

A tartós stressz hatása a szervezet védekezőképességére, a krónikus gyulladások és a daganatok kialakulására

MOLNÁR Ildikó

A stressz során a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely és a szimpatikus, szenzoros idegrendszer aktiválódása glükokortikoidok, katecholaminok és egyéb aktív peptidek fokozott felszabadulását eredményezi. Az immunkompetens és a szöveti sejteken található specifikus glükokortikoid, corticotropin-releasing hormon és hisztamin, szubsztancia-P, noradrenalin, calcitonin gene-related peptid receptorok aktiválódása módosítja a macrophagok, lymphocyták és a szöveti sejtek citokintermelését. A lokális hormonhatások szerepet játszanak a hízósejtek degranulációjában, ezáltal a hisztamin felszabadulásában és a neurogén gyulladásokban. A tartós, krónikus gyulladások elősegítik a daganatok kialakulását, amelyben a tumorhoz társult macrophagoknak jelentős szerepük van. A daganatok kialakulásában kimutatható a neuronális immun- és endokrin rendszerek közötti összhang zavara.

stressz, szimpatikus-szenzoros idegvégződés, lokális gyulladás, hízósejt-degranuláció, daganatképződés

THE EFFECT OF CHRONIC STRESS ON DEFENSE MECHANISMS, CHRONIC INFLAMMATION AND CARCINOGENESIS

During stress, the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic, sensory nervous system leads to an increased production of glucocorticoids, catecholamines and other active peptides. The specific receptors on immunocompetent and tissue cells for glucocorticoid, corticotropin-releasing hormone and histamine, substance-P, norepinephrine, calcitonin gene-related peptide can modify the cytokine production of macrophages, lymphocytes and tissue cells. Local hormonal effects have a role in the degranulation of mast cells and thus in histamine release and neurogenic inflammation. Long-term, chronic inflammations promote carcinogenesis, in which the tumour-associated macrophages have an important role. Carcinogenesis is associated with disturbed cooperation between the neuronal immune and endocrine systems.

stress, sympathetic-sensory nerve terminals, local inflammation, mast cell degranulation, carcinogenesis

dr. MOLNÁR Ildikó (levelezési cím/correspondence):
Immunendokrinológia, EndoMed/Immunoendocrinology, EndoMed;
H-4032 Debrecen, Bem tér 18/C. E-mail: molil@endomed.hu

Érkezett: 2009. február 16. Elfogadva: 2009. szeptember 18.

Stressz során a különböző hormonhatások, aktív faktorok és neuronális hálózatok aktiválják az egymással szoros kölcsönhatásban lévő agyi és perifériás endokrin szerveket, például a hypothalamus-hypophysis-mellékvese (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) tengelyt és a szimpatikus idegrendszert alkotó pre-, posztganglionáris ganglionokat és idegrostokat (1, 2). Mindkét esetben – a centrális és perifériás stresszválaszban – jelentősen megemelkednek a stresszhormonok, a kortizol és a katecholaminok szintjei, ami egyidejűleg számos citokin és reaktív oxigéngyökök felszabadulásával jár együtt. Metaanalízises vizsgálattal

igazolták, hogy a HPA-tengely és az adrenomedulláris kapcsolat erősebb, mint a simpaticoadrenalis és az adrenomedullaris rendszerek közötti kapcsolat (3). A szervezet sejtjeinek felszínén különböző specifikus receptorok találhatók, például a G-protein-receptorokhoz tartozó hormon-, adrenerg és adozin receptorok, illetve tirozinkináz-receptorok (4). A receptorok aktiválódása a sejtekben szignálfolyamatokat indít el, ami számos aktív anyag képződését, receptorexpressziót vagy -gátlást eredményez. Tartós stresszben az immunendokrin kapcsolatokat a kortizol vagy glükokortikoid és katecholamin hormonoknak a sejtek mű-

ködésében és citokinfelszabadulásában megnyilvánuló direkt hatásai jelentik. Természetesen a kortizol és a catecholaminok mellett más hormonok – például CRH (corticotropin-releasing hormon), prolaktin, VIP (vazoaktív intestinalis peptid), szubsztancia-P (SP), CGRP (calcitonin gene-related peptid) – is befolyásolják az immunrendszer működését (5–7).

Az immunkompetens sejtek (lymphocyták, monocyta, eosinophil, neutrophil, basophil/hízósejtek, macrophagok), zsír-, izom-, endothel- és epithelsejtek számos növekedési faktor (VEGF: vascularis endothel growth factor; IGF: insulin-like growth factor; FGF: fibroblast growth factor), így a szimpatikus idegrendszer aktiváló faktor (NGF: nerve growth factor) és a helyi gyulladásokban szerepet játszó citokinek (tumornekrózis-faktor- α : TNF- α , IL-1 β , IL-6) termelésére is képesek (8–10). Tartós stresszben a sejtekből felszabaduló faktorok, citokinek és neurogén peptidek hatására lokális gyulladások és vascularis károsodások alakulhatnak ki. A lokális gyulladások gátolják a szövetek regenerációját, és kóros, a még ép szöveteket károsító anyagok képződéséhez vezethetnek. A sejtek daganatszerű burjánzása és a lokális gyulladások (gátolt a szöveti regeneráció) között szoros kapcsolat mutatható ki, és ehhez hozzájárul az immunvédekezés károsodása vagy módosulása is.

A stresszhormonok immunitásra gyakorolt hatásai

A glükokortikoidok immunszuppressziós és immunmoduláló hatásai

A legismertebb glükokortikoidhatás a gyulladás tüneteinek és az immunreakcióknak a csökkenése. Ez a magyarázata annak, hogy adásuk elősegíti a lokális fertőzések szisztémássá válását. Tartós alkalmazásuk esetén – átmeneti kedvező pszichés hatás után – depresszió tüneteinek mellett katabolikus sajátosságuk kerül előtérbe. A fokozott katabolizmus hozzájárul az izom- és csonttömeg csökkenéséhez, az inzulinrezisztencia fokozódásához, az elhízáshoz, a cardiovascularis károsodásokhoz és „néma”, lokális gyulladások kialakulásához (11).

A glükokortikoidok széles hatásspektrumban befolyásolják az immunfolyamatokat. Egyrészt genetikai szinten hatnak az immunválaszban részt vevő anyagok képződésére, expressziójára, másrészt módosítják a sejtek működését, és ez hat a citokinek, aktív peptidek és más faktorok felszabadulására. Glükokortikoidok befolyásolják

az adhéziós molekulák, kemokin- és citokinreceptorok expresszióját, és érintik a sejtszignál, a sejtmigrációs, érési és differenciálódási folyamatokat (12). Az ösz-

RÖVIDÍTÉSEK

ACTH: adrenokortikotrop hormon.
AR: adrenerg receptor.
CGRP: calcitonin gene-related peptid.
CRH: corticotropin-releasing hormon.
GR: glükokortikoid receptor.
FGF: fibroblast growth factor.
HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal.
HR: hisztaminreceptor.
IGF: insulin-like growth factor.
IFN: interferon.
LPS: lipopoliszacharid.
NGF: nerve growth factor.
SP: szubsztancia-P.
Th: T helper.
TNF: tumornekrózis-faktor.
VEGF: vascularis endothel growth factor.
VIP: vasoactiv intestinalis peptid.

szegett hatás immunszuppresszív a T helper 1 (Th1) lymphocytahatások gátlása miatt. Az immunválasz a Th2 lymphocytahatás dominanciájának irányába tolódik el.

Glükokortikoidreceptorral (GR) számos immunkompetens sejt rendelkezik, például az antigénprezentáló sejtek és a lymphocyták is (13). A glükokortikoid GR receptorán keresztül gátolja az antigénprezentáló sejtekből (monocyta/macrophagok, dendritikus sejtek) a TNF- α és IL-12 felszabadulását. Direkt módon fokozza a lymphocyták, de nem a monocyták IL-10 citokinszekrécióját (1. ábra). A kortizol direkt hatása a Th1 lymphocytán található GR-receptoron keresztül érvényesül, ami csökkenti az IFN- γ (interferon- γ) és az IL-2 citokinek termelődését. Ezenkívül csökkenti a T-lymphocyták és a natural killer (NK) sejtek IL-12 receptorainak az expresszióját. A Th2 lymphocyta GR receptorán keresztül ugyanakkor fokozza az IL-4, IL-10 és IL-13 citokinek felszabadulását.

A glükokortikoid hatás érvényesülése egyénileg és szövetileg igen nagy változékonyságot mutat. Ennek hátterében eltérő glükokortikoidérzékenységi és rezisztenciaállapotok mutathatók ki. A kortizol hatásának érvényesülése a mennyiségén és a kötőfehérjén kívül függ a receptorszámától, a receptor mutációjától, polimorfizmusától, a sejtszignálfolyamatoktól, a hormon nukleáris transzlokációjától és a transzkripciós faktorokhoz való kapcsolatától (14). A glükokortikoidrezisztencia lehet generalizált – emelkedett ACTH-szintekkel – a negatív feed-back kiesése miatt vagy lokális. A lokális kortizolrezisztencia kialakulásában a 11- β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (11- β -HSD) játszik szerepet. Az egyik izotípusa a (11- β -HSD1) 11-ketoreduktáz felelős a kortizon→kortizol átalakulásért, az aktiválóhatásért, míg a másik izotípus a (11- β -HSD2) 11- β -dehidrogenáz a kortizol→kortizon átalakulásért, az inaktíváló hatásért.

Összegzésként megállapítható, hogy a glükokortikoidok a GR-receptoron keresztül modulálják a citokinek szekrécióját, ami az immunválaszt a humorális, antitest-antigén reakciók irányába tolják el.

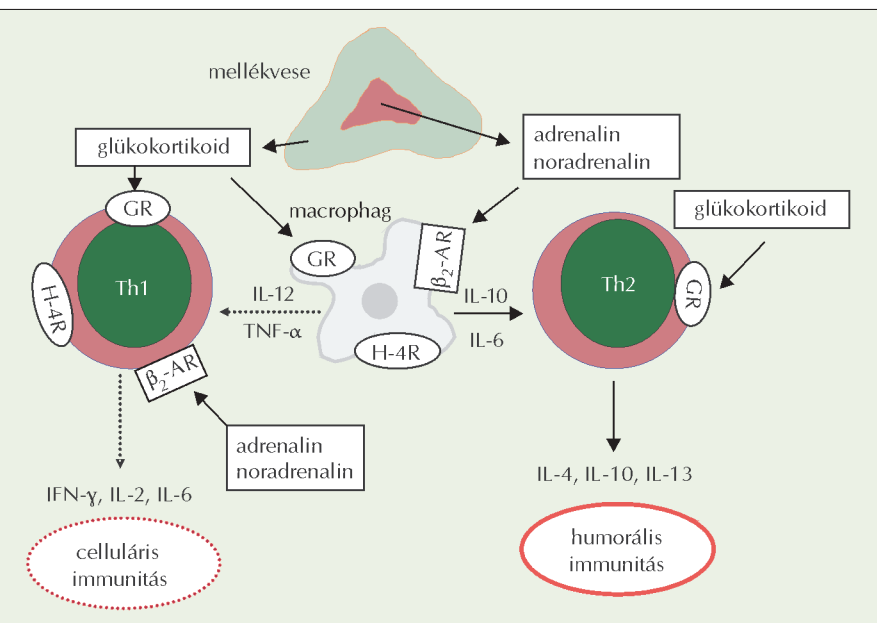
A katecholaminok immunmoduláló hatásai

A szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása emelkedett noradrenalin-, a HPA-tengely aktivitása emelkedett adrenalin- és noradrenalin-szintekkel jár. A katecholaminok szisztémás hatása a sejtmembránban található adrenerg receptorokon (AR) keresztül érvényesül. Az adrenerg receptorok, például β -2 típusú receptorok megtalálhatók azonban az immunkompetens sejtek, például a monocyta/macrophag antigén-prezentáló sejtek és a Th1 lymphocyták membránján (de nem a Th2 sejteken) (1. ábra) (12, 13). A katecholaminok az antigén-prezentáló sejtek AR-receptorán keresztül fokozzák az IL-10 és az IL-6 citokinek termelődését, és gátolják az IL-12, TNF- α citokinek szekrécióját. Az AR-receptorok aktiválódása direkt módon gátolja a Th1 lymphocyták IFN- γ -termelését, de ez nem érinti a Th2 lymphocyták IL-4 citokin mennyiségét. Fertőzések esetében a baktériumok lipopoliszacharid (LPS) alkotórésze stimulálja a macrophagok TNF- α és IL-12 szekrécióját, ami csökkenthető β -2-AR-agonisták, például salbutamol, salmeterol adásával. A katecholaminok ugyanakkor gátolják a neutrophil sejtek fagocitózist és a lizoszomális enzimek felszabadulását is. A Th1 lymphocyták gyulladást kiváltó citokineinek (IFN- γ , IL-2, IL-6) a csökkenése elősegíti a Th2 lymphocyták IL-4 citokinszintjeinek a túlsúlyba kerülését.

Összegzésként itt is megállapítható, hogy a katecholaminok a humorális, antitest-antitest reakciók irányába tolják el az immunvédekezést. Ugyanakkor lokálisan a szövetekben a katecholaminok gyulladást okozhatnak, mert helyileg fokozzák a zsírszövetben és az ér falban az IL-1, TNF- α és IL-8 citokinek képződését. A szövetekben a szimpatikus idegrendszer károsodása a gyulladós folyamatok kiújulását eredményezi, míg a

1. ÁBRA

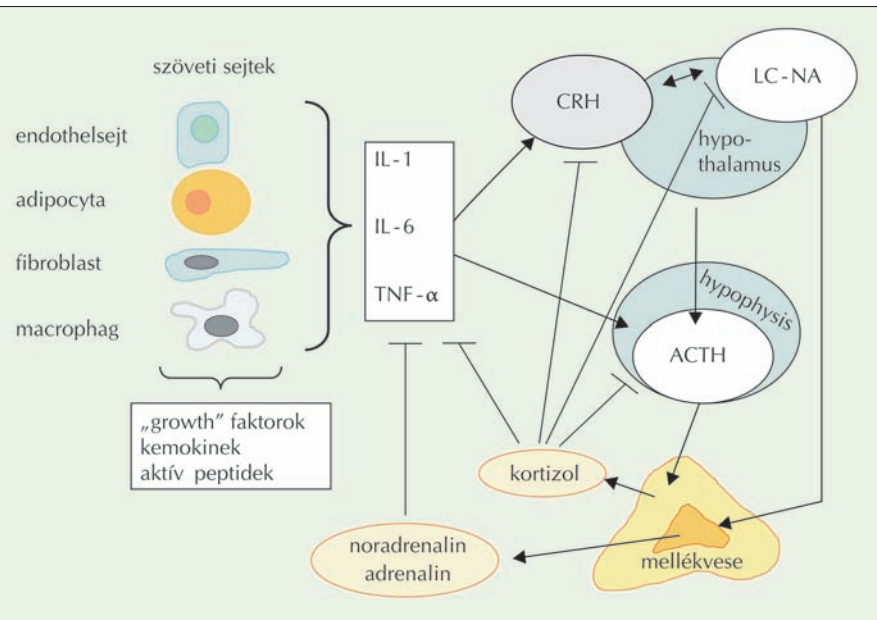
Glükokortikoid és katecholamin (adrenalin, noradrenalin) stresszhormonok hatása az immunkompetens sejtek működésére. A glükokortikoid receptorán keresztül gátolja a macrophagok IL-12, TNF- α szekrécióját, de fokozza az IL-10 termelését. A GR-receptor aktivációja csökkenti a Th1-lymphocyták IL-2-, IFN- γ -szekrécióját. A β -2-AR-receptorok aktivációja fokozza a macrophagok IL-10- és IL-6-felszabadulását, és gátolja az IFN- γ és IL-2 citokinek szekrécióját. Végeredmény: Th2-dominancia, humorális immunválasz túlsúlya



Th1, Th2: T helper 1 vagy 2 lymphocyta; GR: glükokortikoid receptor; β -2-AR: β -2-adrenerg receptor; H-4R: hisztamin-4 receptor; IL: interleukin; IFN: interferon; \rightarrow : hatás iránya; \cdots : hatás kiesése

2. ÁBRA

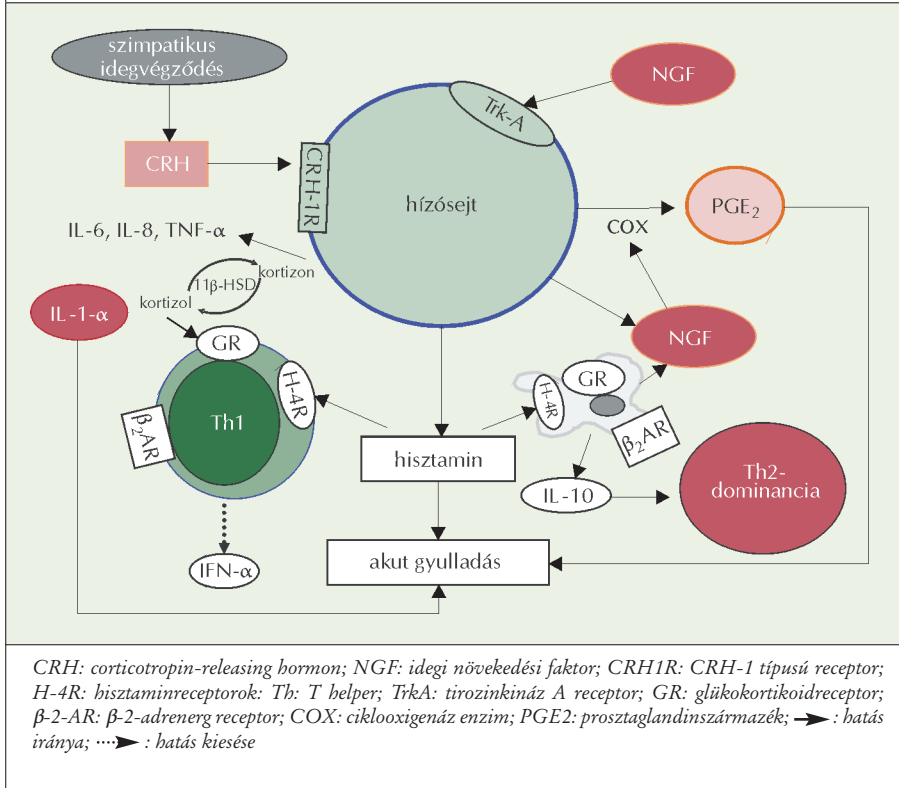
Citokinhatások szerepe a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely aktiválásában. Különböző szöveti sejtekből felszabaduló IL-1, IL-6 és TNF- α citokinek képesek a CRH és az ACTH stimulációján keresztül a HPA-tengely aktiválására



IL: interleukin; TNF: tumornekrózis-faktor; CRH: corticotropin-releasing hormone; ACTH: adrenokortikotrop hormon; HPA: hypothalamus-hypophysis-mellékvese; LC-NA: locus ceruleus-noradrenerg, szimpatikus idegrendszer centrális része; \rightarrow : hatás iránya; \dashv : hatás gátlása

3. ÁBRA

A szöveti corticotropin-releasing hormon és az idegi növekedési faktor szerepe a lokális és a hízósejt degranulációjával járó gyulladások kialakulásában. Lokálisan előforduló CRH és NGF kötődnek receptoraikhoz a hízósejtek felszínén, amely a sejt degranulációját okozza és ez következményes hisztamin, gyulladásozó citokinek, PGE₂ és prosztaglandin felszabadulásával jár együtt. A hisztaminreceptorok (H-4R) aktiválódása fokozza a macrophagok IL-10-szekrúcióját és gátolja a T helper 1 (Th1) lymphocyták IFN- γ -termelődését. A végeredmény: T helper 2 (Th2)-dominancia és gyulladás kialakulása



szisztémás catecholaminhatás kiesése csökkenti a gyulladást (15).

A citokinek szerepe a tartós stressz kialakulásában

A tartós stressz aktiválja a HPA-tengelyt és a szimpatikus idegrendszert, ami nemcsak a mellékvesekéreg-hormonok, a glükokortikoidok, illetve kismértékben az aldosteron, valamint a mellékvesevelő-eredetű noradrenalin és adrenalin felszabadulásával jár együtt, hanem számos citokin is termelődik. A felszabaduló citokinek autokrin és parakrin módon potenciózzák a stresszhormonok hatását (12, 13). Az IL-1, IL-6, TNF- α citokinek a különböző szövetekben lokálisan, gyulladásozó reakciókat indíthatnak el, ugyanakkor a lokális gyulladásozó citokinek jelentősen fokozzák a HPA-tengely aktivitását. A HPA-tengely aktivitásfokozódását a fertőzések is kiváltják (2. ábra). Az IL-1 fokozza a CRH gén expresszióját és a VIP felszabadulását a hypothalamusban, illetve az ACTH képződését a hypophysisben. Más citokinek is képesek az ACTH

szekrúciójának a stimulálására, például az IL-6 és TNF- α . A HPA-tengely aktiválása mellett a lokális immunreakciókat parakrin módon felerősítik az immunkompetens és a szöveti sejtekből egyidejűleg felszabaduló növekedési faktorok (NGF, VEGF, FGF), citokinek, kemokinek és aktív peptidok (CGRP, SP) (5, 10, 18, 19).

Krónikus lokális gyulladásozó tartós stresszben

Perifériás corticotropin-releasing hormon hatás

A hypothalamus CRH hormonjának receptora megtalálható a szöveti hízósejtekben, lymphocytákon, monocyta/macrophagokon (13). A CRH-1R receptorok aktivitása a hízósejtekben hisztamin felszabadulásához vezet (3. ábra). Ez a sajátosság az alapja a „pszichés eredetű” allergiás tüneteknek. De nemcsak a CRH képes a hízósejt/basophil sejtek degranulációjára, hanem az NGF is, amelynek a receptora szintén megtalálható a fenti sejteken (20, 21). A neurogén gyulladásozó háttérben a hisztaminfelszabadulással járó hízósejt-degranuláció igazolható (22). A hisztamin a hisztaminreceptorokon keresztül fejt ki hatását. Négyféle hisztaminreceptor

ismert: a H-1R az allergiás gyulladásozó kialakulásában, a H-2R típusúak a fokozott gyomorsav-szekrúcióban, a H-3R a központi idegrendszer neurotranszmissziós folyamataiban és a H-4R az immunválasz-folyamatok szabályozásában játszanak szerepet (23). A H-4R típusúak az immunsejtek (monocyta/macrophag, Th1 lymphocyta), a H-2R típusúak a gyomornyálkahártya felszínén fordulnak elő (12). A H-1R típusúak (endothel- és simaizomsejtek felszínén) felelősek az értágulat, a permeabilitásfokozódás okozta oedema tüneteért (24). A monocytákon és a Th1 lymphocytákon található H-4R receptoraktiváció gátolja az IL-12 és TNF- α citokinek szekrúcióját és fokozza az IL-10 termelődését, illetve gátolja a Th1 lymphocyták IFN- γ szekrúcióját (12, 13). Vagyis a CRH \rightarrow hisztamin \rightarrow H-4R folyamatok a Th2-dominancia irányába hatnak.

A stressz szerepe a neurogén gyulladásozóban

A szisztémás stresszhormonok felszabadulása a perifériás szimpatikus és szenzoros idegvégződésekből lokális gyulladást és fájdalomérzet kialakulását okozza. A lokális hormonhatások kialakulásában a szöveti sejtek,

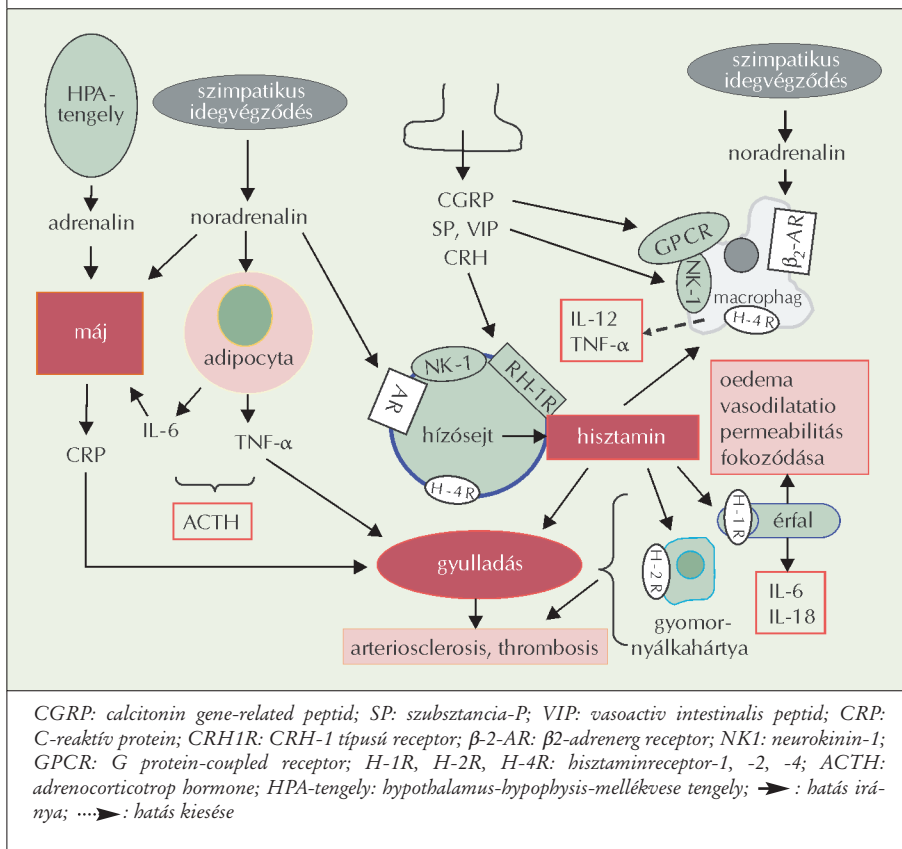
az immunkompetens sejtek és az érfalat alkotó sejtek felszínén előforduló speciális hormonreceptorok játszanak szerepet.

Itt kell megemlíteni az NGF jelentőségét a stressz okozta lokális gyulladásokban és a fájdalomban (25). Az NGF nemcsak a szimpatikus és szenzoros idegrostok kialakulásában, differenciálódásában játszik szerepet, hanem termelésére egyéb, nem neurális, például immunkompetens sejtek, zsírsejtek, fibroblastok, endothelsejtek, simaizomsejtek, orbitalis szövetek sejtjei, számos epithelsejt, keratinocytá, pulmonalis alveolaris sejtek, cardiocyták is képesek (10). Vagyis, az NGF mindenhol kimutatható lokálisan, ahol a szimpatikus és szenzoros idegvégződések (az NGF célsejtjei) megtalálhatók. Az NGF hatása autokrin és parakrin módon érvényesül. Az NGF speciális tirozinkináz A és p75 (TNF családba tartozó) receptorokhoz kötődik. A fentebb felsorolt sejtek nemcsak az NGF termelésére képesek, hanem a felszínükön NGF-receptorokkal is rendelkeznek. Az NGF kötődése a receptoraihoz aktiválja a sejteket, ami aktív anyagok, peptidok (például SP, CGRP, VIP, hisztamin, prosztanooidok) és citokinek (többnyire a gyulladást kiváltó TNF- α , IL-6, IL-1) szekrécióját eredményezi (3. ábra) (26). Ugyanakkor az NGF termelésére képes sejtek felszínén más típusú hormonreceptorok is megtalálhatók, amelyek aktiválódása az NGF szekréciójával is együtt jár.

A szimpatikus idegrendszer aktivitása szisztémásan emeli a noradrenalin- és az adrenalin-szinteket, és lokálisan az idegvégződéseknel a noradrenalin felszabadulását eredményezi. AR-receptorokkal számos sejt rendelkezik. A szenzoros idegvégződések aktivitását CRH, CGRP és SP felszabadulása kíséri (4. ábra) (5). A lokális gyulladásos tünetek létrejöttében a szöveti hízósejtek játsszák a központi szerepet. Felszínükön CRH-t kötő CRH-1R típusú, a noradrenalin-t kötő β -2-AR, illetve β -AR és az SP-t kötő NK-1 (neurokinin-1) receptorok mutathatók ki (13). Mindegyik receptor aktivációja a hízósejt degranulációját és hisztamin felszabadulását okozza. A hisztamin kötődik az érfal simaizom- és endothelsejtjein található H-1R-hoz, ami értágulatot, fokozott vascularis permeabilitást és oedemaképződést eredményez. Az endothelsejtből egyidejűleg IL-6 és IL-18 citokinek jutnak a környező szövetekbe. Az adipocyták felszínén is kimutatható a β -2-AR, amelynek az aktiválódása IL-6, TNF- α és NGF szekrécióját eredményezi (24). Az IL-6 citokin felelős a májban szintetizálódó CRP (C-reaktív prote-

4. ÁBRA

Neurogén gyulladások és a fájdalom kapcsolata a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitásával. Szimpatikus és szenzoros idegvégződésekből felszabaduló aktív peptidok (noradrenalin, CGRP, substancia-P, VIP) a hízósejt degranulációját okozzák, ami a hisztamin felszabadulását eredményezi. A sejteken lévő hisztaminreceptorok aktiválódását gyulladásos citokinek szekréciója, értágulat és oedemaképződés kíséri. Az IL-6 citokin fokozza a májsejtek CRP-termelését



in) szintjének gyulladásokban észlelhető emelkedéséért. Másrészt a hisztamin kötődik a macrophagokon lévő H-4R receptorokhoz, aktiválja a sejteket és csökkenti a sejtek IL-12- és TNF- α -szekrécióját. Az alacsonyabb macrophag IL-12- és TNF- α -szekréció következménye, hogy csökken a Th1-lymphocyták IFN- γ és IL-2 felszabadulása. A lokálisan felszabaduló citokinek, kemokinek és adhéziós molekulák aktiválják az immunkompetens és a szöveti sejteket, a gyulladás helyére toborozzák azokat és különböző proteinázok felszabadulását okozzák. Az eredmény gyulladásos exudátum, fájdalom, vasodilatatio, majd később vascularis károsodás, arteriosclerosis, thrombosis kialakulása (27).

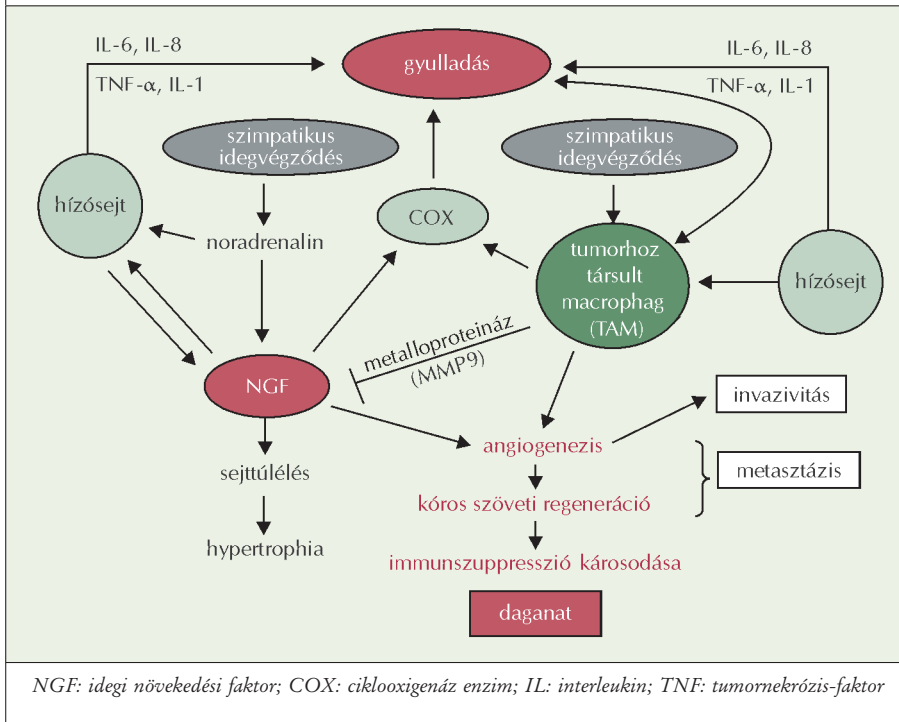
A catecholaminok a humorális, antigén-antitest reakciók irányába tolják el az immunvédekezést.

Krónikus gyulladások, tartós stressz és a daganatok kialakulása

A daganatok kialakulása hosszú és több lépésből álló folyamat eredménye (28–30). Az alapvető kisiklást egy

5. ÁBRA

A krónikus gyulladások szerepe a tumorhoz társult macrophagok felszaporodásában és a daganatok kialakulásában. A szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása lokális gyulladást eredményez és megnövekedez az NGF, a macrophagok és hízósejtek lokális mennyisége. Tumorhoz társult macrophagoknak jelentős szerepe van a daganatok kialakulásában



mutációs sejtklón kialakulása indíthatja el. A mutáció létrejöttéhez hozzájárulhat az onkogének aktiválódása vagy a tumorszuppresszor gének csökkent aktivitása. A gyulladásban és a daganatokban szereplő sejtek szabad gyökök, citokinek, prosztanoidok és kemokinek termelésére képesek. A megváltozott daganatmegelőző állapotban csökken a sejt érzékenysége a növekedési faktorok, anyagcsere-termékek okozta hatásokra és kóros szignál-transzdukciós folyamatok indulhatnak el (31).

A megváltozott daganatmegelőző állapotban csökken a sejt érzékenysége a növekedési faktorok, anyagcsere-termékek okozta hatásokra és kóros szignál-transzdukciós folyamatok indulhatnak el.

A szabad gyökök lehetnek oxigén- (reactive oxygen species: ROS) vagy nitrogén- (reactive nitrogen species: RNS) eredetűek, és reakcióba lépnek a fehérje, szénhidrát és lipid sejtalkotórészekkel (32, 33). A szabad gyökök származhatnak a környezetünkből (exogén forrás), például ózon, UV-fény, ionizáló sugárzás, vagy képződhetnek a szervezetben belül (endogén forrás) az oxidációs enzimek [például nikotinamid-adenin-(foszfát)-dinukleotid: NAD(P)H, myeloperoxidáz, citokróm P450, lipoxigenáz] következtében. Leggyakoribb formák: szuperoxid-, hidroxil-, nitrát- és thiolgyökök, de idesorolják a hidrogénperoxidot is a reaktivitása miatt. A szabad gyök

kök nemcsak oxidáló tulajdonságuk miatt károsak, hanem a sejtszignál-folyamatokba is képesek beavatkozni (34). Nukleinsavakat érintő hatásuk: DNS-töréseket, -mutációkat okozhatnak vagy gátolják a károsodott DNS-szakaszok kijávitásának a folyamatát. A szabad gyökök gyulladást válthatnak ki és számos citokin felszabadulását eredményezik. Gátolják az apoptózist, fokozzák a sejtnekrózist, angiogenezist és az onkogének expresszióját, illetve csökkentik a tumorszuppresszor gének expresszióját (34). A szabad gyökök károsító hatását kivédő anyagok az antioxidánsok, amelyek lehetnek enzimek (például kataláz, glutathion peroxidáz, szuperoxid-dizmutáz), vitaminok (A-, C-, E-vitaminok) vagy fémeket kötő fehérjék (például laktoferrin, coeruloplazmin, transferrin).

Újabban az emelkedett noradrenalin szint szerepét is felvetik bizonyos daganatok kialakulásában, például tüdő-, emlő-, prostatadaganat, pheochromocytoma (35).

Ugyanakkor a krónikus gyulladás a szabad gyökök és számos aktív anyag, citokinek, növekedési faktorok forrásának is tekinthető (30). A daganatokban tumorhoz társult macrophagok mutathatók ki, amelyek növekedési faktorokat, mátrixproteinázokat, angiogenezist fokozó és immunválaszt csökkentő anyagokat termelnek (36). A tumorhoz társult macrophagok (TAM) a vér monocytáiból származnak, és kemotaktikus faktorok termelésével lokális sejtgyűjtést idézhetnek elő. A szimpatikus idegrendszer és a HPA aktivitása a catecholaminok és a glükokortikoidok szintjének emelkedésével, lokális gyulladások kialakulását és a monocyták extravasalis migrációját okozza. A tumorhoz társult macrophagok többféle aktív anyagot termelhetnek és ez elősegíti az alábbi folyamatokat:

– a tumorsejtek proliferációját, invázióját, metasztázisát (EGF, TGF-β, FGF, VEGF, IL-1, TNF-α, IL-6);
 – az angiogenezist (VEGF, FGF, TGF-β, CXK-kemokinek);
 – a mátrixdepozíciót és szöveti regenerációt (TGF-β, FGF, PDGF, fibrin, metalloproteinázok, kemokin CCL2);
 – az immunválasz szuppresszióját vagy anergiáját okozó kemokinek (CCL18, CCL22, CCL17) és citokinek (IL-10, TGF-β, IL-4, IL-13) termelését (5. ábra) (37).

Az NGF szintén egy gyulladást kiváltó, sejt hypertrophiát okozó idegi növekedési faktor. Hatása szinergista módon fokozza az angiogenezist, a szöveti regenerációt, és a Th2-dominanciát elősegítve gátolja a sejt immunvédekezést (38). A tumorhoz társult mac-

rofhagok a metalloproteináz-9 szekréciójukkal az NGF fokozott degradációját eredményezik és csökkentik az NGF neuroprotektív hatását.

Összegezve megállapítható, hogy a tartós stressz

több támadásponton hozzájárul a daganat kialakulásához. A daganatokban felborul a szisztémás és lokális hormonhatások, neuralis tényezők és gyulladásos immunfolyamatok összhangja.

IRODALOM

1. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62.
2. Melmed S. The immuno-neuroendocrine interface. *J Clin Invest* 2001;108:1563-6.
3. Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocrin Reg* 2008;42:111-9.
4. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2006;1088:382-95.
5. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesthesia* 1995;75:125-31.
6. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9090-5.
7. Mastorakos G, Karoutsou EI, Mizamtsidi M. Corticotropin releasing hormone and the immune/inflammatory response. *Eur J Endocrinol* 2006;155:S77-S84.
8. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001;169:429-35.
9. Reichlin S. Neuroendocrinology of acute immunity. *J Endocrinol Invest* 2004;27(Suppl.No.6):48-61.
10. Molnár I, Bokk Á. Decreased nerve growth factor levels in hyperthyroid Graves' ophthalmopathy highlighting the role of neuroprotective factor in autoimmune thyroid diseases. *Cytokine* 2006;35:109-14.
11. Toni R, Malaguti A, Castorina S, Roti E, Lechan RM. New paradigms in neuroendocrinology: Relationships between obesity, systemic inflammation and the neuroendocrine system. *J Endocrinol Invest* 2004;27:182-6.
12. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:290-303.
13. Chrousos GP. The stress response and immune function: Clinical implications. The 1999 Novera H. Spector Lecture. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:38-67.
14. Longui CA, Faria CDC. Evaluation of glucocorticoid sensitivity and its potential clinical applicability. *Horm Res* 2009;1:305-9.
15. Eskandari F, Webster JJ, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2003;5:251-65.
16. Trayhurn P, Wood S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutrition* 2004;92:347-55.
17. Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome- Neurotrophic hypothesis. *Med Hypothesis* 2006;66:545-9.
18. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835-70.
19. Olgart C, Frossard N. Human lung fibroblasts secrete nerve growth factor: effect of inflammatory cytokines and glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;18:115-21.
20. Karalis K, Sano H, Redwine J, Listwak S, Wilder RL, Chrousos GP. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo. *Science* 1991;254:421-3.
21. Labouyrie E, Dubus P, Groppi A, Mahon FX, Ferrer J, Parrens M, et al. Expression of neurotrophins and their receptors in human bone marrow. *Am J Pathol* 1999;154:405-15.
22. Chaldakov GN, Stankulov IS, Fiore M, Ghenev PI, Aloe L. Nerve growth factor levels and mast cell distribution in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;159:57-66.
23. Repka-Ramirez MS. New concepts of histamine receptors and actions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:227-31.
24. Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: Implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int* 2008;52:40-51.
25. Hadjiconstantinou M, McGuire L, Duchemin AM, Laskowski B, Kiecolt-Glaser J, Glaser R. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress. *J Neurobiol* 2001;116:102-6.
26. McMahon SB. NGF as a mediator of inflammatory pain. *Phil Trans R Soc Lond B* 1996;351:431-40.
27. Slowik A, Turaj W, Pankiewicz J, Dziedzic T, Szermer P, Szczudlik A. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J Neurol Sci* 2002;196:27-32.
28. Miller GE, Ritchey AK, Cohen S. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002;21:531-41.
29. Chen K, Huang J, Gong W, Iribarren P, Dunlop NM, Wang JM. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. *Int Immunopathol* 2007;7:1271-85.
30. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007;121:2381-6.
31. Kluwe J, Mencia A, Schwabe RF. Toll-like receptors, wound healing, and carcinogenesis. *J Mol Med* 2009;87:125-38.
32. Nathan C. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. *J Clin Invest* 2003;111:769-78.
33. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:499-510.
34. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47-95.
35. Fitzgerald PJ. Is norepinephrine an etiological factor in some types of cancer? *Int J Cancer* 2009;124:257-63.
36. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:1-9.
37. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: The macrophage connection. *Cancer Lett* 2008;264:204-15.
38. Molnár I. Nerve growth factor mediated effects in the development of orbitopathy associated with Graves' disease. In: *MacIntire GK (editor). Nerve growth factor: New research. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2008. p. 359-74.*



PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

Gyöngyös Város Önkormányzata képviselőtestülete pályázatot hirdet iskolaorvosi állás betöltésére Gyöngyös városban, vállalkozási formában vagy közalkalmazotti jogviszonyban, középiskolákban, 14 éven felüli tanulók ellátására.

A részletes pályázati kiírás és részletes pályázati feltételek, határidők a Kormányzati Személyügyi Szolgáltató és Közigazgatási Képzési Központ internetes oldalán olvashatók.

Az állással kapcsolatban érdeklődni lehet: Pásztor Ferenc igazgatónál a 37/510-349 telefonon.