

Received: 2016.05.25
Accepted: 2017.02.06
Published: 2017.06.12

Stres i jego molekularne konsekwencje w rozwoju choroby nowotworowej*

Stress and its molecular consequences in cancer progression

Magdalena Surman, Marcelina E. Janik

Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Streszczenie

Stres jako niekorzystna dla organizmu sytuacja wywołana czynnikami psychologicznymi, fizjologicznymi czy fizycznymi zaburza jego homeostazę. Rozróżnia się dwa rodzaje stresu: krótkotrwały oraz chroniczny. Chorobie nowotworowej towarzyszy zazwyczaj stres chroniczny, a jego psychologiczne podłoże jest związane z towarzyszącymi diagnozie przeżyciami emocjonalnymi oraz depresją, która nierzadko rozwija się w trakcie przebiegu choroby i terapii. Na poziomie molekularnym czynniki stresogenne wywołują w organizmie wytwarzanie i sekrecję katecholamin czy glikokortykoidów, ale także dopaminy (w ramach reakcji adaptacyjnych organizmu), które poprzez swe swoiste receptory oddziałują na komórki organizmu. Ich wpływem podlegają także komórki zmienione nowotworowo, które mają na powierzchni odpowiednie receptory. Skutkiem tych oddziaływań są zmiany w potencjale proliferacyjnym, zahamowanie procesów apoptotycznych czy wzrost zdolności inwazyjnych i migracyjnych komórek nowotworowych. Sugeruje się zatem, że wywołana stresem stymulacja komórek nowotworowych sprzyja wykształcaniu przez nie bardziej złośliwego fenotypu, przyspieszając tworzenie przerzutów. Prowadzone dla różnych typów nowotworów kliniczne obserwacje dotyczące korelacji między poziomem stresu pacjentów onkologicznych a ich przeżywalnością, jak również analizy ekspresji receptorów hormonów stresu prezentowanych na powierzchni komórek nowotworowych czy inicjowanej przez nie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz jej skutków, nie dają jednoznacznej odpowiedzi o roli stresu w przebiegu choroby nowotworowej. Istnieje potrzeba przeprowadzenia szeroko zakrojonych badań, które pozwolą ponadto określić wpływ stresu na skuteczność stosowanych terapii, zarówno na poziomie klinicznym jak i molekularnym. Niemniej jednak, uwzględnianie aspektu psychologicznego ze szczególnym naciskiem na problem radzenia sobie przez pacjentów ze stresem wynikającym z choroby i prowadzonej terapii, wydaje się istotnym zagadnieniem w przypadku terapii przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe:

stres • adrenalina • nowotwory • adhezja • proliferacja

Summary

Stress, caused by psychological, physiological and physical factors has an adverse impact on human body homeostasis. There are two kind of stress: short-term and chronic. Cancer patients usually live under chronic stress, caused by diagnosis-related strong emotional experience and

*Praca powstała dzięki dofinansowaniu z Fundacji Studentów i Absolwentów UJ „Bratniak”



depression, resulting from various difficulties associated with disease progression and treatment. At the molecular level, stress factors induce production and secretion of stress-related hormones, such as catecholamines, glucocorticoids and dopamine (as a part of adaptational body response), which influence both normal and transformed cells through their specific receptors. The particular effects exerted by these molecules on cancer cells have been also observed in *in vitro* cultures and include changes in proliferation, apoptosis susceptibility and migration/invasion potential. As a result, it has been suggested that stress hormones may be responsible for progression of malignancy and thus accelerate the metastasis formation in cancer patients. However, the clinical data on correlation between stress and the patients survival, as well as the molecular analysis of stress hormone receptors expression and action in cancer cell, have not yet provided an unequivocal answer. For this reason, extensive studies, on molecular and clinical level are needed to fully determine stress impact on cancer progression and on the effectiveness of anti-cancer treatment. Nowadays, it seems reasonable that the personalization of anti-cancer therapy should also focus on mental state of cancer patients, and provide them with psychological tools or techniques for stress management.

Key words: stress • adrenaline • cancer • adhesion • proliferation

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1240141>
DOI: 10.5604/01.3001.0010.3830
Word count: 5085
Tables: –
Figures: 4
References: 91

Adres autorki: dr Marcelina E. Janik, Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków, e-mail: marcelina.janik@uj.edu.pl

Wykaz skrótów: **cAMP** – cykliczny adenozymonofosforan (cyclic adenosine monophosphate), **COX-2** – cyklo-oxygenaza 2 (cyclooxygenase-2), **DUSP1** – fosfataza o podwójnej swoistości 1 (dual specificity phosphatase 1), **ECM** – macierz pozakomórkowa (extracellular matrix), **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor), **EGFR** – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor), **EPAC** – białkowy czynnik wymiany nukleotydów guaninowych aktywowany przez cAMP (exchange protein activated by cAMP), **FAK** – kinaza płytki przylegania (focal adhesion kinase), **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor), **HIF-1α** – czynnik 1α indukowany hipoksją (hypoxia-inducible factor 1α), **IGF** – insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor), **KLF4** – czynnik transkrypcyjny 4 podobny do czynników Krüppel (Krüppel Like Factor 4), **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenem (mitogen-activated protein kinase), **MDSCs** – mieloidalne komórki supresorowe (myeloid derived suppressor cells), **MKP1** – fosfataza kinaz aktywowanych mitogenem 1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase 1), **MMP** – metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej (matrix metalloproteinase), **PDGF** – płytkowy czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor), **PKA** – kinaza białkowa A (protein kinase A), **SGK-1** – kinaza regulowana osoczem/glikokortykoidami 1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1), **TAMs** – makrofagi związane z guzem (tumor associated macrophages), **TGF-α/β** – transformujący czynnik wzrostu α/β (transforming growth factor α/β), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α), **VCAM 1** – naczyniowa cząsteczka adhezyjna 1 (vascular cell adhesion molecule 1), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna (vascular endothelial growth factor).

WSTĘP

Powstawanie i rozwój choroby nowotworowej od dawna jest przedmiotem szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych. Przez lata dostarczały dowodów, potwierdzających wpływ wielu grup czynników (m.in. genetycznych, endokrynych, środowiskowych czy socjoekonomicznych) na inicjację procesu karcynoge-

nezy oraz występowanie obserwowanych u pacjentów różnic w tempie rozwoju choroby jak i odpowiedzi na stosowaną terapię. Od niedawna coraz większe zainteresowanie budzi model uwzględniający, indywidualny dla każdego chorego, wpływ czynników behawioralnych, odpowiedzialnych za szeroko pojęty stres [10,47]. Prowadzone badania rozpatrują znaczenie chronicznego stresu nie tylko dla obrazu klinicznego choroby, ale także ana-

lizują jego wpływ na przebieg procesów molekularnych istotnych dla inicjacji i progresji karcynogenezy, a przez to wpływających na skuteczność powszechnie stosowanych terapii onkologicznych [3,80].

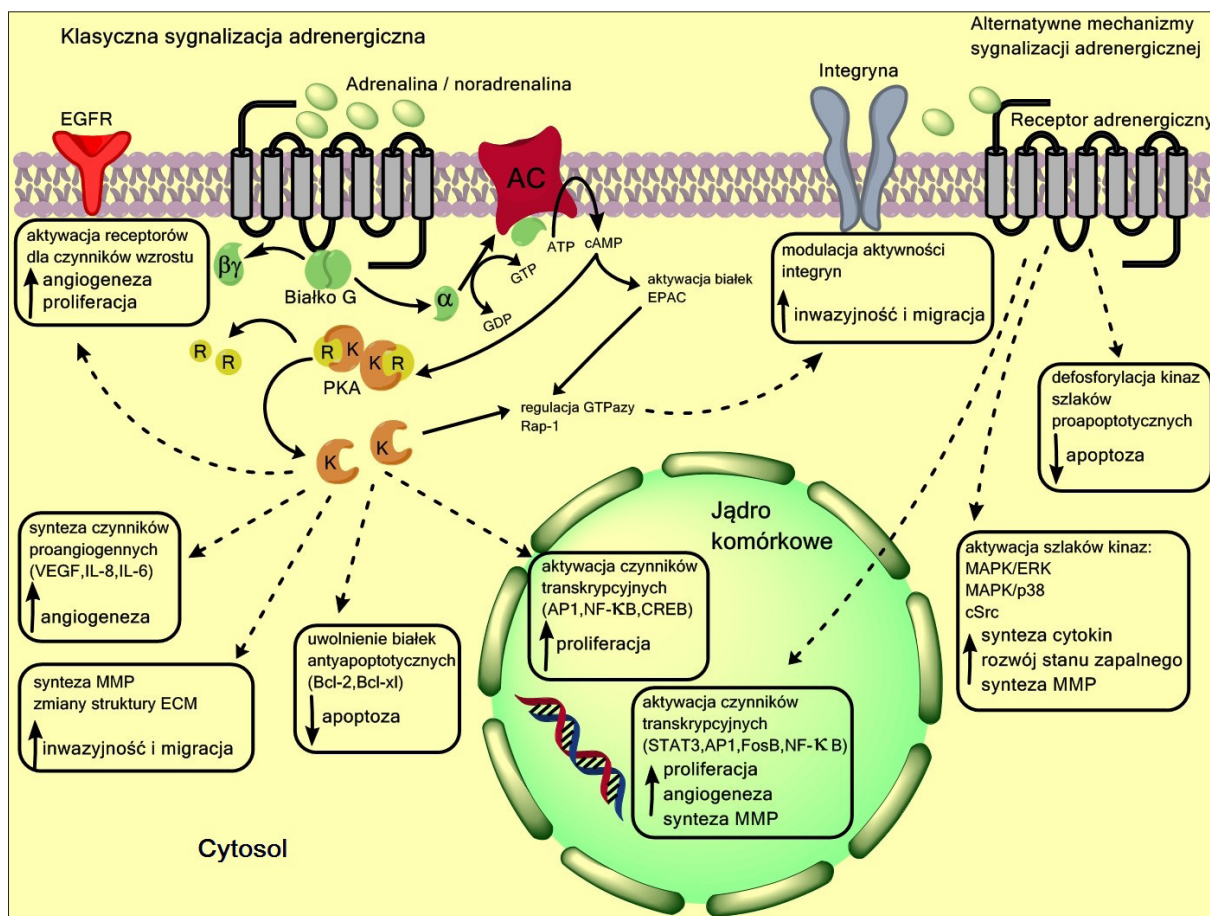
Stres w ujęciu biologicznym oznacza reakcję na wiele bodźców powodujących zaburzenia homeostazy organizmu. W odpowiedzi na bodziec stresowy (emocjonalny, fizyczny, chemiczny czy środowiskowy) dochodzi do pobudzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego lub osi podwzgórze-prysadka-nadnercza oraz uwalniania znacznych ilości hormonów, neuroprzekazników i neuropeptydów, będących mediatorami w neuroendokrynnej odpowiedzi organizmu na stres. Reakcje są realizowane głównie za pośrednictwem katecholamin – adrenaliny i noradrenaliny oraz ich receptorów: α - i β -adrenergicznych, których ekspresję stwierdza się w niemal wszystkich tkankach ssaków. Sekrecja obu hormonów jest wynikiem stymulacji receptorów nikotynowych przez acetylocholinę. Noradrenalina jest pierwotnie uwalniana przez nerwy sympatycznego układu nerwowego i wykazuje wyższe powinowactwo do receptorów β 1-adrenergicznych. Sekrecja adrenaliny, preferencyjnie wiążącej się z receptorami β 2-adrenergicznymi, zachodzi głównie w nadnerczach [80]. Katecholaminy mogą być wytwarzane także przez komórki w tkankach obwodowych, a zdolne do ich syntezy i uwalniania są np. keratynocyty czy umiejscowione w naskórku ssaków komórki Merkla [64].

W przypadku stresu krótkotrwałego (ostrego) reakcja organizmu ma zazwyczaj charakter fizjologiczny i adaptacyjny (służy szybkiej poprawie wydolności organizmu). Ogólnoustrojowe skutki aktywacji receptorów adrenergicznych to przede wszystkim przyspieszone tętno, rozkurcz oskrzeli oraz wzrost ciśnienia i poziomu glukozy we krwi. Chroniczny stres powoduje natomiast, wynikające z długotrwałej ekspozycji na podwyższone stężenia katecholamin, liczne zaburzenia funkcjonowania organizmu. Mogą się rozwinąć choroby układu sercowo-naczyniowego (np. nadciśnienie), układu trawiennego (głównie uszkodzenia związane z nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego) czy układu mięśniowo-szkieletowego (stałe napięcie mięśni prążkowanych), a także obniżenie sprawności układu immunologicznego [66]. Towarzysząca chronicznemu stresowi deregulacja różnych procesów fizjologicznych promuje inicjację i progres zmian nowotworowych. Sprzyja temu wspomniane już obniżenie odporności [43,59], ale istotne znaczenie ma także długotrwała stymulacja obecnych na komórkach nowotworowych swoistych receptorów adrenergicznych czy glikokortykoidowych [51].

Aktywacja receptorów adrenergicznych powoduje inicjację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, regulujących metabolizm i zachowanie komórek. Receptor adrenergiczny to klasyczny receptor związany z białkiem G. W zależności od tego, z którym z białek G oddziałuje: G_s – będzie przede wszystkim wyzalać kaskadę prowadzącą do wzrostu poziomu wtórnego

przekaznika – cyklicznego adenosynomonofosforanu (cAMP), lub G_i – będzie hamować aktywność cykazy adenylanowej, powodując spadek poziomu cAMP. Wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP, który oddziałuje na kinazę białkową A (PKA) prowadzi do aktywacji jej podjednostek katalitycznych, zdolnych do fosforylacji białek efektorowych [9]. Wśród białek tych są enzymy fizjologicznego szlaku glikogenogenezy i glikogenolizy (syntaza glikogenu, kinaza fosforylaza), metabolizmu lipidów (karboksylaza acetylo-CoA) czy białka odpowiedzialne za regulację stężenia jonów Ca^{2+} w komórce (fosfolipaza C). PKA obniża również aktywność białek Rho i Raf, zmieniając przepuszczalność kanałów jonowych [60]. W przypadku komórek nowotworowych wśród białek aktywowanych przez PKA są również czynniki transkrypcyjne, których aktywność przyczynia się do zwiększonej syntezy cząsteczek stymulujących wzrost guza, inwazję oraz migrację jego komórek, a także proces angiogenezy [9,80]. Poza aktywacją PKA wzrost stężenia cAMP może wpływać na bezpośrednią aktywację białek EPAC, które uruchamiają szlaki kinaz aktywowanych mitogenem (MAPK) [9]. Receptory adrenergiczne mogą również aktywować alternatywne ścieżki sygnalizacyjne z pominięciem białek G, rekrutując białka sygnałowe np. c-Src poprzez β -arestynę [19]. Pobudzenie receptorów adrenergicznych inicjuje wiele różnorodnych ścieżek sygnałowych prowadzących do fosforylacji wielu kinaz, w tym: Erk1/2, c-Jun, p38/MAPK oraz kinaz szlaku PI3K/Akt/mTOR. Ostatecznie sygnalizacja niezależna od PKA prowadzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych (np. AP1, NF- κ B, CREB) oraz syntezy czynników wzrostowych, interleukin i metaloproteinaz [80]. Aktywacja szlaków sygnałowych przez receptory adrenergiczne może być dodatkowo wspomagana przez zaangażowanie innych receptorów, transaktywowanych w wyniku związania ligandów przez receptory adrenergiczne. Przykładem jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), należący do nadrodziny receptorów związanych z kinazą tyrozynową. Na skutek aktywacji receptora adrenergicznego dochodzi do pobudzenia aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP), które uwalniając cząsteczki EGF związane z heparyną powodują aktywację EGFR. To prowadzi zaś do wzmożonej fosforylacji kinaz Erk1/2 [19].

Istotną rolę w rozwoju choroby nowotworowej przypisuje się dopaminie. Związek ten jest nie tylko prekursorem wytwarzania adrenaliny i noradrenaliny, ale działa także samodzielnie w mózgu jako główny neuroprzekaznik, wiążąc się z prezentowanymi na komórkach dwoma typami receptorów dopaminergicznych – D_1 i D_2 . Dopamina jest syntetyzowana przez neurony sympatycznego układu nerwowego, rdzeń nadnerczy oraz liczne tkanki obwodowe. W przeciwieństwie do adrenaliny i noradrenaliny odpowiada za wyciszenie skutków reakcji stresowej w organizmie. Jak wykazano, dopamina może działać także jako endogenny supresor procesu karcynogenezy, ograniczając wzrost guzów nowotworowych, co odbywa się głównie za pośrednictwem inhibicji procesu angiogenezy [83].



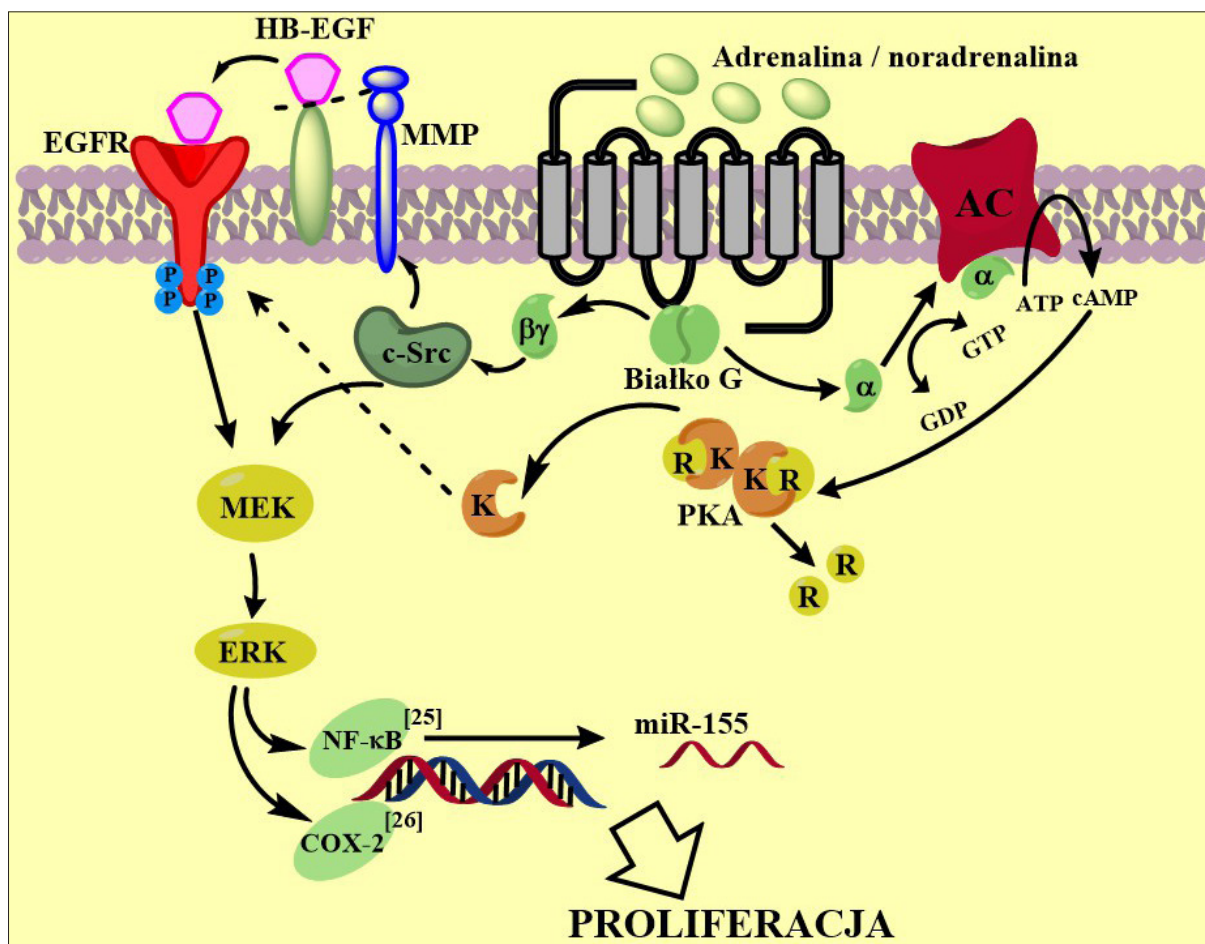
Rycina 1. Wpływ sygnalizacji adrenergicznej na procesy proliferacji, apoptozy, inwazji/migracji towarzyszące progresji nowotworowej komórek. AC – cykloza adenylanowa, PKA – kinaza białkowa A, K – podjednostki katalityczne PKA, R – podjednostki regulacyjne PKA, $\alpha/\beta\gamma$ – podjednostki białka G

Znaczenie w przebiegu choroby nowotworowej wydaje się mieć ponadto, związany ze stresem, wzrost poziomu kortyzolu. Ostry stres powoduje nagły i znaczący wzrost wytwarzania tego hormonu, podczas gdy chroniczna ekspozycja na bodźce stresowe wywołuje trwałą deregulację dobowego rytmu jego wydzielania. Obecność receptorów glikokortykoidowych na powierzchni różnego typu komórek nowotworowych pozwala przypuszczać, że zmiany w poziomie ich ligandów (m.in. kortyzolu, kortykosteronu), będące wynikiem stresu, mogą modulować przebieg procesu karcynogenezy. Choć hormony te wykazują często działanie przeciwzapałne (niesprzyjające rozwojowi nowotworu), to w przypadku wybranych typów nowotworów zaobserwowano ich przeciwne działanie, prowadzące do zahamowania procesu apoptozy oraz stymulujące wzrost guza [85]. Nie bez znaczenia dla tempa rozwoju guzów nowotworowych pozostają także ogólnoustrojowe skutki podwyższonego stężenia glikokortykosteroidów, tj. hiperglikemia i hiperinsulinemia, związane z zespołem metabolicznym i otyłością [85].

Jak wykazano, podniesiony w wyniku długotrwałego stresu poziom katecholamin lub kortyzolu może spowodować wzrost liczby uszkodzeń nici DNA lub upośledzenia mechanizmów naprawczych, zwiększając ryzyko

występowania mutacji inicjujących transformację nowotworową [31]. Hipotezę tę potwierdziły badania z wykorzystaniem hodowli *in vitro* mysich fibroblastów, które na skutek inkubacji z adrenaliną lub noradrenaliną wykazywały wzrost liczby uszkodzeń DNA, czego efektem był wyższy odsetek komórek ulegających transformacji nowotworowej [21].

Karcynogeneza to wieloetapowy proces, regulowany przez wiele interakcji międzykomórkowych oraz mikrośrodowisko zmienionej nowotworowo tkanki. W komórkach ulegających transformacji nowotworowej dochodzi do zaburzenia gospodarki energetycznej oraz aktywacji szlaków sygnalizacyjnych, umożliwiających ich ciągłą proliferację przy jednoczesnym osiągnięciu zdolności do nieograniczonych podziałów i zahamowaniu ekspresji genów supresorowych. Kontrola układu immunologicznego w stosunku do komórek guza jest ograniczona lub niemożliwa, a ponadto wykazują one oporność na poszczególne typy śmierci komórkowej. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do indukcji procesu angiogenezy, umożliwiającego inwazję i metastazę komórek nowotworowych [26]. Badania wykazują, że na każdym z tych etapów związki, będące mediatorami odpowiedzi organizmu na stres, mogą wpływać na zachowanie



Rycina 2. Znaczenie stymulacji adrenergicznej dla aktywności proliferacyjnej komórek nowotworowych. Szlaki sygnałowe aktywowane w komórkach raka okrężnicy [25] i raka płuc [26] w wyniku stymulacji adrenergicznej.

wanie komórek nowotworowych, przyspieszając, bądź rzadziej hamując, postęp choroby nowotworowej (ryc. 1).

WPŁYW STRESU NA POSZCZEGÓLNE ETAPY ROZWOJU CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Proliferacja komórek nowotworowych

Prowadząca do wzrostu guza proliferacja komórek nowotworowych, jest uzależniona od dostępności tlenu, składników odżywczych oraz od obecnych w mikrośrodkowisku sygnałów auto-, para- i endokrynnych. Do sygnałów tych zalicza się np. adrenalinę i noradrenalinę, które jak wykazano stymulują wzrost guzów nowotworowych. Stwierdzono to m.in. u pacjentek z rakiem jajnika, gdzie poziom noradrenaliny w obrębie guza dodatkowo korelował z jego rozmiarem oraz ze stopniem zaawansowania choroby [47]. Podobnych wyników dostarczyły badania z wykorzystaniem zwierzęcych modeli nowotworu trzustki [67,70], jajnika [37,81], płuc [2] i czerniaka [35]. W tych nowotworach, na skutek indukowanego stresu obserwowano wzrost rozmiaru guza związany z aktywacją szlaku β -adrenergicznego. Wzrost tempa proliferacji komórek nowotworowych po

inkubacji z adrenaliną obserwowano także w modelach *in vitro* – w hodowlach komórek raka okrężnicy [55,86] i raka przełyku [40].

Jak wykazano, wpływ katecholamin na proliferację jest skutkiem aktywacji różnych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych. W komórkach nowotworu płuc nadmierna proliferacja komórek była wynikiem współdziałania szlaku sygnalizacyjnego cykloazy adenylnowa/cAMP/PKA/CREB oraz EGFR transaktywowanego przez PKA (ryc.2) [2], podczas gdy w innych nowotworach adrenalina działała również niezależnie od PKA. W komórkach raka okrężnicy powodowała aktywację czynnika NF- κ B, zwiększając ekspresję miR-155 – charakterystycznej dla komórek tego nowotworu cząsteczki mikroRNA, sprzyjającej m.in. ich wzmożonej proliferacji (ryc.2) [55]. Innym sposobem stymulowania była proliferacja komórek raka przełyku, w których adrenalina poprzez receptory β -adrenergiczne inicjowała ścieżkę kinaz MAPK/ERK, kończącą się nadekspresją cyklooksygenazy 2 (COX-2), co sprzyjało rozwojowi stanu zapalnego [40].

Noradrenalina powoduje stymulację proliferacji komórek raka kolczystokomórkowego skóry [6] oraz raka

trzustki [28]. W przypadku tego ostatniego wykazano, że w wyniku stymulacji noradrenaliną dochodziło do zwiększonej fosforylacji na szlaku kinaz MAPK/p38, nie określono jednak, czy sygnalizacja przebiegała zależnie od PKA. Wzmoczoną proliferację w odpowiedzi na obie katecholaminy wykazywały natomiast komórki czerniaka [8]. Niemniej jednak pozytywna stymulacja proliferacji przez oba wspomniane hormony nie jest regułą. W przypadku dwóch nowotworowych linii hepatocytarnych, PLC i Huh-7 nie zaobserwowano istotnych różnic w proliferacji komórek stymulowanych noradrenaliną w porównaniu do kontroli [42]. Co więcej, Scarparo i wsp. [62,63], badając komórki czerniaka linii SK-Mel-23, charakteryzujące się ekspresją receptorów α 1-adrenergicznych, wykazali, że działanie agonisty tych receptorów – fenylefryny, obniżało aktywność proliferacyjną komórek. Co ważne, nie wynikało to z desensytyzacji czy zmian w ekspresji poszczególnych receptorów adrenergicznych w wyniku długotrwałej stymulacji noradrenaliną.

Jak wykazano, rozwojowi wybranych typów nowotworów towarzyszy także deregulacja metabolizmu dopaminy. Wzrost sekrecji dopaminy, skutkujący jej podwyższonym poziomem we krwi, obserwowano był u pacjentów z nowotworami płuc. Prowadzone *in vitro* badania wpływu dopaminy (w stężeniach notowanych u pacjentów) na aktywność limfocytów T wykazały znaczne zahamowanie ich proliferacji, co wywoływało immunosupresję i umożliwiało rozwój guzów nowotworowych [58]. Badania prowadzono także nad bezpośrednim wpływem dopaminy na proliferację komórek nowotworowych, a ich wyniki wykazały, że dopamina, aktywując receptor typu D_2 , może hamować wywołaną insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (IGF) proliferację komórek nowotworu żołądka. Wynikało to z nadekspresji czynnika KLF4 – negatywnego regulatora cyklu komórkowego, zdolnego do ograniczenia ekspresji receptora IGF i fosforylacji kinazy Akt [24]. Dopamina hamowała również proliferację hodowanych *in vitro* komórek neuroblastomy [54], a także wzrost guza jajnika u myszy poddawanych stresowi unieruchomienia [49]. Antyproliferacyjnego działania dopaminy nie potwierdzono w komórkach nowotworu dróg żółciowych. Inkubacja z dopaminą powodowała 30% wzrost proliferacji, a efekt ten był zależny od dopaminy, gdyż nie obserwowano wzrostu proliferacji po komórkach uprzednio inkubowanych z antagonistami receptorów dopaminergicznych. Co więcej, na mysim modelu tego nowotworu, stosując blokujący syntezę dopaminy lek hipotensyjny – metyldopę, uzyskano spadek tempa wzrostu guza w stosunku do grupy kontrolnej [11].

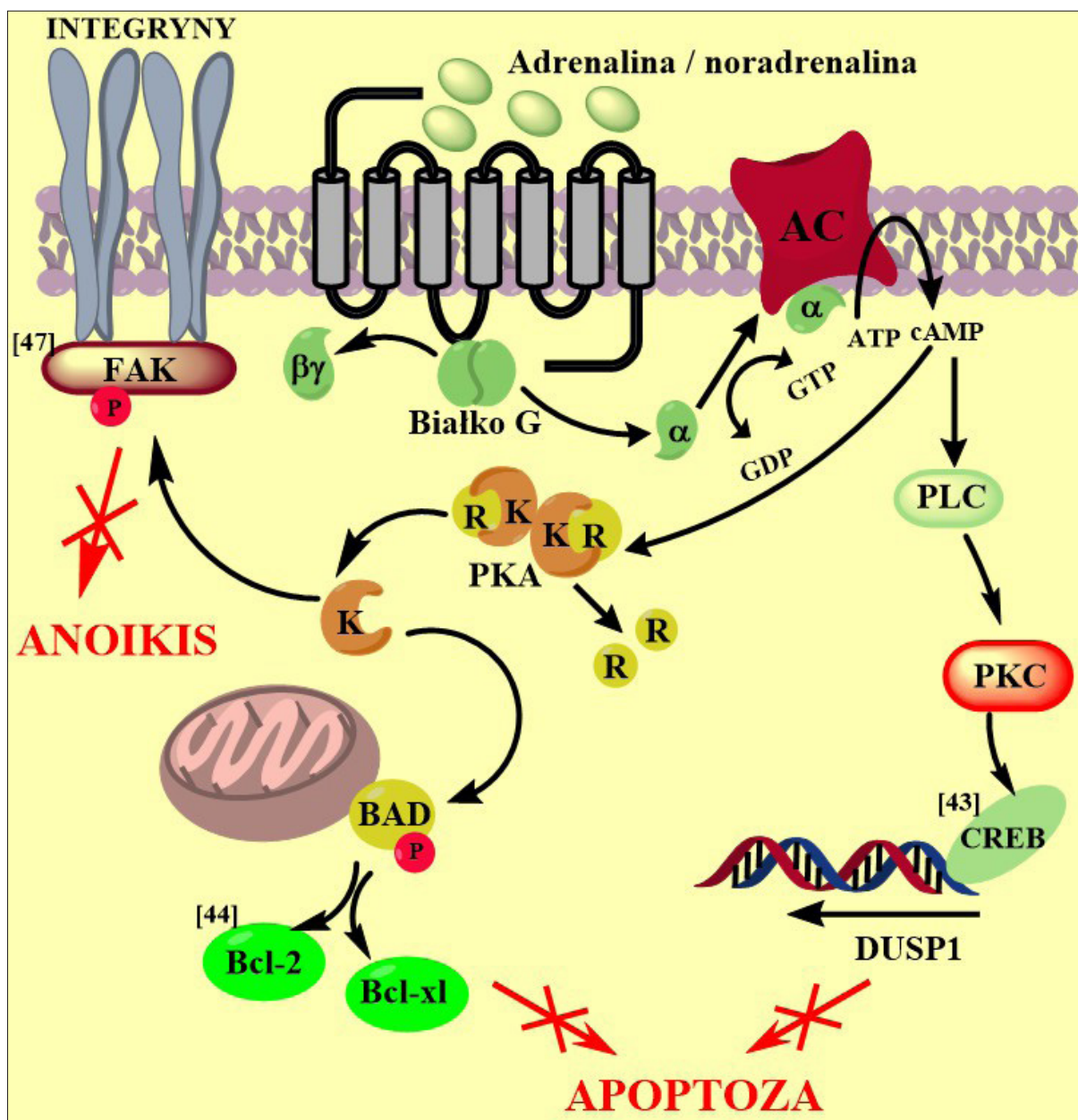
Przedmiotem badań był również wpływ glikokortykoidów na proliferację komórek nowotworowych. Wykorzystując myszy model raka stercza wykazano zmniejszenie tempa wzrostu guza po podaniu deksametazonu (agonista receptora glikokortykoidowego) [91]. Ten sam związek hamował również proliferację komórek czerniaka w hodowli *in vitro* [14]. Jakkolwiek, w komór-

kach raka pęcherza moczowego dla 8 z 10 użytych do inkubacji glikokortykoidów obserwowano wzrost ich proliferacji [29].

Apoptoza komórek nowotworowych

Inny mechanizm, za pośrednictwem którego stres i jego efekторы mogą się przyczyniać do rozwoju chorób nowotworowych, to regulacja procesów apoptotycznych. W wyniku zahamowania szlaków sygnalizacyjnych, wprowadzających komórkę na ścieżkę apoptozy, komórki nowotworowe zachowują zdolność do przeżycia i proliferacji, co może znacznie obniżyć skuteczność terapii zależnych od indukowania apoptozy [40,77]. Zahamowanie procesów apoptotycznych może zachodzić pośrednio, jak w hodowanych *in vitro* komórkach raka trzustki oraz jajnika, gdzie stymulacja adrenergiczna zwiększała wytwarzanie fosfatazy DUSP1- zdolnej do defosforylacji wybranych kinaz MAPK (ryc.3). Dezaktywacja kinaz doprowadza do przerwania sygnalizacji proapoptotycznej inicjowanej przez standardowe chemioterapeutyki: cisplatynę, gemcytabinę czy paklitaksel [34,40]. Podobny efekt zaobserwowano w stymulacji glikokortykoidami. Na skutek aktywacji receptorów glikokortykoidowych w liniach komórkowych raka jajnika obserwowano obniżenie skuteczności działania karboplatyny i gemcytabiny. Nadekspresji ulegały wówczas antyapoptotyczne geny *SGK-1* i *MKP1/DUSP1*, a efekt ten był częściowo znoszony w wyniku uprzedniej inkubacji komórek z antagonistą receptorów glikokortykoidowych [77]. W przypadku glikokortykoidów wykazano istotny wpływ typu zmiany nowotworowej, na którą oddziałują, na wywoływany przez nie efekt – w praktyce klinicznej są stosowane w celu wywołania apoptozy komórek zmian o charakterze limfoidalnym (np. chłoniaków), podczas gdy w guzach litych tak nie działają [85]. Aktywność proapoptotyczną w stosunku do komórek raka jajnika wydaje się wykazywać dopamina, a jej działanie jest przeciwstawne do działania noradrenaliny. Moreno-Smith i wsp. [49] wykazali wzrost liczby komórek ulegających apoptozie wśród komórek raka jajnika linii SKOVip1 stymulowanych dopaminą w warunkach *in vivo* w modelu mysim. Zastosowanie w tym układzie antagonisty receptora dopaminergicznego D_2 lub wyciszenie genu dla tego receptora odwracały to działanie [49].

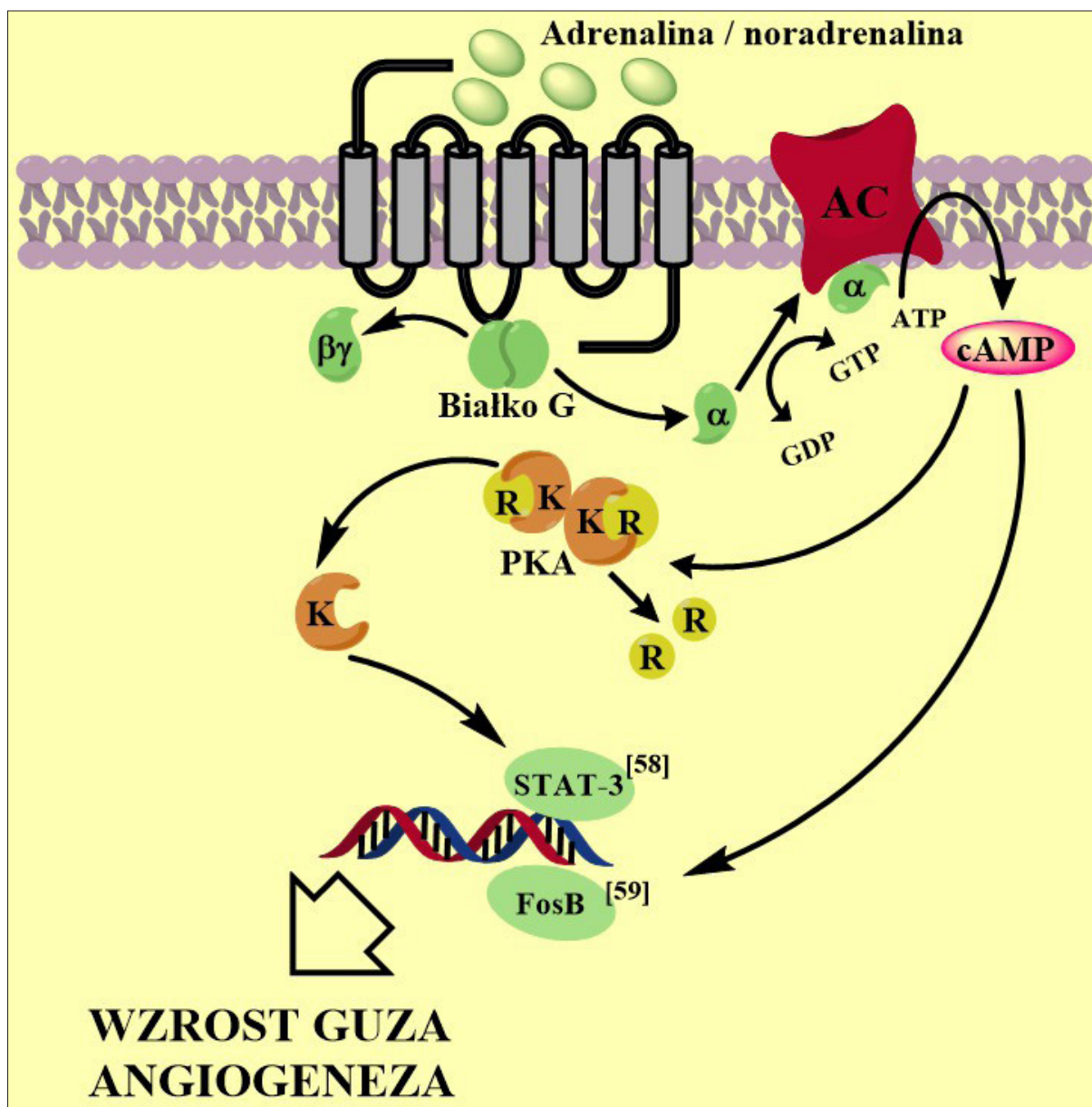
Hamowanie procesów apoptozy na skutek stymulacji adrenergicznej może zachodzić również bezpośrednio. W wyniku klasycznej sygnalizacji przez receptor β 2-adrenergiczny i PKA dochodzi do fosforylacji białka BAD i uwolnienia związanych z nim antyapoptotycznych białek Bcl-2 i Bcl-xl. Mechanizm taki opisano w liniach komórkowych raka stercza (ryc.3) [61]. Zależność przebiegu procesów apoptotycznych od wpływu hormonów stresu została również zbadana na modelu komórek mysiego czerniaka linii B16-F10 hodowanych *in vitro*. Oceniano współdziałanie kortykosteronu, adrenaliny i wewnątrzkomórkowego stężenia glutationu dla indukcji apoptozy. Jak wykazano, niski poziom glutationu w komórkach czerniaka korelował z stymulu-



Rycina 3. Rola stymulacji adrenergicznej w unikaniu mechanizmów programowanej śmierci przez komórki nowotworowe. Zahamowanie procesów apoptotycznych w efekcie stymulacji receptorów adrenergicznych opisane zostało w komórkach raka jajnika [43] i raka prostaty [44]. Nadekspresja fosfatazy DUSP1 w komórkach raka jajnika blokuje, indukowaną przez chemioterapeutyki, proapoptyczną sygnalizację realizowaną w szlaku kinaz MAPK i skutkuje ich chemioopornością. W komórkach raka prostaty, sygnalizacja adrenergiczna skutkuje fosforylacją białka BAD, prowadzi do uwolnienia białek antyapoptotycznych i zahamowania procesu apoptozy [44]. Stymulacja adrenergiczna chroni komórki nowotworowe raka jajnika [47] także przed anoikis. Aktywowana przez receptory adrenergiczne PKA poprzez fosforylację kinazy FAK prowadzi do agregacji płytek przylegania i generowania sygnału o przeżyciu

jącym apoptozę działaniem kortykosteronu, podczas gdy noradrenalina nie miała tu żadnego znaczenia. Pod wpływem działania kortykosteronu obserwowano istotny wzrost liczby komórek wchodzących na ścieżkę apoptozy, co wiązało się ze zwiększoną ilością reaktywnych form tlenu, zmniejszeniem poziomu mitochondrialnego glutationu i ATP, spadkiem potencjału błon mitochondrialnych, wzrastającą ilością uwolnionego do cytoplazmy cytochromu C i wzmożoną aktywnością kaspazy-3 [84].

Charakterystycznym dla prawidłowych komórek typem śmierci komórkowej jest anoikis, czyli rozpoczęcie procesu apoptozy z powodu utraty połączenia z elementami macierzy pozakomórkowej (ECM) oraz kontaktu z sąsiadującymi komórkami. Komórki nowotworowe, nabywając zdolność do tworzenia przerzutów, rozwijają jednocześnie wiele mechanizmów, które pozwalają im uniknąć tego typu śmierci komórkowej – zmieniają repertuar obecnych na ich powierzchni integrzyn (odpowiedzialnych za sygnał o zakotwiczeniu), przechodzą



Rycina 4. Udział sygnalizacji inicjowanej przez receptory adrenergiczne w stymulacji procesu angiogenezy i wzrostu guza nowotworowego. W mysim modelu raka jajnika aktywacja receptorów adrenergicznych powoduje nadekspresję czynników transkrypcyjnych STAT-3 [58] i FosB [59], co skutkuje szybszym wzrostem guzów nowotworowych i zwiększoną gęstością naczyń krwionośnych w ich obrębie.

epitelialno-mezenchymalną transformację lub adaptują się do generowania i odbierania (często autokrynnie) sygnałów, wspomagających ich przeżycie w zmiennym środowisku [53]. Przeżycie w tych warunkach mogą ułatwiać także sygnały generowane przez obecne w środowisku hormony stresu, które wiążą się z właściwymi receptorami na komórkach nowotworowych. Protekcyjna rola adrenaliny i noradrenaliny została potwierdzona w komórkach raka jajnika w hodowlach *in vitro* oraz w materiale klinicznym. W obu modelach obserwowanym skutkiem działania obu hormonów na drodze klasycznej sygnalizacji przez PKA, była fosorylacja kinazy płytki przylegania (FAK), prowadząca do jej aktywacji. W obrębie błony komórkowej dochodziło

do formowania się płytek przylegania, a komórki były jednocześnie chronione przed anoikis (ryc.3). Badania materiału klinicznego pozwoliły stwierdzić, że podwyższony poziom aktywacji FAK korelował z wyższym poziomem śmiertelności wśród pacjentek [74].

Angiogeneza

W obrębie większości zmian nowotworowych mających postać guza, w wyniku gwałtownego powiększania jego rozmiarów, potrzebna jest rozbudowa sieci naczyń krwionośnych i obserwowany jest wzmożony proces angiogenezy. Tworzenie nowych naczyń krwionośnych umożliwia dostarczanie substancji niezbędnych do przeżycia komór-

rek nowotworowych oraz ułatwia późniejsze tworzenie przerzutów. Inicjacja angiogenezy w obrębie zmian nowotworowych jest związana przede wszystkim z aktywacją w komórkach nowotworowych różnych ścieżek sygnałowych, prowadzących do proliferacji i migracji komórek śródbłonna naczyń. Do najważniejszych czynników proangiogennych, działających także w przypadku angiogenezy guzów nowotworowych, zalicza się czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), czynnik indukowany hipoksją (HIF-1 α), transformujące czynniki wzrostu α i β (TGF- α i - β), czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) i wybrane cytokiny m.in. IL-6 i IL-8 [23].

Wyniki prowadzonych badań sugerują, że stres może zaburzać utrzymanie równowagi między wytwarzaniem czynników pro- i antyangiogennych, a więc przyczyniać się do progresji choroby nowotworowej [3,80]. Stymulacja adrenaliną/noradrenaliną hodowanych *in vitro* komórek linii szpiczaka mnogiego [87], czerniaka [51,88], raka trzustki [25,67], okrężnicy [86], jajnika [44], przełyku [40] i jamy nosowo-gardłowej [89] zwiększała ekspresję VEGF w badanych komórkach. Obserwacje te potwierdzono w mysich modelach nowotworów raka trzustki [70] i jajnika [81], gdzie u narażonych na chroniczny stres osobników wraz z podwyższonym stężeniem adrenaliny we krwi wzrastała ekspresja VEGF.

W wyniku stymulacji adrenergicznej komórki różnych linii nowotworowych wykazywały nadekspresję także innych czynników proangiogennych. Noradrenalina i adrenalina zwiększały wytwarzanie cytokin IL-6 i IL-8 przez komórki czerniaka [51,88]. W inkubowanych z noradrenaliną komórkach raka kolczystokomórkowego skóry zaobserwowano zwiększoną ilość mRNA dla IL-6 [6], natomiast komórki raka żołądka [90], jajnika [52] oraz czerniaka [84] pod wpływem noradrenaliny wykazywały nadekspresję IL-6 zarówno na poziomie mRNA jak i białka.

Cząsteczki proangiogenne, takie jak VEGF, mogą pozostawać w przestrzeni międzykomórkowej w postaci związanej z białkami ECM, co zapewnia ich stałą dostępność i tworzy ich gradient w okolicy miejsc, w których dochodzi do tworzenia nowych naczyń [20]. Zachodzące w przebiegu choroby nowotworowej zmiany w ekspresji enzymów proteolitycznych, m.in. metaloproteinaz (MMP), sprzyjają ich uwalnianiu z ECM, a tym samym wzrostowi ich aktywności. Z tego względu istotną rolę w procesie angiogenezy przypisuje się aktywności MMP-2 i MMP-9. Obie cząsteczki są zdolne do uwalniania z ECM czynników, takich jak: VEGF, czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) oraz różnych chemokin, będących atraktantami komórek progenitorowych, co skutecznie promuje angiogenezę w obrębie guza [13]. Jednocześnie, jak wykazano, ekspresja [25,51,70,86] jak i sekrecja [89] zmagazynowanych w komórkach MMP-2 i MMP-9 może podlegać regulacji przez układ β -adrenergiczny. Potwierdziły to badania wielu typów nowotworów prowadzone w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Poza wpływem klasycznej sygnalizacji przez PKA opisanych zostało także kilka innych czynników pośredniczących w związanej z angiogenezą, a indukowanej aktywacją receptorów adrenergicznych, odpowiedzi komórek nowotworowych. Jak wykazano, noradrenalina stymulowała angiogenezę w mysim modelu raka jajnika, aktywując czynnik STAT-3 zdolny do inicjacji transkrypcji wielu genów o charakterze proangiogennym (ryc. 4) [36]. W innych badaniach prowadzonych na tym samym modelu wykazano zwiększone w wyniku stresu wytwarzania IL-8 i towarzyszącą temu wzrastającą gęstość naczyń krwionośnych w obrębie guza, a było to wynikiem aktywacji czynnika FosB (ryc. 4) [69]. Natomiast w hodowanych w warunkach *in vitro* komórek raka jajnika noradrenalina powodowała wzrost wytwarzania IL-6, a było to realizowane przez mechanizm angażujący kinazę Src [52].

Proangiogenne wpływy adrenaliny i noradrenaliny może być, jak się wydaje, równoważony przez działanie dopaminy. Jej cząsteczki mogą wywoływać endocytozę receptora VEGF (VEGFR) [5], ograniczać mediowaną przez VEGFR aktywację kinazy Src i wytwarzanie innych czynników proangiogennych oraz zmniejszać gęstość naczyń krwionośnych w obrębie guza [48,49]. Antyangiogenne wpływy może wykazywać również sygnalizacja przez receptor glikokortykoidowy. Jak wykazano, inkubacja z deksametazonem (stosowanym w praktyce klinicznej agonistą receptora glikokortykoidowego) obniżała ekspresję VEGF i IL-8 oraz zmniejszała gęstość naczyń *in vitro* i w modelu zwierzęcym raka stercza, a efekty te były znoszone w przypadku uprzedniego zastosowania antagonisty receptorów glikokortykoidowych [91]. Ponadto, deksametazon ograniczał także ekspresję VEGF przez komórki raka nerki [30].

Adhezja, inwazja i migracja komórek nowotworowych

Proces tworzenia wtórnych ognisk nowotworowych, określany mianem kaskady metastatycznej, rozpoczyna się od inwazji komórek guza pierwotnego w obrębie otaczającej go tkanki. Po przekroczeniu bariery błony podstawnej przenikają one do światła naczyń krwionośnych (intrawazacja), a następnie przemieszczają się z prądem krwi do miejsc tworzenia przerzutów. Na skutek migracji komórek nowotworowych z naczyń do docelowej tkanki (ekstrawazacji), rozpoczyna się proces wzrostu guza wtórnego. Wyniki licznych badań potwierdzają hipotezę, że szeroko pojęty stres i związane z nim procesy molekularne odgrywają znaczącą rolę na każdym ze wspomnianych etapów kaskady metastatycznej [3,4]. Już prawie dwie dekady temu, wykorzystując myszy model czerniaka, u osobników narażonych na stres zaobserwowano m.in. wzrost liczby tworzonych przerzutów [27,35], a także zidentyfikowano cząsteczki odpowiedzialne za ten proces: TNF- α i VCAM-1 [27].

Adhezja komórek nowotworowych do składników ECM, np. kolagenu, lamininy czy fibronektyny, warunkuje ich zdolność do inwazji i tworzenia ognisk metastatycznych w odległych organach. Za interakcje z

białkami ECM odpowiadają przede wszystkim prezentowane na powierzchni komórek integryny [3]. Ich aktywacja w przebiegu procesów adhezji jest zależna m.in. od GTPazy Rap-1, która podlega regulacji przez białka EPAC oraz kinazę PKA, czyli białka efektorowe w szlakach sygnałowych inicjowanych aktywacją receptorów adrenergicznych. Znaczenie sygnalizacji adrenergicznej dla oddziaływań adhezyjnych potwierdzono w nowotworach jajnika, pęcherza moczowego oraz trzustki, gdzie jak wykazano adhezja komórek do fibronektyny zmieniała się w zależności od stopnia aktywacji receptorów β -adrenergicznych i towarzyszącej sygnalizacji z udziałem PKA [1,56,79]. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku komórek linii nowotworowych nerek i jajnika, a ponadto keratynocytów i komórek pęcherza moczowego adherujących do lamininy-332 [18]. Obserwowane zmiany w adhezji zostały powiązane ze zmianami w aktywności Rap-1, które były skutkiem fosorylacji tego białka przez PKA lub białka EPAC.

W procesie tworzenia przerzutów główną rolę odgrywa również adhezja komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych. W warunkach *in vitro*, w obecności noradrenaliny zaobserwowano silniejszą adhezję komórek raka piersi do komórek śródbłonka naczyń krwionośnych płuc, stanowiących najczęstsze umiejscowienie przerzutów tego nowotworu u pacjentek. Obecna w środowisku noradrenalina indukowała uwalnianie przez komórki śródbłonka naczyń płuc czynnika wzrostu GRO α , co powodowało aktywację integryn z podrodziny β_1 obecnych na komórkach raka piersi, a tym samym nasilało ich oddziaływanie adhezyjne z otaczającą tkanką. Integryny z podrodziny β_1 odpowiadają bowiem za wiązanie do powszechnie występujących białek ECM, tj. fibronektyny czy lamininy-332. Obserwacje te są zgodne z wcześniej prowadzonymi analizami wpływu stosowania β -blokerów w przebiegu terapii antynowotworowej na obniżenie częstości powstawania przerzutów u kobiet z rakiem piersi [76].

Inwazyjność i zdolności migracyjne komórek nowotworowych są uwarunkowane aktywnością metaloproteinaz. Enzymy te, degradując poszczególne białka ECM, promują wzrastającą ruchliwość komórek przez torowanie im drogi. Są również odpowiedzialne za degradację białek błony podstawnej, umożliwiając komórkom nowotworowym przedostawanie się do światła naczyń krwionośnych oraz limfatycznych, a w konsekwencji tworzenie przerzutów [57]. β -adrenergiczna stymulacja ekspresji i sekrecji metaloproteinaz przez komórki nowotworowe może być zatem ważna w przebiegu ich migracji i inwazji. Badania prowadzone na komórkach linii komórkowych raka trzustki [25,70], okrężnicy [86], jajnika [75], jamy nosowo-gardłowej [89] i czerniaka [51] stymulowanych adrenaliną/noradrenaliną potwierdziły wzmożoną ekspresję MMP-2 i MMP-9 oraz towarzyszącą jej zwiększoną ruchliwość i inwazyjność komórek nowotworowych. Badane linie komórkowe odpowiadały na stymulację adrenergiczną w różnym stopniu, co może wynikać ze zróżnicowania w poziomie ekspresji recep-

torów adrenergicznych lub bezpośrednio w mechanizmie syntezy i sekrecji metaloproteinaz. Co więcej, żelatynazy nie są jedynymi MMP zaangażowanymi w proces karcynogenezy, których aktywność podlega regulacji w wyniku stymulacji adrenergicznej. Zaobserwowano, że wzrost i tworzenie przerzutów w przypadku nowotworu żołądka jest skutkiem następującej po stymulacji katecholaminami nadekspresji MMP-7, która wynika z aktywacji przez szlaki sygnałowe czynników transkrypcyjnych AP-1 i STAT-3 [72]. Rosnące zdolności migracyjne komórek nowotworowych w wyniku ich stymulacji adrenaliną/noradrenaliną, mogą być jednak zjawiskiem niezależnym od sekrecji metaloproteinaz. W przypadku metastatycznej linii hepatocytarnej [42] oraz komórek raka trzustki [28] obserwowanym po stymulacji adrenergicznej zmianom migracyjności komórek nie towarzyszył wzrost aktywności MMP. Ponadto, w komórkach raka trzustki wywołana noradrenaliną wzmożona migracja komórek została zahamowana po zablokowaniu szlaku sygnalizacyjnego angażującego MAPK i kinazę p38, co sugeruje udział tego szlaku w obserwowanej odpowiedzi komórkowej [28].

Regulacyjną rolę względem MMP-9 wykazywały ponadto glikokortykoidy, takie jak prednizon, kortykosteron i deksametazon, których zastosowanie w raku pęcherza moczowego powodowało obniżenie ekspresji genu dla MMP-9 [29].

Wpływ stresu na odpowiedź układu odpornościowego

Obecność katecholamin i glikokortykoidów w organizmie odgrywa znaczącą rolę w odpowiedzi układu odpornościowego na postępujący proces karcynogenezy. Aktywacja receptorów hormonów stresu wpływa na proliferację, różnicowanie oraz funkcjonowanie komórek układu immunologicznego, moduluje ponadto ekspresję wielu cytokin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych. Zmiany fizjologicznych stężeń poszczególnych hormonów, będące wynikiem stresu, mogą prowadzić do zahamowania odpowiedzi immunologicznej, umożliwiając progresję choroby nowotworowej [3,4]. Komórki linii mieloidalnej i limfoidalnej zawierają receptory odpowiedzialne za ich dojrzewanie, zwiększony transport ze szpiku kostnego do krwiobiegu i aktywację w odpowiedzi na ostry, krótkotrwały stres związany np. z infekcją. W ciągłej ekspozycji na stres ich aktywność spada, a wzrasta wrażliwość na czynniki proapoptotyczne [4].

Glikokortykoidy, takie jak kortykosteron i kortyzol są powszechnie stosowane w celu wywołania immunosupresji w chorobach autoimmunizacyjnych i stanach zapalnych. Immunosupresję, wynikającą z podwyższonego stężenia obu hormonów, zbadano w różnych zwierzęcych modelach chorób nowotworowych. W większości przypadków obserwowano obniżoną sekrecję stymulujących reakcję immunologiczną IL-2, IL-12 oraz interferonu γ przez limfocyty T i komórki prezentujące antygen [15,22,73]. Jednocześnie aktywacja receptora glikokortykoidowego może indukować sekrecję proza-

palnych IL-1, IL-6 i TNF- α przez makrofagi i monocyty, co w połączeniu z upośledzeniem funkcji komórek odpowiedzialnych za rozpoznawanie i niszczenie komórek nowotworowych (komórki NK i limfocyty T) sprzyja progresji choroby nowotworowej [38].

Słabiej poznano rolę katecholamin, choć nie ma wątpliwości, że długotrwała stymulacja receptorów adrenergicznych może również poważnie zaburzać funkcjonowanie układu immunologicznego. W badaniach prowadzonych na modelu mysim zaobserwowano, iż podobnie jak glikokortykoidy, noradrenalina i adrenalina hamowały sekrecję IL-2, IL-12 i interferonu γ , co wiązało się z supresją odpowiedzi limfocytów Th1 [16,78]. Ponadto podwyższone stężenia tych hormonów stymulowały apoptozę limfocytów [32], a także ograniczały aktywność komórek NK i granulocytów [65]. Zaburzony był również proces dojrzewania limfocytów Tc (cytotoksycznych), bezpośrednio odpowiedzialnych za niszczenie komórek nowotworowych [33].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono również roli komórek linii mieloidalnej w progresji choroby nowotworowej. Komórki dendrytyczne, makrofagi związane z guzem (TAMs) i mieloidalne komórki supresorowe (MDSCs) wykazują ekspresję receptorów katecholamin i glikokortykoidów, czyniących je wrażliwymi na wzrost ich stężenia związany z reakcją stresową. Aktywacja komórek linii mieloidalnej przez katecholaminy powoduje liczne pronowotworowe zmiany w mikrośrodkowisku guza, wynikające z zaburzeń w odpowiedzi immunologicznej np. stan zapalny. Spośród wymienionych typów komórek najliczniej reprezentowane są TAMs, które oprócz odpowiedzi na obecne w środowisku katecholaminy, same wykazują zdolność do wytwarzania tych hormonów. Obecność TAMs powoduje supresję aktywności komórek układu odpornościowego odpowiedzialnych na niszczenie komórek nowotworowych (np. limfocytów Tc), a wytwarzane przez nie czynniki mogą stymulować angiogenezę oraz późniejszą metastazę [17].

Komórki układu odpornościowego wykazują również ekspresję receptorów dopaminergicznych. Dopamina może zatem wpływać bezpośrednio jak i pośrednio na rozwój choroby nowotworowej, zwłaszcza przez modulację aktywności limfocytów T. U myszy traktowanych neurotoksyną, uszkadzającą neurony dopaminergiczne, a więc hamującą sekrecję dopaminy, zaobserwowano obniżenie odpowiedzi limfocytów T i towarzyszący temu znaczny wzrost rozmiarów guza mózgu w stosunku do osobników z grupy kontrolnej [4].

ZNACZENIE STRESU DLA PRZEBIEGU TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWYCH

W badaniach klinicznych nad wpływem stresu na progresję choroby nowotworowej dominują zasadniczo dwa aspekty: molekularny i psychologiczny. W przypadku pierwszego z nich złożoność procesów biologicznych, towarzyszących procesowi karcynogenezy, daje szerokie

możliwości interwencji farmakologicznej na niemal każdym etapie rozwoju choroby. Potencjalne terapie mogą obejmować kontrolowanie aktywności receptorów dla hormonów stresu lub regulację syntezy ich ligandów, a także ingerencję na różnych poziomach szlaków sygnalizacji. Istotna jest jednak ich skuteczność i bezpieczeństwo w utrzymaniu ogólnoustrojowej homeostazy.

Znaczenie molekularnych mechanizmów stresu w terapii przeciwnowotworowej

Przytoczone wyniki badań potwierdzają, że katecholaminy, przez interakcje ze swoistymi receptorami, zwiększają tempo proliferacji, inwazyjność i potencjał migracyjny wielu typów komórek nowotworowych oraz stymulują syntezę czynników angiogennych. W warunkach *in vitro* było to odwracane bądź hamowane przez inkubację komórek czerniaka [51], raka żołądka [72], trzustki [25,70], okrężnicy [86], przełyku [40] lub jajnika [75] z antagonistami receptorów adrenergicznych. Wydaje się więc, że w związku z tym terapeutykami mogłyby być β -bloker (leki o charakterze antagonistów receptorów β -adrenergicznych) lub terapie celowane, skierowane przeciwko receptorom adrenergicznym. Niestety, jak do tej pory brakuje badań klinicznych pozwalających jednoznacznie potwierdzić skuteczność tego podejścia terapeutycznego i uzasadniających wprowadzenie go do kanonu standardowego postępowania u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową. Badania prowadzone w grupach pacjentów z nowotworem piersi, stercza i czerniaka [41,80] sugerowały niższą zachorowalność oraz obniżoną śmiertelność w wyniku choroby nowotworowej u osób stosujących β -bloker (ordynowane im w ramach leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego np. nadciśnienia), jednak obserwacje grupy chorych na raka płuc czy okrężnicy dały odmienne wyniki [68]. Potrzebne byłoby zatem przeprowadzenie dokładniejszej analizy klinicznej wpływu β -blokerów na przebieg choroby nowotworowej, przy jednoczesnej personalizacji w podejściu do możliwego zastosowania tego typu terapii w leczeniu poszczególnych typów nowotworów.

Potencjalnym celem terapeutycznym mogłyby być także białka biorące udział w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej inicjowanej przez receptory β -adrenergiczne. Leki modulujące aktywność czynników, takich jak STAT-3, IL-6, VEGF czy FAK są już obecnie stosowane w praktyce klinicznej bądź znajdują się w fazie badań klinicznych [3]. Uzasadnione wydaje się też stosowanie leków z grupy antydepresantów ze względu na ich przeciwzapalne działanie, które zaobserwowano w kilku typach nowotworów [50]. Wykazano ponadto, że stosowanie analogów dopaminy u pacjentek z rakiem jajnika zmniejszało tempo wzrostu guza [49], co sugeruje możliwość wykorzystania także i tych związków do poprawy skuteczności leczenia onkologicznego.

Poznanie mechanizmu, wskazującego na stres jako czynnik odpowiedzialny za promowanie rozwoju nowotworu,

pozwoili wyjaŝniÄc niezadowolajÄcÄ skutecznoŝÄ wielu terapii onkologicznych. Niedawno badany lek – sunitinib (o dziaÅlaniu antyangiogennym, inhibitor receptorowej kinazy tyrozynowej), mimo duÅzej skutecznoŝci w warunkach badaÅn *in vivo*, nie przyczyniaÅ siÄ do poprawy zdrowia pacjentów w badaniach klinicznych. Badania na mysich komórkach czerniaka wykazaÅy, Åe to prawdopodobnie hormony stresu sÄ odpowiedzialne za obniÅenie skutecznoŝci jego dziaÅlania w warunkach klinicznych [12]. StÄd wniosek, Åe uwzglÄdnienie wpÅywu stresu moÅe siÄ okazaÄ koniecznym elementem w analizie skutecznoŝci dziaÅlania nowych terapeutyków.

Psychologiczne aspekty stresu w przebiegu choroby nowotworowej

BazujÄc na danych epidemiologicznych, za gÅównie czynniki stresogenne o istotnym znaczeniu dla przebiegu procesu karcynogenezy uznano towarzyszcÄ choremu silne przeÅycia emocjonalne, ÅlugotrwaÅe poczucie zagroÅenia, depresjÄ, izolacjÄ spoÅecznÄ, stres pourazowy i brak stabilnoŝci Åyciowej. W różnym stopniu korelowaÅy one ze zwiÄkszym odsetkiem zachorowaÅ, szybszÄ progresjÄ choroby nowotworowej lub wyÅszÄ ÅmiertelnoŝciÄ. Niestety, ze wzglÄdu na ich subiektywny charakter, wynikajÄcy z indywidualnych cech kaÅdego z pacjentów (np. charakter, umiejÄtnoŝci radzenia sobie ze stresem), nie ma moÅliwoŝci dokÅadnego okreŝlenia wpÅywu danego stresora na przebieg chorób nowotworowych w okreŝlonej populacji [45]. W tym miejscu wspomnieÄ naleÅy równieÅ o zjawiskach mogÄcych minimalizowaÄ negatywne skutki stresu. Wsparcie spoÅeczne, satysfakcja Åyciowa czy wzglÄdny optymizm korelowaÅy z lepszymi rokowaniami dla pacjentów na poziomie statystycznym bliskim oszacowanemu dla zagroÅeÅ pÅynÄcych z palenia tytoniu czy otyÅoŝci [10].

W warunkach klinicznych regularna pomoc psychologiczna byÅa zwiÄzana z Åluzszym okresem remisji i przeÅycia chorych na raka piersi czy ukÅadu pokarmowego [10]. Na poziomie molekularnym, z dodatkowym wsparciem spoÅecznym powiÄzано niÅsze stÄÅenie VEGF u pacjentów z rakiem okrÄÅnicy [71], natomiast u pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika brak takiego wsparcia korelowaÅ ze wzrostem stÄÅenia noradrenaliny i IL-6 (stymulujÄcej angiogenezÄ i inwazjÄ komórek) w obrÄbie guza [87]. U chorych na nowotwór jajnika stres powiÄzано teÅ bezpoŝrednio z szybszÄ progresjÄ choroby. W tej grupie pacjentek depresja powodowaÅ wzrost stÄÅenia noradrenaliny i iloŝci TAMs, które przez nadmierne wytwarzanie MMP-9 wywoÅywaÅ zmiany w mikroÅrodowisku guza, promujÄce jego wzrost i tworzenie przerzutów [46].

Wsparcie psychologiczne majÄce na celu wyeliminowanie ryzyka wystÄpienia depresji u pacjentów po otrzymaniu diagnozy i w trakcie leczenia, moÅe takÅe ograniczyÄ supresjÄ odpowiedzi immunologicznej i rozwiÅ chronicznego stanu zapalnego [7]. U pacjentek z rakiem piersi wykazano spadek poziomu poszczegół-

nych hormonów stresu w odpowiedzi na terapiÄ psychologicznÄ i zwiÄzanÄ z tym poprawÄ odpowiedzi limfocytów Th1, wyrażonÄ w zwiÄkszym wytwarzaniu IL-2 i interferonu - γ [10]. Opisano równieÅ towarzyszcÄ terapii redukcjÄ liczby biaÅych krwinek, neutrofilów, stosunku limfocytów Th do Treg [82] oraz wzrost aktywnoŝci komórek NK i proliferacji limfocytów [10], wÅsnie w odpowiedzi na interwencjÄ psychologicznÄ. Zasadne zatem, z punktu widzenia poprawy rokowaÅ pacjentów, wydajÄ siÄ próby uzupeÅnienia konwencjonalnych terapii o interwencje natury psychologicznej skoncentrowane na zredukowaniu poziomu stresu [10].

PODSUMOWANIE

PsychospoÅeczne i behawioralne czynniki odpowiedzialne za aktywacjÄ neuroendokrynnej odpowiedzi na stres mogÄ w różnym stopniu wpÅywaÄ na powstawanie i progresjÄ choroby nowotworowej. Obserwowany skutek moÅe dotyczyÄ bezpoŝrednio proliferacyjnych, inwazyjnych i migracyjnych wÅsliwoŝci komórek nowotworowych oraz ich wraÅliwoŝci na sygnaÅy proapoptotyczne, lub mieÄ wpÅyw na przebieg towarzyszcÄgo wzrostowi guza procesu angiogenezy. Równe istotne sÄ zmiany w funkcjonowaniu ukÅadu immunologicznego, którego naturalna zdolnoŝÄ do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych w wyniku stresu zostaje bardzo ograniczona.

W ŝwietle przytoczonych wyników badaÅ odpowiedzi komórek nowotworowych na szeroko pojęty stres wydaje siÄ bardzo zróżnicowana. Różnice zaleÅÄ przede wszystkim od typu nowotworu, ale mogÄ wynikaÄ takÅe z unikalnych cech fenotypowych jego komórek, takich jak liczba receptorów dla neuroprzekazników i hormonów. Nie bez znaczenia pozostajÄ równieÅ indywidualne cechy chorego – stan ukÅadu immunologicznego, Årodowisko hormonalne oraz uwarunkowania psychologiczne. Wskazuje to na zasadnoŝÄ personalizacji podejÅcia terapeutycznego w zakresie nie tylko chemio- czy immunoterapii, ale takÅe korzystania z psychoterapii, jako wsparcia dla pacjentów w towarzyszcÄych chorobie nowotworowej stanach depresyjnych.

Dalsze badania nad wpÅywem hormonów stresu na przebieg procesu karcynogenezy mogÄ siÄ niewÄtpliwie przyczyniÄ do lepszego poznania i kontroli molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby nowotworowej. PrzysÅuÅÄ siÄ do opracowania zarówno nowych metod profilaktyki przeciwnowotworowej, jak i rozwoju skuteczniejszych metod terapii w leczeniu wczesnych oraz zaawansowanych stadiów choroby. UwzglÄdniajÄc molekularne skutki stresu, prowadzone badania otwierajÄ perspektywÄ wprowadzenia terapii zwiÄzanych z ingerencjÄ w obrÄbie szlaków sygnalizacyjnych inicjowanych przez hormony stresu, terapii celowanych skierowanych przeciwko receptorom adrenergicznym oraz uzupeÅniania stosowanych juÅ terapii antynowotworowych przez zastosowanie β -blokerów, antydepresantów czy leków przeciwwzapalnych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Almahariq M., Tsalkova T., Mei F.C., Chen H., Zhou J., Sastry S.K., Schwede F., Cheng X.: A novel EPAC-specific inhibitor suppresses pancreatic cancer cell migration and invasion. *Mol. Pharmacol.*, 2013; 83: 122-128
- [2] Al-Wadei H.A., Ullah M.F., Al-Wadei M.H.: Intercepting neoplastic progression in lung malignancies via the beta adrenergic (β -AR) pathway: implications for anti-cancer drug targets. *Pharmacol. Res.*, 2012; 66: 33-40
- [3] Armaiz-Pena G.N., Cole S.W., Lutgendorf S.K., Sood A.K.: Neuroendocrine influences on cancer progression. *Brain Behav. Immun.*, 2013; 30: S19-S25
- [4] Basu S., Dasgupta P.S., Chowdhury J.R.: Enhanced tumor growth in brain dopamine-depleted mice following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) treatment. *J. Neuroimmunol.*, 1995; 60: 1-8
- [5] Basu S., Nagy J.A., Pal S., Vasile E., Eckelhoefer I.A., Bliss V.S., Manseau E.J., Dasgupta P.S., Dvorak H.F., Mukhopadhyay D.: The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.*, 2001; 7: 569-574
- [6] Bernabé D.G., Tamae A.C., Biasoli É.R., Oliveira S.H.: Stress hormones increase cell proliferation and regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells. *Brain Behav. Immun.*, 2011; 25: 574-583
- [7] Blume J., Douglas S.D., Evans D.L.: Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav. Immun.*, 2011; 25: 221-229
- [8] Caruntu C., Boda D., Constantin C., Caruntu A., Neagu M.: Catecholamines increase in vitro proliferation of murine B16F10 melanoma cells. *Acta Endo.*, 2014; 10: 545-558
- [9] Cole S.W., Sood A.K.: Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2012; 18: 1201-1206
- [10] Costanzo E.S., Sood A.K., Lutgendorf S.K.: Biobehavioral influences on cancer progression. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2011; 31: 109-132
- [11] Coufal M., Invernizzi P., Gaudio E., Bernuzzi F., Frampton G.A., Onori P., Franchitto A., Carpino G., Ramirez J.C., Alvaro D., Marzioni M., Battisti G., Benedetti A., DeMorrow S.: Increased local dopamine secretion has growth-promoting effects in cholangiocarcinoma. *Int. J. Cancer*, 2010; 126: 2112-2122
- [12] Deng G.H., Liu J., Zhang J., Wang Y., Peng X.C., Wei Y.Q., Jiang Y.: Exogenous norepinephrine attenuates the efficacy of sunitinib in a mouse cancer model. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2014; 33: 21
- [13] Deryugina E.I., Quigley J.P.: Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1803: 103-120
- [14] Dobos J., Kenessey I., Tímár J., Ladányi A.: Glucocorticoid receptor expression and antiproliferative effect of dexamethasone on human melanoma cells. *Pathol. Oncol. Res.*, 2011; 17: 729-734
- [15] Elenkov I.J.: Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004; 1024: 138-146
- [16] Elenkov I.J., Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Chrousos G.P.: Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 1996; 108: 374-381
- [17] Eng J.W., Kokolus K.M., Reed C.B., Hylander B.L., Ma W.W., Repasky E.A.: A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2014; 63: 1115-1128
- [18] Enserink J.M., Price L.S., Methi T., Mahic M., Sonnenberg A., Bos J.L., Taskén K.: The cAMP-Epac-Rap1 pathway regulates cell spreading and cell adhesion to laminin-5 through the $\alpha_3\beta_1$ integrin but not the $\alpha_6\beta_4$ integrin. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 44889-44896
- [19] Evans B.A., Sato M., Sarwar M., Hutchinson D.S., Summers R.J.: Ligand-directed signalling at β -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 159: 1022-1038
- [20] Ferrara N.: Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action. *Mol. Biol. Cell*, 2010; 21: 687-690
- [21] Flint M.S., Baum A., Episcopo B., Knickelbein K.Z., Liegey Dougall A.J., Chambers W.H., Jenkins F.J.: Chronic exposure to stress hormones promotes transformation and tumorigenicity of 3T3 mouse fibroblasts. *Stress*, 2013; 16: 114-121
- [22] Franchimont D.: Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004; 1024: 124-137
- [23] Gacche R.N., Meshram R.J.: Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1846: 161-179
- [24] Ganguly S., Basu B., Shome S., Jadhav T., Roy S., Majumdar J., Dasgupta P.S., Basu S.: Dopamine, by acting through its D2 receptor, inhibits insulin-like growth factor-I (IGF-I)-induced gastric cancer cell proliferation via up-regulation of Krüppel-like factor 4 through down-regulation of IGF-IR and AKT phosphorylation. *Am. J. Pathol.*, 2010; 177: 2701-2707
- [25] Guo K., Ma Q., Wang L., Hu H., Li J., Zhang D., Zhang M.: Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol. Rep.*, 2009; 22: 825-830
- [26] Hanahan D., Weinberg R.A.: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144: 646-674
- [27] Higashiyama A., Watanabe H., Okumura K., Yagita H.: Involvement of tumor necrosis factor α and very late activation antigen 4/vascular cell adhesion molecule 1 interaction in surgical-stress-enhanced experimental metastasis. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1996; 42: 231-236
- [28] Huang X.Y., Wang H.C., Yuan Z., Huang J., Zheng Q.: Norepinephrine stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration and invasion via β -adrenergic receptor-dependent activation of P38/MAPK pathway. *Hepatogastroenterology*, 2012; 59: 889-893
- [29] Ishiguro H., Kawahara T., Zheng Y., Kashiwagi E., Miyamoto H.: Differential regulation of bladder cancer growth by various glucocorticoids: corticosterone and prednisone inhibit cell invasion without promoting cell proliferation or reducing cisplatin cytotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2014; 74: 249-255
- [30] Iwai A., Fujii Y., Kawakami S., Takazawa R., Kageyama Y., Yoshida M.A., Kihara K.: Down-regulation of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma cells by glucocorticoids. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2004; 226: 11-17
- [31] Jenkins F.J., van Houten B., Bovbjerg D.H.: Effects on DNA damage and/or repair processes as biological mechanisms linking psychological stress to cancer risk. *J. Appl. Biobehav. Res.*, 2014; 19: 3-23
- [32] Jiang J.L., Peng Y.P., Qiu Y.H., Wang J.J.: Effect of endogenous catecholamines on apoptosis of Con A-activated lymphocytes of rats. *J. Neuroimmunol.*, 2007; 192: 79-88
- [33] Kalimichenko V.V., Mokyr M.B., Graf L.H. Jr., Cohen R.L., Chambers D.A.: Norepinephrine-mediated inhibition of antitumor cytotoxic T lymphocyte generation involves a β -adrenergic receptor mechanism and decreased TNF- α gene expression. *J. Immunol.*, 1999; 163: 2492-2499
- [34] Kang Y., Nagaraja A.S., Armaiz-Pena G.N., Dorniak P.L., Hu W., Ruppamoole R., Liu T., Gharpure K.M., Previs R.A., Hansen J.M., Rodriguez-Aguayo C., Ivan C., Ram P., Sehgal V., Lopez-Berestein G. i wsp.: Adrenergic stimulation of DUSP1 impairs chemotherapy response in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2016; 22: 1713-1724

- [35] Kanno J., Wakikawa A., Utsuyama M., Hirokawa K.: Effect of restraint stress on immune system and experimental B16 melanoma metastasis in aged mice. *Mech. Ageing Dev.*, 1997; 93: 107-117
- [36] Landen C.N. Jr., Lin Y.G., Armaiz Pena G.N., Das P.D., Arevalo J.M., Kamat A.A., Han L.Y., Jennings N.B., Spannuth W.A., Thaker P.H., Lutgendorf S.K., Savary C.A., Sanguino A.M., Lopez-Berestein G., Cole S.W., Sood A.K.: Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer. *Cancer Res.*, 2007; 67: 10389-10396
- [37] Lee J.W., Shahzad M.M., Lin Y.G., Armaiz-Pena G., Mangala L.S., Han H.D., Kim H.S., Nam E.J., Jennings N.B., Halder J., Nick A.M., Stone R.L., Lu C., Lutgendorf S.K., Cole S.W. i wsp.: Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 2695-2702
- [38] Liu B., Li Z., Mahesh S.P., Pantanelli S., Hwang F.S., Siu W.O., Nussenblatt R.B.: Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor negatively regulates activation of human primary natural killer (NK) cells by blocking proliferative signals and increasing NK cell apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 8202-8210
- [39] Liu F., Gore A.J., Wilson J.L., Korc M.: DUSP1 is a novel target for enhancing pancreatic cancer cell sensitivity to gemcitabine. *PLoS One*, 2014; 9: e84982
- [40] Liu X., Wu W.K., Yu L., Sung J.J., Srivastava G., Zhang S.T., Cho C.H.: Epinephrine stimulates esophageal squamous-cell carcinoma cell proliferation via β -adrenoceptor-dependent transactivation of extracellular signal-regulated kinase/cyclooxygenase-2 pathway. *J. Cell. Biochem.*, 2008; 105: 53-60
- [41] Livingstone E., Hollestein L.M., van Herk-Sukel M.P., van de Poll-Franse L., Nijsten T., Schadendorf D., de Vries E.: β -Blocker use and all-cause mortality of melanoma patients: results from a population-based Dutch cohort study. *Eur. J. Cancer*, 2013; 49: 3863-3871
- [42] Lodewyck C., Rodriguez J.F., Yan J., Lerner B., Sun D., Rempel J.D., Uhanova J., Labine M., Minuk G.Y.: Activation of β -adrenergic receptors increases the *in vitro* migration of malignant hepatocytes. *Hepatol. Res.*, 2011; 41: 1000-1008
- [43] Lorton D., Bellinger D.L.: Molecular mechanisms underlying β -adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16: 5635-5665
- [44] Lutgendorf S.K., Cole S., Costanzo E., Bradley S., Coffin J., Jabbari S., Rainwater K., Ritchie J.M., Yang M., Sood A.K.: Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 4514-4521
- [45] Lutgendorf S.K., DeGeest K., Dahmouh L., Farley D., Penedo F., Bender D., Goodheart M., Buekers T.E., Mendez L., Krueger G., Clevenger L., Lubaroff D.M., Sood A.K., Cole S.W.: Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav. Immun.*, 2011; 25: 250-255
- [46] Lutgendorf S.K., Lamkin D.M., Jennings N.B., Arevalo J.M., Penedo F., DeGeest K., Langley R.R., Lucci J.A.3rd, Cole S.W., Lubaroff D.M., Sood A.K.: Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 6839-6846
- [47] Lutgendorf S.K., Sood A.K.: Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms. *Psychosom. Med.*, 2011; 73: 724-730
- [48] Moreno-Smith M., Lee S.J., Lu C., Nagaraja A.S., He G., Rupaimoole R., Han H.D., Jennings N.B., Roh J.W., Nishimura M., Kang Y., Allen J.K., Armaiz G.N., Matsuo K., Shahzad M.M. i wsp.: Biologic effects of dopamine on tumor vasculature in ovarian carcinoma. *Neoplasia*, 2013; 15: 502-510
- [49] Moreno-Smith M., Lu C., Shahzad M.M., Pena G.N., Allen J.K., Stone R.L., Mangala L.S., Han H.D., Kim H.S., Farley D., Berestein G.L., Cole S.W., Lutgendorf S.K., Sood A.K.: Dopamine blocks stress-mediated ovarian carcinoma growth. *Clin. Cancer Res.*, 2011; 17: 3649-3659
- [50] Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K.: Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.*, 2010; 6: 1863-1881
- [51] Moretti S., Massi D., Farini V., Baroni G., Parri M., Innocenti S., Cecchi R., Chiarugi P.: β -adrenoceptors are upregulated in human melanoma and their activation releases pro-tumorigenic cytokines and metalloproteinases in melanoma cell lines. *Lab. Invest.*, 2013; 93: 279-290
- [52] Nilsson M.B., Armaiz-Pena G., Takahashi R., Lin Y.G., Trevino J., Li Y., Jennings N., Arevalo J., Lutgendorf S.K., Gallick G.E., Sanguino A.M., Lopez-Berestein G., Cole S.W., Sood A.K.: Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 29919-29926
- [53] Paoli P., Giannoni E., Chiarugi P.: Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1833: 3481-3498
- [54] Pifl C., Zezula J., Spittler A., Kattinger A., Reither H., Caron M.G., Hornykiewicz O.: Antiproliferative action of dopamine and norepinephrine in neuroblastoma cells expressing the human dopamine transporter. *FASEB J.*, 2001; 15: 1607-1609
- [55] Pu J., Bai D., Yang X., Lu X., Xu L., Lu J.: Adrenaline promotes cell proliferation and increases chemoresistance in colon cancer HT29 cells through induction of miR-155. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 428: 210-215
- [56] Rangarajan S., Enserink J.M., Kuiperij H.B., de Rooij J., Price L.S., Schwede F., Bos J.L.: Cyclic AMP induces integrin-mediated cell adhesion through Epac and Rap1 upon stimulation of the β_2 -adrenergic receptor. *J. Cell. Biol.*, 2003; 160: 487-493
- [57] Rydlova M., Holubec L. Jr., Ludvikova M. Jr., Kalfert D., Franekova J., Povysil C., Ludvikova M. Jr.: Biological activity and clinical implications of the matrix metalloproteinases. *Anticancer Res.*, 2008; 28: 1389-1397
- [58] Saha B., Mondal A.C., Basu S., Dasgupta P.S.: Circulating dopamine level, in lung carcinoma patients, inhibits proliferation and cytotoxicity of CD4+ and CD8+ T cells by D1 dopamine receptors: an *in vitro* analysis. *Int. Immunopharmacol.*, 2001; 1: 1363-1374
- [59] Sanzo M., Colucci R., Arunachalam M., Berti S., Moretti S.: Stress as a possible mechanism in melanoma progression. *Dermatol. Res. Pract.*, 2010; 2010: 1-5
- [60] Sassone-Corsi P.: The cyclic AMP pathway. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2012; 4: a011148
- [61] Sastry K.S., Karpova Y., Prokopovich S., Smith A.J., Essau B., Gersappe A., Carson J.P., Weber M.J., Register T.C., Chen Y.Q., Penn R.B., Kulik G.: Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 14094-14100
- [62] Scarparo A.C., Sumida D.H., Patrão M.T., Avellar M.C., Visconti M.A., de Lauro Castrucci A.M.: Catecholamine effects on human melanoma cells evoked by α_1 -adrenoreceptors. *Arch. Dermatol. Res.*, 2004; 296: 112-119
- [63] Scarparo A.C., Visconti M.A., de Lauro Castrucci A.M.: Signalling pathways evoked by α_1 -adrenoreceptors in human melanoma cells. *Cell Biochem. Funct.*, 2006; 24: 119-129
- [64] Schallreuter K.U., Wood J.M., Lemke R., LePoole C., Das P., Westerhof W., Pittelkow M.R., Thody A.J.: Production of catecholamines in the human epidermis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992; 189: 72-78
- [65] Schedlowski M., Falk A., Rohne A., Wagner T.O., Jacobs R., Tewes U., Schmidt R.E.: Catecholamines induce alterations of distribution and activity of human natural killer (NK) cells. *J. Clin. Immunol.*, 1993; 13: 344-351
- [66] Schneiderman N., Ironson G., Siegel S.D.: Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Ann. Rev. Clin. Psychol.*, 2005; 1: 607-628
- [67] Schuller H.M., Al-Wadei H.A., Ullah M.F., Plummer H.K. 3rd: Regulation of pancreatic cancer by neuropsychological stress responses: a novel target for intervention. *Carcinogenesis*, 2012; 33: 191-196

- [68] Shah S.M., Carey I.M., Owen C.G., Harris T., DeWilde S., Cook D.G.: Does β -adrenoceptor blocker therapy improve cancer survival? Findings from a population-based retrospective cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011; 72: 157-161
- [69] Shahzad M.M., Arevalo J.M., Armaiz-Pena G.N., Lu C., Stone R.L., Moreno-Smith M., Nishimura M., Lee J.W., Jennings N.B., Bottsford-Miller J., Vivas-Mejia P., Lutgendorf S.K., Lopez-Berestein G., Bar-Eli M., Cole S.W., Sood A.K.: Stress effects on FosB- and interleukin-8 (IL8)-driven ovarian cancer growth and metastasis. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 35462-35470
- [70] Shan T., Ma J., Ma Q., Guo K., Guo J., Li X., Li W., Liu J., Huang C., Wang F., Wu E.: β 2-AR-HIF-1 α : a novel regulatory axis for stress-induced pancreatic tumor growth and angiogenesis. *Curr. Mol. Med.*, 2013; 13: 1023-1034
- [71] Sharma A., Greenman J., Sharp D.M., Walker L.G., Monson J.R.: Vascular endothelial growth factor and psychosocial factors in colorectal cancer. *Psychooncology*, 2008; 17: 66-73
- [72] Shi M., Liu D., Duan H., Han C., Wei B., Qian L., Chen C., Guo L., Hu M., Yu M., Song L., Shen B., Guo N.: Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol. Cancer*, 2010; 9: 269
- [73] Shi M., Liu D., Yang Z., Guo N.: Central and peripheral nervous systems: master controllers in cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev.*, 2013; 32: 603-621
- [74] Sood A.K., Armaiz-Pena G.N., Halder J., Nick A.M., Stone R.L., Hu W., Carroll A.R., Spannuth W.A., Deavers M.T., Allen J.K., Han L.Y., Kamat A.A., Shahzad M.M., McIntyre B.W., Diaz-Montero C.M. i wsp.: Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J. Clin. Invest.*, 2010; 120: 1515-1523
- [75] Sood A.K., Bhattar R., Kamat A.A., Landen C.N., Han L., Thaker P.H., Li Y., Gershenson D.M., Lutgendorf S., Cole S.W.: Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12: 369-375
- [76] Strell C., Niggemann B., Voss M.J., Powe D.G., Zänker K.S., Entschladen F.: Norepinephrine promotes the β 1-integrin-mediated adhesion of MDA-MB-231 cells to vascular endothelium by the induction of a GRO α release. *Mol. Cancer Res.*, 2012; 10: 197-207
- [77] Stringer-Reasor E.M., Baker G.M., Skor M.N., Kocherginsky M., Lengyel E., Fleming G.F., Conzen S.D.: Glucocorticoid receptor activation inhibits chemotherapy-induced cell death in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2015; 138: 656-662
- [78] Swanson, M.A., Lee, W.T., Sanders V.M.: IFN γ production by Th1 cells generated from naive CD4⁺ T cells exposed to norepinephrine. *J. Immunol.*, 2001; 166: 232-240
- [79] Takahashi M., Dillon T.J., Liu C., Kariya Y., Wang Z., Stork P.J.: Protein kinase A-dependent phosphorylation of Rap1 regulates its membrane localization and cell migration. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 27712-27723
- [80] Tang J., Li Z., Lu L., Cho C.H.: β -Adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. *Semin. Cancer Biol.*, 2013; 23: 533-542
- [81] Thaker P.H., Han L.Y., Kamat A.A., Arevalo J.M., Takahashi R., Lu C., Jennings N.B., Armaiz-Pena G., Bankson J.A., Ravoori M., Merritt W.M., Lin Y.G., Mangala L.S., Kim T.J., Coleman R.L. i wsp.: Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat. Med.*, 2006; 12: 939-944
- [82] Thornton L.M., Andersen B.L., Schuler T.A., Carson W.E.3rd: A psychological intervention reduces inflammatory markers by alleviating depressive symptoms: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Psychosom. Med.*, 2009; 71: 715-724
- [83] Tilan J., Kitlinska J.: Sympathetic neurotransmitters and tumor angiogenesis – link between stress and cancer progression. *J. Oncol.*, 2010; 2010: 539706
- [84] Valles S.L., Benlloch M., Rodriguez M.L., Mena S., Pellicer J.A., Asensi M., Obrador E., Estrela J.M.: Stress hormones promote growth of B16-F10 melanoma metastases: an interleukin 6- and glutathione-dependent mechanism. *J. Transl. Med.*, 2013; 11: 72
- [85] Volden P.A., Conzen S.D.: The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain Behav. Immun.*, 2013; 30: S26-S31
- [86] Wong H.P., Ho J.W., Koo M.W., Yu L., Wu W.K., Lam E.K., Tai E.K., Ko J.K., Shin V.Y., Chu K.M., Cho C.H.: Effects of adrenaline in human colon adenocarcinoma HT-29 cells. *Life Sci.*, 2011; 88: 1108-1112
- [87] Yang E.V., Donovan E.L., Benson D.M., Glaser R.: VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine. *Brain Behav. Immun.*, 2008; 22: 318-323
- [88] Yang E.V., Kim S.J., Donovan E.L., Chen M., Gross A.C., Webster Marketon J.I., Barsky S.H., Glaser R.: Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav. Immun.*, 2009; 23: 267-275
- [89] Yang E.V., Sood A.K., Chen M., Li Y., Eubank T.D., Marsh C.B., Jewell S., Flavahan N.A., Morrison C., Yeh P.E., Lemeshow S., Glaser R.: Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 10357-10364
- [90] Yang R., Lin Q., Gao H.B., Zhang P.: Stress-related hormone norepinephrine induces interleukin-6 expression in GES-1 cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2014; 47: 101-109
- [91] Yano A., Fujii Y., Iwai A., Kageyama Y., Kihara K.: Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and *in vivo* growth of prostate cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12: 3003-3009

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.