

Wpływ stresu na układ odpornościowy w przebiegu choroby nowotworowej z perspektywy biomedycznej

The effect of stress on the immune system in the course of tumor from the biomedical perspective

Agnieszka Rolińska¹, Jacek Furmaga², Wojciech Czyżewski³

¹Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Leczenia Żywieniowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Zakład Dydaktyki i Symulacji Medycznej Katedry Anatomii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Psychoonkologia 2017, 21 (2): 58–65

DOI: <https://doi.org/10.5114/pson.2017.71381>

Adres do korespondencji:

dr Agnieszka Rolińska
Zakład Psychologii Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 15
20-093 Lublin
e-mail: agnieszka.rolinska@umlub.pl

Streszczenie

Psychoneuroimmunologia bada relacje między psychiką a organizmem z punktu widzenia zależności, które zachodzą między układem nerwowym i odpornościowym. Podejmuje szczególnie kwestie wpływu doświadczanego stresu na stan zdrowia jednostki. Przełomem dla powstania tej dyscypliny nauki były odkrycia w dziedzinie medycyny w latach 60. XX w., które potwierdziły, że dotychczasowe przekonanie o niezależności układu immunologicznego i nerwowego jest bezpodstawne. Z biegiem lat wiedza na temat relacji, jaka zachodzi między tymi układami, zwiększała się. W ostatnim czasie można zaobserwować znaczny wzrost zainteresowania tematyką stresu jako czynnika przyczyniającego się do powstawania lub wpływającego na przebieg wielu chorób (zwłaszcza nowotworowych) poprzez osłabienie odporności. W pracy opisano zależność między układem immunologicznym i nerwowym oraz przedstawiono doniesienia naukowe podejmujące analizę znaczenia stresu w rozwoju nowotworów. Zwrócono także uwagę na istotne kwestie związane z metodologią badań nad rolą stresu w zaburzeniach odporności człowieka.

Abstract

Psychoneuroimmunology studies the relationship between the psyche and the body from the point of view of the interactions between the nervous and immune systems. It also examines the influence of the experienced stress on a person's state of health. The breakthrough leading to the emergence of this branch of science came with the medical discoveries of the 1960s which showed that the belief in an absolute independence of the immune and nervous systems had been erroneous and unsubstantiated. In the course of time, the knowledge of the interaction taking place between these two systems has been increasing. Lately, there has been a considerable increase in the interest in the issue of stress as a factor contributing to the emergence or development of numerous diseases through its negative impact on immunity. The present paper shows the interactions between the immune and nervous systems and presents the most recent scientific publications on the impact of stress on tumor development. Also, important issues connected with the methodology of the research on the role of stress in human immunological disorders are taken into account.

Słowa kluczowe: psychoneuroimmunologia, układ nerwowy, układ immunologiczny, stres, nowotwór.

Key words: psychoneuroimmunology, nervous system, immune system, stress, neoplasm.

Wprowadzenie

W ostatnich latach można zaobserwować intensywny rozwój badań nad wpływem stresu na zaburzenia odporności człowieka, które są podejmowane zarówno w obrębie nauk medycznych, jak i samej psychologii. Wzrost zainteresowania tą tematyką zaowocował powstaniem nowego obszaru psychoneuroimmunologii. Psychoneuroimmunologia integruje elementy wiedzy z różnych dyscyplin naukowych, korzystając z dorobku psychologii klinicznej, immunologii, endokrynologii, neurologii, psychiatrii i farmakologii [1]. Jest przejawem interdyscyplinarnego podejścia do badań nad zdrowiem człowieka w naukach medycznych. Określenie „psychoneuroimmunologia” jest używane przede wszystkim w odniesieniu do następujących obszarów badawczych:

- neuroimmunomodulacji – odkrywającej zależności między czynnikami modulującymi funkcjonowanie układu odpornościowego a układem nerwowym,
- neuroendokrynoimmunologii – uwzględniającej ponadto oddziaływanie hormonów na układ odpornościowy i wpływ komórek tego układu na układ neuroendokryny,
- znaczenia komórek układu odpornościowego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; przemieszczanie się takich komórek, jak makrofagi i limfocyty, przez barierę krew–mózg,
- interakcji zachodzących między psychiką człowieka, zwłaszcza doświadczanym stresem, a zaburzeniami układu immunologicznego [2].

Do lat 60. XX w. w nauce panowało przekonanie o autonomii układów odpornościowego, hormonalnego i nerwowego [3]. Z czasem coraz liczniejsze badania ostatecznie podważyły ten pogląd. Warto dodać, że już w latach 20. XX w. rosyjscy naukowcy badali zjawisko klasycznego warunkowania układu odpornościowego, co wiązało się z odkryciem odruchu warunkowego [4]. W tym czasie powstały także prace na temat zmian immunologicznych w zaburzeniach psychicznych, a niewiele później dzięki pracy Hansa Selye’a pojawiły się doniesienia naukowe z zakresu psychosomatyki [5].

Na przestrzeni ostatnich lat wiedza o powiązaniach istniejących między układem nerwowym a immunologicznym znacznie się pogłębiła. Liczba publikacji naukowych z zakresu psychoneuroimmunologii o znaczeniu stresu w rozwoju m.in. nowotworów jest coraz większa.

Celem pracy jest przedstawienie związku między układem nerwowym a immunologicznym, dającego podstawę dla poszukiwania zależności psychoneuroimmunologicznych w przebiegu choroby nowotworowej. Podjęto także kwestie warto-

ści metodologicznej badań nad wpływem stresu psychicznego na zmiany parametrów układu odpornościowego.

Układ nerwowy i odporność człowieka

Zależność, jaka zachodzi między układem nerwowym a immunologicznym, ma charakter dwukierunkowy. Mózg wpływa na narządy limfatyczne na dwa sposoby: poprzez autonomiczny układ nerwowy bądź przy udziale osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [2, 6]. Oś ta jest uznawana za jeden z głównych regulatorów odpowiedzi organizmu na stres. Nerwy mają zakończenia (noradrenergiczne, cholinergiczne, peptydergiczne) w centralnych i obwodowych narządach limfatycznych, a komórki układu odpornościowego wpływają na mózg, produkując takie związki, jak cytokiny, neuroprzekazniki czy immunoglobuliny [2]. Uwalniane przez komórki układu nerwowego substancje prowadzą do zmian w odpowiedzi odpornościowej organizmu. Komórki układu immunologicznego – makrofagi i limfocyty – mają na powierzchni receptory, dzięki którym mogą odbierać sygnały przekazywane przez ośrodkowy układ nerwowy za pomocą wielu różnych neuroprzekazników [5–7], te zaś wywołują swoiste zmiany w aktywności układu odpornościowego [2]. Co więcej, okazuje się, że komórki limfoidalne zwrotnie wpływają na wydzielanie neroprzekaźników w zakończeniach nerwowych obecnych w układzie odpornościowym, jak również same mają zdolność wytwarzania wielu neuroaktywnych substancji [8]. Działalność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (*hypothalamic-pituitary-adrenal* – HPA) może być regulowana m.in. przez makrofagi i limfocyty, które reagują na wydzielanie noradrenaliny, oraz przez cytokiny wpływające na uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotrophic hormone* – ACTH) [9].

Oś HPA stanowi jeden z głównych sposobów oddziaływania przez układ nerwowy na intensywność przebiegu reakcji odpornościowych. Wydzielane pod jej nadzorem glikokortykosteroidy nie pozwalają na nadmierną aktywację komórek immunokompetentnych i nadaktywność układu odpornościowego [10]. Z kolei cytokiny mogą wywoływać sekrecję czynnika uwalniającego hormon kortykotropowy (*corticotropin-releasing hormone* – CRF) i peptydów ACTH przysadki i podwzgórza, które w następstwie powodują zwiększenie liczby glikokortykosteroidów we krwi [11]. Spektrum oddziaływania cytokin jest znaczące i zróżnicowane [12]. Przypisywana jest im rola podstawowych łączników między układem nerwowym a immunologicznym. Wpływ układu immunologicznego

na zachowanie, poprzez działanie tych substancji, stanowi w ostatnich latach cel wielu badań. Oprócz inicjowania procesów odpornościowych w ośrodkowym układzie nerwowym oddziałują one na takie stany, jak sen, gorączka, brak apetytu, odczuwanie bólu czy zmiany w aktywności ruchowej [4, 13]. Doniesienia z niektórych badań potwierdzają bardzo ważne znaczenie cytokin w przebiegu m.in. degeneracji i odnawiania neuronów czy rozwoju depresji [10, 14]. Przykładem może być interleukina 6 (IL-6), będąca jedną z ważniejszych cytokin regulujących mechanizmy obronne organizmu. Odgrywa ona istotną rolę w patomechanizmie wielu chorób i zaburzeń nastroju. Wykazano, że poziom IL-6 wzrasta w zaburzeniach depresyjnych, co jest m.in. związane ze zwiększonym stężeniem glikokortykosteroidów, nasilających stan depresji [15–17]. Popularne w ostatnim czasie jest analizowanie tzw. modelu depresji indukowanej cytokinami (*the model of cytokine-induced depression*), ponieważ niektóre badania dowiodły, że terapia cytokinami może powodować depresję [18]. Podwyższony poziom IL-6 zaobserwowano także w innych zaburzeniach psychicznych – zespole stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder* – PTSD) i u pacjentów z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym (*obsessive-compulsive disorder* – OCD) [19]. Warto podkreślić, że receptory dla IL-1, IL-2, IL-6 i kilku innych cytokin zostały odkryte w mózgu. Cytokiny te okazały się zdolne do przekraczania bariery krew–mózg [20]. Powyższe obserwacje wskazują na zdolność cytokin do znaczącego oddziaływania na funkcjonowanie mózgu.

Analizując dalej zależności między układem nerwowym a odpornościowym, warto podkreślić, że obecnie wiadomo, iż zakończenia nerwów współczulnych w grasicy, szpiku, śledzionie i węzłach chłonnych tworzą z limfocytami połączenia o właściwościach charakterystycznych dla zakończeń synaptycznych układu nerwowego [4]. Co ciekawsze na podstawie obserwacji dowiedziono, że urazy mózgu (głównie podwzgórza i układu limbicznego) bądź stymulacja niektórych szlaków nerwowych prowadzą do zaburzeń układu odpornościowego, np. zmniejszenia liczby produkowanych przeciwciał [11].

Między układem odpornościowym a hormonalnym również zachodzą wzajemne relacje. Komórki układu immunologicznego są zaopatrzone w receptory dla hormonów, które w różny sposób wpływają na reakcję odpornościową organizmu, np. kortykotropina wpływa hamująco na powstawanie przeciwciał i wydzielanie cytokin, a endorfiny i enkefaliny oddziałują na proliferację limfocytów, tworzenie przeciwciał, wydzielanie interferonu γ (IFN- γ) i aktywność komórek „natu-

ralni zabójcy” (*natural killers* – NK) [21–23]. Należy podkreślić, że zarówno kortykotropina, jak i endorfiny i enkefaliny (zmniejszające percepcję bólu) biorą udział w reakcji stresowej.

Przytoczone powyżej przykłady dały naukowcom podstawę do rozpatrywania stanu zdrowia i choroby w szerszym kontekście. Możliwe stało się stawianie hipotez o bezpośrednim wpływie psychiki na stan organizmu. Jednym z głównych zagadnień badawczych w obrębie psychoneuroimmunologii jest oddziaływanie stresu poprzez układ nerwowy na zmiany niektórych parametrów układu immunologicznego. Doświadczany przez jednostkę stres prowadzi do załamania się równowagi nie tylko na poziomie psychicznym – poprzez dezintegrację psychiczną i dezadaptacyjność stosowanych dotychczas mechanizmów obronnych osobowości – lecz także na poziomie biologicznym.

Powiązania między stresem a odpowiedzią immunologiczną mogą być pośrednie, biorąc pod uwagę aspekt behawioralny. Dla przykładu, niepowodzenia w radzeniu sobie ze stresującymi doświadczeniami mogą prowadzić do angażowania się przez jednostkę w zachowania szkodliwe dla zdrowia, np. spożywanie w nadmiarze alkoholu, co negatywnie wpływa na układ odpornościowy [24]. Stres powoduje też zaburzenia snu [25] mogące prowadzić do zmian w aktywności parametrów immunologicznych [26–28]. Obecnie wiemy, że relację stres – układ odporności można również rozpatrywać na poziomie zależności bezpośrednich.

Psychoneuroimmunologia a rozwój nowotworów

Pytania badawcze stawiane przez naukowców w obrębie tematyki nowotwory a psychoneuroimmunologia można zaklasyfikować do trzech kategorii [29]:

- 1) Jakie rodzaje stresorów lub stany psychiczne (np. depresja) wpływają na powstanie guza nowotworowego oraz progresję komórek rakowych? W jakim stopniu dochodzi do interakcji w tym procesie między stresem a czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, osobowością i rodzajem nowotworu?
- 2) Jakie mechanizmy reakcji neuroendokrynologicznych i nerwowych w odpowiedzi na stres powodują zmiany w układzie odporności związane z rozwojem nowotworów? I jakie to są zmiany?
- 3) Czy istnieją oddziaływania psychologiczne (np. psychoterapia) lub farmakologiczne (np. farmakoterapia benzodiazepinami, blokerami receptorów β -adrenergicznych), które modulują od-

powieź organizmu na stres, hamują szkodliwy wpływ procesów neuroimmunologicznych na rozwój komórek rakowych?

W niniejszej pracy skoncentrowano się na przybliżeniu drugiego z powyżej wymienionych obszarów badawczych.

Prowadzone w ostatnich latach badania dowodzą możliwości wpływu stresu na rozwój komórek nowotworowych w organizmie poprzez powodowanie różnego rodzaju zmian hormonalnych, neurotransmitery i neuropeptydy. Na ich podstawie niektórzy badacze wysunęli przypuszczenia, że powodzenie w walce z nowotworem może zależeć również od skutecznego radzenia sobie ze stresem i wywoływanych przez nowotwór emocjami.

Pierwsze usiłowania określenia czynników psychologicznych leżących u podłoża rakotwórczości można odnaleźć w starożytności – Galen w II w. p.n.e. uważał, że kobiety o melancholijnym usposobieniu charakteryzuje większe prawdopodobieństwo raka piersi z powodu zaburzenia równowagi czarnej żółci [30].

Współcześnie hipoteza o psychogennej istocie powstawania nowotworów została podważona [31], gdyż trudno udowodnić założenie, że stres może powodować trwałe zmiany w sekwencjach nukleotydów, prowadząc do mutacji na poziomie genów [32]. Aktualnie naukowcy przyjmują, że w genecie większości nowotworów główną rolę odgrywają czynniki genetyczne, aczkolwiek nie jest bagatelizowany wpływ czynników środowiskowych. Jednocześnie na przestrzeni ostatnich 25 lat badacze wysunęli przypuszczenie, że stres, wywołując reakcję neuroendokrynną, może mieć istotne znaczenie dla rozwoju komórek nowotworowych, jednak dokładne mechanizmy leżące u podłoża tych procesów są nadal analizowane [33]. Dowodów na te założenia dostarczają badania prowadzone w ostatnich latach na zwierzętach, które sugerują, że czynniki psychologiczne, takie jak stres czy style radzenia sobie, wpływają w istotny sposób na rozwój nowotworów [34–38].

W jednym z badań tego rodzaju naukowcy z Uniwersytetu Medycznego Wake Forest udowodnili, że epinefryna powoduje zmiany w komórkach guza prostaty i gruczołu piersiowego, które uodporniają je na apoptozę [39]. Epinefryna jest produkowana przez nadnercza. Jej ilość we krwi gwałtownie się zwiększa pod wpływem stresu i może się utrzymywać w podwyższonym ponad normę stężeniu, gdy doświadczany stres ma charakter przewlekły lub osoba znajduje się w stanie depresji [39]. Wspomniane badanie miało charakter eksperymentu na modelu zwierzęcym, poddanego analizie molekularnej. Warto dodać, że kilka lat wcześniej o negatywnym wpływie epi-

nefryny w przebiegu innego rodzaju nowotworu (jajnika) – poprzez nasilenie produkcji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) w komórkach rakowych – donosili Lutgendorf i wsp. [40]. Kolejni badacze wykazali, że nasilenie inwazyjności tego rodzaju nowotworu pod wpływem epinefryny zachodzi prawdopodobnie za pośrednictwem metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (*the matrix metalloproteinases* – MMPs) [40]. Jest to grupa zależnych od cynku enzymów proteolitycznych syntetyzowanych w komórkach organizmu i uwalnianych do przestrzeni międzykomórkowej [42]. Zmiany aktywności metaloproteinaz zostały zaobserwowane przez naukowców w wielu stanach o charakterze patologicznym, takich jak procesy zapalne czy choroby degeneracyjne, oraz w nowotworach [42].

Interesujący eksperyment na myszach przeprowadzili Vegas i wsp. [43]. Wszystkie gryzonie poddano oddziaływaniu na stres o charakterze socjalnym – myszy były umieszczane w klatkach na 12 dni z agresywnymi osobnikami tej samej płci. Ponadto części z nich podawano leki o działaniu antagonistycznym wobec receptorów β -adrenergicznych i receptora czynnika uwalniającego kortykotropinę w celu zablokowania oddziaływania osi HPA w czasie doświadczanego stresu. U myszy, u których zastosowano tego rodzaju procedurę, zaobserwowano znacznie mniej ognisk przerzutowych guza typu B16F10 o niedużych obszarach w porównaniu z grupą kontrolną [43]. Z kolei de la Roca-Chiapas i wsp. w swoim eksperymencie wyidukowali proces nowotworowy u szczurów poprzez podanie pojedynczej dawki *N*-metyl-*N*-nitroso-urea 50 mg/kg w dwóch grupach [44], przy czym w jednej z grup (eksperymentalnej) wszystkie osobniki odizolowano od siebie na długi czas – co po 10 tygodniach izolacji spowodowało zachowania o charakterze lękowym. W grupie tej – w porównaniu z grupą kontrolną (osobniki żyjące w stadzie w obszernych klatkach) – poziom kortykosteronu, liczba rozwiniętych guzów oraz ich objętość były większe.

Jedne z wcześniejszych badań na temat zależności między stresem a rozwojem nowotworów dotyczyły analizy komórek NK. Komórki NK są pierwszą linią obrony w zakażeniach wirusowych, odgrywają również ważną rolę w obronie przeciwnowotworowej. Udowodniono, że niedobór komórek NK oraz zaburzenia ich funkcji mogą prowadzić do ciężkich nawracających zakażeń wirusem opryszczki (HSV) [45]. Irwin i Miller wykazali zmniejszenie aktywności komórek NK i innych komórek odpowiedzi cytotoksycznej pod wpływem silnego stresu, np. po śmierci małżon-

ka [46, 47]. Zmniejszenie aktywności komórek NK stwierdzono też u pacjentów z ciężką depresją [48]. Wiele danych wskazuje również na związek pomiędzy depresją a rozwojem nowotworów, a łącznikiem pomiędzy tymi chorobami może być zaburzona funkcja komórek NK [49, 50]. Początkowo uważano, że to depresja wywołuje zmiany w układzie immunologicznym. Obecnie zależność depresja – układ immunologiczny analizowana jest także z odwrotnej perspektywy. Przelomowe w tym względzie okazały się obserwacje pacjentów z nowotworami poddanych terapii cytokinami, w wyniku której dochodziło do rozwoju depresji [51, 52]. Niektórzy badacze idą dalej, poddając analizie stan układu immunologicznego u pacjentów z psychozami [53, 54].

Naukowcy, tworząc modele teoretyczne z zakresu psychoneuroimmunologii, starają się usystematyzować lub zobrazować wiedzę na temat relacji między stresem a rozwojem nowotworów. Kajdaniuk i wsp. na podstawie dokonanego przeglądu badań przedstawili model zależności między doznawanym stresem a zaburzeniami w funkcjonowaniu organizmu, które mogą prowadzić do postępu choroby nowotworowej. W pracy dowodzą możliwości wpływania stresu na rozwój nowotworu poprzez wywoływanie zakłóceń równowagi między poziomem endogennych opioidów a pracą wydzielniczą szyszynki [55]. Endogenne układy opioidowy i szyszynka wpływają na pracę przysadki mózgowej, stymulują mechanizmy immunologicznej obrony organizmu i są w stanie regulować wzrost niektórych rodzajów nowotworów. Z kolei przeżywany stres oddziałuje na funkcjonowanie zarówno endogennego układu opioidowego, jak i na szyszynkę [55]. Inni badacze podkreślają, że poza osią HPA stres aktywuje również sympatyczny układ nerwowy [56]. Uwalniane podczas tego mechanizmu katecholaminy (dopamina, epinefryna, norepinefryna) i neuropeptydy uznawane są za jedne z biochemicznych wyznaczników doznawanego stresu. Kiedy doświadczane wydarzenia stresowe mają charakter przewlekły, może dojść do patologicznych zmian w organizmie, które wspomagają rozwój różnych nowotworów, wpływając na proliferację i angiogenezę komórek guza [56].

Ciekawego przeglądu piśmiennictwa na temat zależności między stresem a rozwojem nowotworów dokonali Moreno-Smith i wsp. [57]. Autorzy uwzględnili w analizie doniesień naukowych na ten temat podział na różne fazy w procesie powstawania przerzutów (tj. przemieszczania się komórek nowotworu do innych, często odległych tkanek i tworzenia wtórnych guzów): angiogenezę, proliferację, adhezję komórek nowotworowych,

ich migrację oraz przeżywalność. Proces metastazy ma charakter kaskadowy. Tworzenie naczyń krwionośnych wokół guza (co umożliwia dostarczenie tlenu i składników odżywczych) warunkuje jego dalszy wzrost i nazywane jest angiogenezą nowotworową. Polifercja polega na namnażaniu się komórek, a adhezja umożliwia interakcje międzykomórkowe w tkance. Migracja komórek nowotworowych obejmuje ich oderwanie się od głównego guza, wnikanie do światła naczyń i przetrwanie w krążeniu. Kolejne kroki to wydostanie się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej, „uśpienie” w narządzie docelowym, a następnie wydzielanie czynników wzrostowych i rozprzestrzenianie się. Wyżej wymienieni autorzy wskazują, że: 1) hormony stresu (np. epinefryna, norepinefryna) stymulują angiogenezę, migrację i inwazję komórek, co prowadzi do nasilonego wzrostu i postępu guza, 2) glikokortykoidy hamują indukowaną chemioterapią apoptozę komórek nowotworowych i wzmacniają ich przeżycie, 3) dopamina opóźnia wzrost guza przez hamowanie angiogenezy [57].

Trudności metodologiczne w pomiarze relacji stres – układ immunologiczny

Warto zwrócić uwagę na to, że opisywana często przez naukowców problematyka związku między stresem a powstawaniem czy nasileniem się problemów zdrowotnych bywa zbyt upraszczana. Niewątpliwie czynniki stresotwórcze mogą dokonywać zmian w odporności człowieka, oddziałując na oś HPA i układ współczulny. Należy jednak pamiętać, że zmiany, jakie wywołują, zależą od wielu zmiennych związanych m.in. z rodzajem stresorów doświadczanych przez daną osobę. Dotyczy to przede wszystkim ilości, jakości i nasilenia działającego stresu, długości jego trwania, stopnia kontrolowalności przez jednostkę. Nie bez znaczenia są także charakterystyczne dla danej jednostki osobowościowe predyspozycje interpersonalne sprzyjające zmaganiu się z sytuacjami trudnymi i ułatwiające adaptację do środowiska społecznego [58]. Patrząc na te zagadnienia z perspektywy metodologicznej, bardzo istotne okazuje się, w jaki sposób mierzymy doświadczany przez osobę stres i które bodźce w badaniu określamy jako stresotwórcze. Trudno jest dokonać precyzyjnego pomiaru doświadczanego przez jednostkę stresu, uwzględniając wszystkie powyższe czynniki. Prawdopodobnie dlatego zagadnienie stresu w badaniach z zakresu psychoneuroimmunologii bywa często traktowane w sposób uproszczony.

Kolejnym zagadnieniem, na które warto zwrócić uwagę, są badania molekularne w psychoneuroim-

munologii. Stanowią one istotny nurt w rozwoju tej dziedziny [59, 60]. Znacznym ograniczeniem dla wielu badaczy jest jednak brak dostępu do analizy specyficznych parametrów układu immunologicznego i endokrynologicznego. Dotyczy to m.in. badań z udziałem pacjentów z nowotworami. Warto podkreślić, że w wielu badaniach, w których starano się udowodnić wpływ zmiennych psychologicznych na rozwój nowotworów poprzez układ immunologiczny, mierzono „podstawowe” parametry odporności (np. odsetek limfocytów, komórki NK). Znacznie istotniejsze w tym przypadku byłoby określenie specyficznych antygenów nowotworowych i innych czynników wpływających na swoistą odpowiedź przeciwnowotworową, np. receptora dla czynnika wzrostu HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) w nowotworze piersi i jajnika czy antygeny CEA (*carcinoembryonic antigen*) w nowotworze jelita [61]. Tego rodzaju analizy nie są jednak wykonywane rutynowo u wszystkich chorych, a ich pomiar wymaga użycia wyspecjalizowanej aparatury badawczej.

Podsumowanie

Odkrycia ostatnich lat dotyczące zależności i powiązań między układem nerwowym a immunologicznym dały podstawę wielu badaczom do jednoczesnego rozpatrywania dwóch wymiarów zdrowia – psychicznego i somatycznego – co przyczyniło się do powstania nowej dziedziny nauki – psychoneuroimmunologii. W jej ramach poczyniono wiele istotnych obserwacji na temat zmian w odpowiedzi immunologicznej organizmu, do jakich dochodzi pod wpływem czynników stresotwórczych. W ostatnich latach udowodniono, że wzajemne oddziaływania mózg – układ odpornościowy są istotnie modulowane przez czynniki psychologiczne, które wpływają na odporność organizmu i mogą bezpośrednio wpływać na rozwój wielu chorób, takich jak choroby autoimmunologiczne czy też – analizowane w tej pracy – nowotwory. Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy, dowody na znaczenie niektórych czynników psychologicznych w inicjowaniu nowotworów są ograniczone, a nawet sprzeczne [62–66], natomiast znacznie silniej potwierdzono zależności między takimi czynnikami a postępowaniem rozwoju nowotworów [67]. Co ciekawe niektórzy badacze wskazują, że choć przewlekły stres osłabia odporność organizmu, to krótkotrwały – dokładniej tzw. reakcja *fight or flight* – wzmacnia odporność komórkową i zwiększa wczesną odporność na raka płaskonabłonkowego [68].

Warto także pamiętać o trudnościach metodologicznych, na jakie napotykać badacze tej dyscy-

pliny. Dotyczą one przede wszystkim pomiaru doświadczanego przez jednostkę stresu jako zmiennej o psychologicznym charakterze, jak również ograniczonych możliwości analizy niektórych parametrów immunologicznych i endokrynologicznych, takich jak specyficzne antygeny nowotworowe wpływające na swoistą odpowiedź przeciwnowotworową.

Badania z zakresu roli czynników psychologicznych w rozwoju nowotworów będą zapewne intensywnie kontynuowane w najbliższych latach w wielu dziedzinach nauk medycznych w celu wzmocnienia dowodów i wyjaśnienia istniejących wątpliwości. Dotychczasowe odkrycia z pewnością umożliwiły rozwój bardziej spersonalizowanego podejścia do pacjenta w onkologii, w tym uwzględnienia posiadanych przez niego zasobów psychospołecznych.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Fleschner M, Laudenslager M. Psychoneuroimmunology: then and now. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004; 3: 114-130.
2. Stokłosa T. Psychoneuroimmunologia. W: Immunologia. Jakóbiński M (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 326-336.
3. Egger J. From psychobiological stress research to neuropsychoneuroimmunology. *Padiatr Padol* 1992; 27: 91-96 [Article in German].
4. Maier S, Watkins L, Fleschner M. Psychoimmunologia. O współzależnościach pomiędzy zachowaniem, mózgiem i odpornością. *Nowiny Psychologiczne* 1997; 4: 5-32.
5. Biondi M, Kotzalidis GD. Human psychoneuroimmunology today. *J Clin Lab Anal* 1990; 4: 22-38.
6. Quan N, Banks WA. Brain – immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 727-735.
7. Honeyman JF. Psychoneuroimmunology and the Skin. *Acta Derm Venereol* 2016; Suppl 217: 38-46.
8. Besedovsky HO, Rey AD. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 34-44.
9. Ferencik M, Stvrtnová V. Is the immune system our sixth sense? Relation between the immune and neuroendocrine systems. *Bratisl Lek Listy* 1997; 98: 187-198.
10. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007; 87: 873-904.
11. Jegliński W. Mózg a układ odpornościowy. W: Mózg a zachowanie. Górka T, Grabowska A, Zagrodzka J (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006; 91-105.
12. Espinosa E, Bermúdez-Rattoni F. Behavior-immunity relationship: the role of cytokines. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 240-253.
13. Santos RV, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev* 2007; 11: 231-239.
14. Pasic J, Levy W, Sullivan M. Cytokines in Depression and Heart Failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 181-193.
15. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62: 583-606.
16. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201-217.

17. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 357-373.
18. Udina M, Moreno-Espana J, Capuron L i wsp. Cytokine-induced depression: current status and novel targets for depression therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1066-1074.
19. Furtado M, Katzman MA. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res* 2015; 229: 37-48.
20. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system 1: Expression and recognition. *Trends Neurosci* 1995; 18: 83-88.
21. Bogaczewicz J, Kuryłem A, Sysa-Jędrzejowska A, Zalewska-Janowska A. Psychoneuroimmunologia a skóra. *Dermatologia Kliniczna* 2008; 10: 108-111.
22. Falaschi P, Martocchia A, Proietti A i wsp. Neuroendocrinology. *Ann Ital Med Int* 1994; 9: 96-99.
23. Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 384-392.
24. Diaz L, Montero A, Gonzalez-Gross M i wsp. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 50-53.
25. Rosch PJ. Stress and sleep: Some startling and sobering statistics. *Stress Med* 1996; 12: 207-210.
26. Savard J, Miller S, Mills M i wsp. Association between subjective sleep quality and depression on immune-competence in low-income women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med* 1999; 61: 496-507.
27. Irwin M, Mascovich A, Gillin JC i wsp. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. *Psychosom Med* 1994; 56: 493-498.
28. Savard J, Laroche L, Simard S i wsp. Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosom Med* 2003; 65: 211-221.
29. Ben-Eliyahu S, Page GG, Schleifer SJ. Stress, NK cells, and cancer: Still a promissory note. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 881-887.
30. Imbault-Huart MJ. *Histoire Du Cancer. W: Les Maladie Ont Une Histoire.* Le Goff J, Sourmia JC (red.). Seuil, Paris 1985.
31. Juczyński Z. Psychoonkologia jako dziedzina badań i praktyki klinicznej. *Psychoonkologia* 2002; 6: 71-75.
32. Lopez M, Cauchi C, Sergi D i wsp. Psyche and cancer. *Clin Ter* 2010; 161: 69-75.
33. Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 164-170.
34. Vegas O, Fano E, Brain PF i wsp. Social stress, coping strategies and tumor development in male mice: behavioral, neuroendocrine and immunological implications. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 69-79.
35. Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 2007; 6: 430-433.
36. Vegas O, Garmendia L, Arregi A i wsp. Effects of antalarmin and nadolol on the relationship between social stress and pulmonary metastasis development in male OF1 mice. *Behav Brain Res* 2009; 205: 200-206.
37. Cacho F, Garmendia R, Vegas O i wsp. Effects of social stress on tumor development in dominant male mice with diverse behavioral activity profiles. *Psicothema* 2008; 20: 818-824.
38. Azpiroz A, De Miguel Z, Fano E, Vegas O. Relations between different coping strategies for social stress, tumor development and neuroendocrine and immune activity in male mice. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 690-698.
39. Sastry KS, Karpova Y, Prokopovich S i wsp. Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 14094-14100.
40. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E i wsp. Stress-Related Mediators Stimulate Vascular Endothelial Growth Factor Secretion by Two Ovarian Cancer Cell Lines. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4514-4521.
41. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 369-375.
42. Śliwowska I, Kopczyński Z. Matrix metalloproteinases – biochemical characteristics and clinical value determination in breast cancer patients. *Współ Onkol* 2005; 9: 327-335.
43. Vegas O, Garmendia L, Arregi A i wsp. Effects of antalarmin and nadolol on the relationship between social stress and pulmonary metastasis development in male OF1 mice. *Behav Brain Res* 2009; 205: 200-206.
44. De la Roca-Chiapas JM, Barbosa-Sabanero G, Martínez-García JA i wsp. Impact of stress and levels of corticosterone on the development of breast cancer in rats. *Psychol Res Behav Manag* 2016; 5: 1-6.
45. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpes virus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 1731-1735.
46. Irwin M, Daniels M, Risch SC i wsp. Plasma cortisol and natural killer cell activity during bereavement. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 173-178.
47. Irwin M, Daniels M, Smith TL i wsp. Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 98-104.
48. Irwin M, Caldwell C, Smith TL i wsp. Major depressive disorder, alcoholism, and reduced natural killer cell cytotoxicity: role of severity of depressive symptoms and alcohol consumption. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 713-719.
49. Bovbjerg DH, Vladimardsdottir H. Familial cancer, emotional distress, and low natural cytotoxic activity in healthy women. *Ann Oncol* 1993; 4: 745-752.
50. Jung W, Irwin M. Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression: Interaction between depression and cigarette smoking. *Psychosom Med* 1999; 61: 263-270.
51. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 819-824.
52. Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ i wsp. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 468-473.
53. Bullmore ET, Lynall ME. Immunologic therapeutics and psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 260-261.
54. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J i wsp. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2014; 2: 258-270.
55. Kajdaniuk D, Marek B, Buntner B, Matuszewska G. Stres i endogeny układ opioidowy w chorobie nowotworowej: interakcje z osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową i szyszynką. *Psychoonkologia* 1998; 3: 5-10.
56. Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic neurotransmitters and tumor angiogenesis-link between stress and cancer progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706.
57. Moreno-Smith M, Lutgendorf S, Sood AK. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol* 2010; 6: 1863-1881.
58. Sheridan Ch, Radmacher S. *Psychobiologiczne mechanizmy zdrowia i choroby. W: Psychologia zdrowia. Wyzwania dla biomedycznego modelu zdrowia.* Sheridan Ch, Radmacher S. IPZ, Warszawa 1998; 56-67.
59. Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a step-wise progression. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 1009-1018.
60. Shin KJ, Lee YJ, Yang YR i wsp. Molecular Mechanisms Underlying Psychological Stress and Cancer. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 2389-2402.
61. Andersen BL. Biobehavioral outcomes following psychological interventions for cancer patients. *J Consult Clin Psych* 2002; 70: 590-610.
62. Santos MC, Horta BL, Amaral JJ i wsp. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2009; 25: S453-S463.

-
63. Geyer S. Life events prior to manifestation of breast cancer: a limited prospective study covering eight years before diagnosis. *J Psychosom Res* 1991; 35: 355-363.
 64. Lillberg K, Verkasalo P, Kaprio J i wsp. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 415-423.
 65. Lin Y, Wang C, Zhong Y i wsp. Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: a meta-analysis study. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 53.
 66. Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107: 1023-1029.
 67. Ross K. Mapping pathways from stress to cancer progression. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 914-917.
 68. Dhabhar FS, Saul AN, Daugherty C i wsp. Short-term stress enhances cellular immunity and increases early resistance to squamous cell carcinoma. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 127-137.