουν τα κέρδη για την βελτίωση της υγείας. Ο Antoni (2013) αναφέρεται στην ανάγκη να εξαχθούν ακριβέστερα συμπεράσματα σχετικά με τη δυνατότητα των θεραπειών να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου και να επιμηκύνουν το χρόνο επιβίωσης, κυρίως με έρευνες κοόρτης και ανά διαστήματα λήψη των αναγκαίων βιολογικών δεικτών. Επιπλέον, κατατοπιστική θα ήταν μια πιο στοχευμένη παρατήρηση για να διαπιστωθεί ποιος τύπος ψυχοκοινωνικής παρέμβασης και σε ποια χρονική στιγμή αποδίδει περισσότερο στους διάφορους τύπους ψυχοκοινωνικού στρες, αλλά και στις διάφορες κατηγορίες ασθενών (π.χ. κοινωνικά απομονωμένοι, καταθλιπτικοί, ασθενείς σε αρχικά ή προχωρημένα στάδια). Οι Powell και συν. (2013) τονίζουν τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης για τους νοσούντες, με δεδομένες τις διατομικές αποκλίσεις στην απαντητικότητα των βιολογικών συστημάτων στρες και φλεγμονής - ανοσοποιητικού. Τέλος, υπό το πρίσμα των ευρημάτων σε κλινικό επίπεδο, διαφαίνεται ότι οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να αποδειχθούν πολύτιμοι αρωγοί στην εκστρατεία καταπολέμησης της νεοπλασματικής νόσου. Ειδικότερα στη σύγχρονη συγκυρία, αν συνυπολογιστεί η διαρκής συσσώρευση των κοινωνικοοικονομικών ανακατατάξεων, η μέριμνα για τη βέλτιστη ψυχολογική προσαρμογή της ήδη επιβαρυνμένης ευπαθούς ομάδας των καρκινοπαθών αποκτά μείζονα βαρύτητα. Ως επιστέγασμα, η εκπαίδευση των φορέων που αλληλεπιδρούν με τον πάσχοντα αλλά και του ευρύτερου κοινωνικού συνόλου ώστε να παρέχει στήριξη στους καρκινοπαθείς θα ήταν ευχής έργο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ - ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

| | |
|---|--|
| PDGF: platelet-derived growth factor | PKA: protein kinase A |
| TGF- α : transforming growth factor- α | MDSCs: myeloid- derived suppressor cells |
| EGF-R: epidermal growth factor receptor | MAPK: mitogen activated protein kinase |
| GTP: guanosine-5'-triphosphate | cAMP: cyclic adenosine monophosphate |
| GDP: guanosine-5'-diphosphate | ADRs: adrenergic receptors |
| CDK: cyclin dependent kinase | CREB/ATF: cAMP responsive element binding protein/ activating transcription factor |
| APC: adenomatous polyposis coli | Epac: exchange protein activated by cAMP |
| TGF- β : transforming growth factor- β | HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal axis |
| Bcl-2: B- cell lymphoma 2 gene | GC: glucocorticoids |
| GM-CSF: granulocyte-macrophage colony- stimulating factor | AP-1: activator protein-1 |
| VEGF: vascular endothelial growth factor | NF- κ B: nuclear factor kappa beta |
| HGF/SF: hepatocyte growth factor/scatter factor | TNF- α : tumor necrosis factor- α |
| MMPs: metalloproteinases | FAK: focal adhesion kinase |
| NGF: nerve growth factor | NKG ₂ D/L: natural killer group 2 member D/Ligand |
| VP: vasopressin | PG: prostaglandins |
| CRH: corticotrophin releasing hormone | Tregs: T-regulatory cells |
| PVN: paraventricular nucleus | M-CSF: macrophage colony- stimulating factor |
| ACTH: adrenocorticotrophic hormone | SDR: repeated social stress |
| CL: cortisol | TIL: tumor infiltrating lymphocytes |
| E, NE: epinephrine, norepinephrin | GATA-1: globin transcription factor-1 |
| SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors | CBSM: cognitive behavioral stress management |
| DA: dopamine | Th: T helper lymphocytes |

ΒΙΒΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Aliper, A. M., Frieden-Korovkina, V. P., Buzdin, A., Rumiantsev, S. A., & Zhavoronkov, A. (2014). A role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers. *Cancer Medicine*, 3(4), 737-746. doi:10.1002/cam4.239
- American Cancer Society (2016). Signs and symptoms of cancer. Retrieved May 26, 2016, from www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signsandsymptoms/cancer
- Andersen, B. L., Farrar, W. B., & Golden-Kreutz, D., Glaser, R., Emery, C. F., Crespín, T. R., Shapiro, C. L., & Carson, W. E. III. (2004). Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 3570-3580. doi: 10.1200/JCO.2004.06.030
- Andersen, B. L., Farrar, W. B., Golden-Kreutz, D., Emery, C. F., Glaser, R., Crespín, T., & Carson, W. E., III. (2007). Distress reduction from a psychological intervention contributes to improved health for cancer patients. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 953-961. doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.005
- Andersen, B. L., Yang, H. C., Farrar, W. B., Golden-Kreutz, D., Emery, C. F., Thornton, L. F., Young, D. C., & Carson, W. E., III. (2008). Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*, 113(12), 3450-3458. doi:10.1002/cncr.23969.
- Andersen, B. L., Thornton, L. M., Shapiro, C. L., Farrar, W. B., Mundy, B. L., Yang, H., & Carson, W. E. III. (2010). Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clinical Cancer Research*, 16(12), 3270-3278. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0278
- Antoni, M. H. (2013). Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer. *Brain, Behavior and Immunity*, 30, 88-98. doi:10.1016/j.bbi.2012.05.009
- Armaiz-Pena, G. N., Cole, S. W., Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2013). Neuroendocrine influences on cancer progression. *Brain, Behavior and Immunity*, 30, 19-25. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.005
- Arrestin (n.d.). In *Wikipedia*. Retrieved June 1, 2016, from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Arrestin>
- Bailey, S. R., Nelson, M. H., Himes, R. H., Li, Z., Mehrotra, S., & Paulos, C. M. (2014). Th17 cells in cancer: The ultimate identity crisis. *Frontiers in Immunology*, 5(276).

doi:10.3389./fimmu.2014.00276

- Baragano-Raneros, A., Suarez-Alvarez, B., & Lopez-Larrea, C. (2014). Secretory pathways generating immunosuppressive NKG₂D ligands: New targets for therapeutic intervention. *Oncoimmunology*, *3*, e28497. doi:10.4161/onci.28497
- Ben-Eliyahu, S., Page, G. G., & Schleifer, S. J. (2007). Stress, NK cells, and cancer: still a promissory note. *Brain, Behavior and Immunity*, *20*, 881-887. doi:10.1016/j.bbi.2007.06.008
- Berger, A. (2000). Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? *British Medical Journal*, *321*, 424.
- Chambers, W. H., Rabinowich, H., & Herberman, R. B. (2003). Tumor-associated immunodeficiency and implications for tumor development and prognosis. In D. K. Kufe, R. E. Pollock, R. R. Weichselbaum, R. C. Bast, T. S. Gausler, J. F. Holland, & Frei, E. III. (Eds). *Holland-Frei Cancer Medicine*, (6th ed.). Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12565/>
- Cole, S., Sood, A. K. (2012). Molecular pathways: beta- adrenergic signaling in cancer. *Clinical Cancer Research*, *18*(5), 1201-1206. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0641.
- Cole, S. W., Nagaraja, A. S., Lutgendorf, S. K., Green, P. A., & Sood, A. K. (2015). Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *National Review of Cancer*, *15*(9), 563-572. doi:10.1038/nrc3978.
- Costanzo, E. S., Sood, A. K., & Lutgendorf, S. K. (2011). Biobehavioral influences on cancer progression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *31*(1), 109-132. doi: 10.1016/j.iac.2010.09.001
- Finucane, D. M., Bossy- Wetzell, E., Waterhouse, N. J., Cotter, T. J., & Green, D. R. (1999). Bax- induced caspase activation and apoptosis via cytochrome c release from mitochondria is inhibitable by Bcl-xL. *The Journal of Biological Chemistry*, *274*(4), 2225-2233. doi: 10.1074/jbc.274.4.2225
- Golden, S., Covington, H., Berton, O., & Russo, SJ. (2011). A standardized protocol of repeated social defeat stress in mice. *National Protocol*, *6*(8), 1183-1191. doi: 10.1038/nprot.2011.361
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation and cancer. *Cell*, *140*(6), 883-899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
- Hale, W. G., Saunders, V. A., & Margham, J. P. (2005). Orthologous genes. In *Medical*

- Dictionary - the free dictionary*. Retrieved June 10, 2016, from www.thefreedictionary.com/ortholog
- Heinlein, CA, & Chang, C. (2005). Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrinology Reviews*, 25(2), 276-308.
- Killion, JJ., Radinsky, R., & Fidler, IJ. (1998). Orthotopic models are necessary to predict therapy of transportable tumors in mice. *Cancer Metastasis Review*, 17(3), 279-284.
- Kumar, V., Cotran, R. S., & Robbins, S. L. (2008). *Βασική Παθολογική Ανατομική* (7^η έκδ.). Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου.
- Καραδήμας, Ε. Χ. (2005). *Η ψυχολογία της υγείας: θεωρία και κλινική πράξη* (1^η έκδ.). Αθήνα: Τυπωθήτω.
- Κύτταρα νευρικού συστήματος (n.d.). Ανακτήθηκε 1 Ιουνίου, 2016, από Βικιπαίδεια: https://el.wikipedia.org/wiki/Κύτταρα_νευρικού_συστήματος
- Larue, L., & Bellacosa, A. (2005). Epithelial - mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. *Oncogene*, 24,7443-7454. doi: 10.1038/sj.onc.1209091
- Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2011). Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms. *Psychosomatic Medicine*, 73(9), 724-730. doi: 10.1097/PSY.0b013e318235be76
- Lutgendorf, S. K., Sood, A. K., & Antoni, M. H. (2010). Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4094-4099. doi:10.1200/JCO.2009.26.9357
- Ma, Q. (2010). Transcriptional responses to oxidative stress: pathological and toxicological implications. *Pharmacology and Therapeutics*, 125(3), 376-393. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.11.004
- McDonald, P. G., O' Conell, M., & Lutgendorf, S. K. (2013). Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, 1-9. doi:10.1016/j.bbi.2013.01.003
- Micrometastasis (n.d.). In *Wikipedia*. Retrieved June 4, 2016 from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Micrometastasis>
- Moreno-Smith, M., Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2010). Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncology*, 6(12), 1863-1881. doi: 10.2217/fon.10.142
- Μυλωνά, Β. (2013). *Μελέτη της δράσης της συνδυασμένης χρήσης ακτινοβολίας X και*

διφωσφονικών σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού και μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (Ανέκδοτη διπλωματική εργασία μεταπτυχιακού διπλώματος). Πανεπιστήμιο Πατρών.

National Cancer Institute (2002). NCI dictionary of cancer. Retrieved 28 May, 2016, from <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45587>

Paoli, P., Giannoni, E., & Chiarugi, P. (2013). Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1833(12), 3481-3498. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.026

Powell, N.D., Tarr, A. J., & Sheridan, J. F. (2013). Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, 41-47. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.015

Raghavan, K. S., Clarke, R., & Shajahan-Haq, A. H. (2015). Integrating proteotoxic stress response pathways for induction of cell death in cancer cells: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. In G. T. Wondrak (Ed.), *Stress Response Pathways in Cancer* (pp. 183-202). New York: Springer.

Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology & Medicine*, 49, 1603-1616.

Rodvoid, J. J., Mahadevan, N. R., & Zanetti, M. (2015). Cell- nonautonomous ER stress - mediated dysregulation of immunity by cancer cells. In G. T. Wondrak (Ed.), *Stress Response Pathways in Cancer* (pp. 397-429). New York: Springer.

Schmid, M. C., & Varner, A. (2010). Myeloid cells in the tumor microenvironment: Modulation of tumor angiogenesis and tumor inflammation. *Journal of Oncology*, 2010, 1687-8450. doi: 10.1155/2010/201026

Seppa, N. (2015). Body and brain: new cancer drugs wake up sleeping killer T cells: The frontline immune system fighters, often evaded by tumors, might now resume the attack. *Science News*, 188(1), 14.

Shi, Y., Liu, C. H., Roberts, A. I., Das, J., Xu, G., Ren, G., Zhang, Y., Zhang, L., Yuan, Z. R., Tan, H. S. W., Das, G., & Devadas, S. (2006). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell Research*, 16, 126-133. doi: 10.1038/sj.cr.7310017

Sica, A., & Bronte, V. (2016). Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1155-1166.

- Smyth, M. J., Cretney, E., Kelly, J. M., Westwood, J. A., Street, S. E. A., Yagita, H., Takeda, K., van Dommelen, S. L. H., Degli-Esposti, M. A., & Hayakawa, Y. (2005). Activation of NK cell toxicity. *Molecular Immunology*, 42(4), 501-510. doi:10.1016/j.molimm.2004.07.034
- Solinas, G., Germano, G., Mantovani, A., & Allavena, P. (2009). Tumor-associated macrophages (TAM) as major players on the cancer- related inflammation. *Journal of Leucocyte Biology*, 86, 1065- 1073. doi:10.1189/jlb.0609385
- Swann, J. B., Smyth, M. J. (2007). Immune surveillance of tumors. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1137-1146. doi:10.1172/JCI31405
- Tanchot, C., Terme, M. , Pere, H., Tran, T., Banhamouda, N., Strioga, M., Banissi, C., Galuzzi, L., Kroemer, G., & Tartour. E. (2012). Tumor-infiltrating regulatory T cells: phenotype, role, mechanism of expansion in situ and clinical significance, *Cancer Microenvironment*, 6, 147-157. doi:10.1007/s12307-012-0122-y
- T helper 17 cell (n.d.). In *Wikipedia*. Retrieved May 28, 2016 from: https://en.wikipedia.org/wiki/T_helper_17_cell
- Thornton, L. M., Andersen, B. L., Schuler T. A., & Carson, W. E., III. (2008). A psychosocial intervention reduces inflammatory markers by alleviating depressive symptoms: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 71(7), 715-724. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181b0545c
- Tsujimoto, Y. (1998). Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria? *Genes to Cells*, 3, 697-707.
- Τζελέπη, Β. (2006). *Ο ρόλος του μικροπεριβάλλοντος στην ανάπτυξη, διήθηση και μετάσταση των νεοπλασμάτων* (Ανέκδοτη μεταπτυχιακή εργασία). Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα.
- Vachani, C. (2016). Hormone therapy: the basics, Retrieved June 9, 2016 from: <http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?c=14&id=292>
- Volden, P. A., & Conzen, S. D. (2013). The influence of glucocorticoid signaling on tumour progression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30(0), 26-31. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.022.
- Voronov, E., Carmi, Y., & Apte, R. N. (2014). The role IL-1 in tumor- mediated angiogenesis. *Frontiers in Physiology*, 5, article 114, 1-11. doi: 10.3389/fphys.201400114
- Wiener, J. R., & Gallick, G. E. (2012). Nonreceptor tyrosine kinases and their roles in cancer. In D. A. Frank (Ed.), *Signaling pathways in cancer pathogenesis and therapy* (pp. 39-

52). New York: Springer

Walhauer, I., & Steinle, A. (2008). NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene*, 27, 5932-5943. doi:10.1038/onc.2008.267