

Neurobiology of cancer disease

Neurobiológia nádorových chorôb: redukcionizmus *versus* komplexita

Bánovská L, Mravec B

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

Abstrakt

Redukcionistický prístup v biomedicínskom výskume je na jednej strane nevyhnutný, na druhej strane ale môže obmedziť poznanie biologických fenoménov v celej ich komplexnosti. To sa týka aj výskumu nádorových chorôb, ktorý je často zameraný na skúmanie úlohy vybraných molekúl. Neurobiologický výskum nádorových chorôb, ktorý skúma úlohu interakcií medzi nádorovým tkanivom a nervovým systémom, je podmienený práve snahou o komplexný prístup k tak zložitému procesu akým je nádorový rast.

Kľúčové slová: imunitný systém; nervový systém; neurobiológia nádorov.

Abstract

Reductionistic approach to biomedical research is necessary on the one hand but on the other hand, may limit the understanding of biological phenomena in all their complexity. It is valid also for research of cancer that is often focused on examining the role of selected molecules. Neurobiological research of cancer, focused on investigation of the role of interactions between tumor tissue and the nervous system, is based on a holistic approach to the complex process such as tumor growth

Key Words: immune system, nervous system, neurobiology of cancer

Úvod

Rozvoj metód molekulárnej biológie je podkladom redukcionistického skúmania živých systémov. Tento prístup nám umožňuje spoznávať zložitost' molekulárnych dejov, ktoré determinujú fyziologické procesy, a ktorých narušenie je podkladom vzniku chorôb. Avšak zdá sa, že redukcionizmus nás až príliš „vtiahol“ do sveta molekúl, pričom rozkladaním organizmu na stále menšie funkčné systémy (molekulárne dráhy, až molekuly) sa postupne vzdľuujeme od toho podstatného, a tým je samotný živý organizmus.

Podobne je to aj s výskumom nádorových chorôb. Veľká pozornosť sa venuje skúmaniu molekulárnych procesov prebiehajúcich v nádorových bunkách, pričom často ide o skúmanie dejov prebiehajúcich v *in vitro* podmienkach. Avšak niekedy sa zabúda, že nádorový rast nepredstavuje autonómny fenomén. Proliferujúce nádorové bunky vykazujú komplexné interakcie s bunkami okolitých tkanív, s ktorými sú v bezprostrednom kontakte (Li a spol., 2001; Sheppard a spol., 2012). Okrem toho nádorové tkanivo interaguje aj s regulačnými systémami organizmu, imunitným, endokrinným a nervovým (Cao a spol., 2010). Aj na základe týchto faktov je potrebné pri výskume etiopatogenézy nádorových chorôb brať do úvahy komplexnosť interakcií nie len medzi nádorovými bunkami a ich bezprostredným okolím, ale aj medzi regulačnými systémami, nervový systém nevnímajúc.

Neurobiológia nádorových chorôb: základné fakty

Úloha nervového systému pri nádorovom raste sa až donedávna skúmala prevažne z pohľadu stresovej reakcie. Experimentálne a klinické štúdie z posledných rokov ale preukázali, že modulačný vplyv nervového systému na nádorový rast sa netýka iba stresovej reakcie, ale že tieto interakcie sú komplexnejšie (Gidron a spol., 2005; Raju a Ibrahim, 2011).

Podstatou neurobiologického výskumu nádorových chorôb je predpoklad, že nervový systém na základe signálov súvisiacich s nádorovým rastom prebiehajúcim v periférnych orgánoch zahajuje kompenzačné, respektíve adaptačné reakcie, ktoré ovplyvňujú priebeh patologického procesu (Ondicova a Mravec, 2010). Tento predpoklad vychádza z nasledujúcich faktov:

- centrálny nervový systém prijíma prostredníctvom nervových a humorálnych dráh signály zo všetkých tkanív organizmu a môže tak reagovať aj na procesy, súvisiace s nádorovým rastom (Elmqvist a spol., 1997; Pavlov a spol., 2003; Besedovsky a del Rey, 2011; Trakhtenberg a Goldberg, 2011);
- okrem zmien prebiehajúcich priamo v nádorovom tkanive dochádza aj k zmenám v aktivite tých štruktúr centrálného nervového systému, ktoré spracúvajú periférne signály (Tracey, 2005; Gaykema a spol., 2007; Mravec a spol., 2009);
- centrálny nervový systém po spracovaní periférnych signálov zahajuje prostredníctvom autonómnych nervov, neuroendokrinných alebo neuroimunitných regulácií kompenzačné, respektíve adaptačné reakcie, ktoré ovplyvňujú priebeh nádorového rastu a tvorbu metastáz (Levite, 2000; Mravec a spol., 2006; Pacheco a spol., 2010; Adelson a spol., 2011);

- nádorové tkanivo je inervované, nádorové bunky exprimujú receptory pre neurotransmitery, bolo tiež preukázané, že viaceré neurotransmitery ovplyvňujú jednotlivé procesy spojené s nádorovým rastom (Gidron a Ronson, 2008; Schuller, 2008; Prabhu a Guruvayoorappan, 2010; Melhem-Bertrandt a Sood, 2012);
- neadekvátne regulačné pôsobenie nervového systému (napr. v dôsledku chronického pôsobenia stresorov) alebo jeho narušenie (napr. lézie mozgových štruktúr alebo periférnych nervov) môže významne ovplyvniť nádorovú progresiu (Nelson a spol., 1992; Schwarz a spol., 2006; Lackovicova a spol., 2011; Miyato a spol., 2012).

Redukcionizmus *versus* komplexný prístup

Redukcionistický prístup umožňuje pochopiť napríklad mechanizmy zodpovedné za nekontrolovanú proliferáciu nádorových buniek (zmeny na úrovni protoonkogénov a tumor-supresorových génov), mechanizmy pôsobenia chemoterapeutík, ako aj mechanizmy podieľajúce sa na vzniku rezistenice nádorových buniek na chemoterapiu.

Ako príklad môžeme uviesť jeden z najlepšie popísaných tumor supresorových génov, gén pre proteín p53, ktorý je za fyziologických podmienok zodpovedný za reguláciu bunkového cyklu. V prípade mutácie tohto génu dochádza ku vzniku mnohých typov nádorových ochorení, medzi ktoré patria aj nádory hrubého čreva, pľúc či prsníka (Vincenzi a spol., 2006; Gage a spol., 2012; Ma a Tao, 2012). Ďalším z mechanizmov podieľajúcim sa na vzniku nádorovej choroby predstavuje alterácie na úrovni protoonkogénov, ktorých proteíny sú „fyziologicky“ zodpovedné za reguláciu rastu buniek a ich diferenciáciu. Pri ich neprimeranej aktivácii a to či už z priestorového alebo časového hľadiska (t.j. v bunkách určitých kompartmentov organizmu, alebo v určitom veku) vyvolanej či už mutáciou génu alebo translokáciou chromozómu tak môže dôjsť ku vzniku nádorového ochorenia (Tomlins a spol., 2005; Komotar a spol., 2011; Zenker, 2011). Poznatky založené na redukcionistickom pohľade tvoria aj podklad pre liečbu periférnych nádorových chorôb, kde sa v širokej miere využíva napríklad chemoterapia. Nádorové bunky ale disponujú viacerými mechanizmami, ktoré im umožňujú odolávať pôsobeniu chemických látok. Bunková rezistencia je jedným z hlavných dôvodov neúspechu liečby nádorových chorôb pomocou chemoterapie (Borst a Wessels, 2010; Jemel a spol., 2011; Martinez-Rivera a Siddik, 2012; Vanneman a Dranoff, 2012).

Komplexný prístup na druhej strane umožňuje pochopiť, akými mechanizmami pôsobí prospešne na prežívanie onkologických pacientov dobré rodinné zázemie, viera a ďalšie psychosociálne faktory.

Z dávnej minulosti sa zachovali napríklad Galénove poznámky, v ktorých uvádza, že u žien „melancholického typu“ sa častejšie vyskytujú nádorové choroby reprodukčných orgánov ako u žien „sangviničiek“ (Rosch, 1997). Až oveľa neskôr, v 20. storočí sa experimentálny výskum zamerlal na určenie mechanizmov a dráh podieľajúcich sa na modulačnom vplyve nervového systému na rast nádorov. Experimentálne štúdie poukázali, že veľmi dôležitým faktorom pri progresii nádorového ochorenia je miera aktivácie stresovej reakcie, nakoľko stres pôsobí ako stimulátor nádorovej progresie (Conti a spol., 2011; Costanzo a spol., 2011). Naproti tomu dobré rodinné zázemie a celková vyrovnanosť, tým že znižujú vyplavovanie mediátorov stresovej reakcie, majú pozitívny, aditívny účinok pri nádorovej terapii (Spiegel a Kato, 1996; Kneier, 2003). Okrem toho, komplexný prístup môže predstavovať podklad pre také terapeutické intervencie, ktoré umožňujú ovplyvniť dormantné bunky.

Dopady štúdií neurobiológie nádorových chorôb

Pohľad na nádorové tkanivo, ako na systém, ktorý interaguje nie len s okolitými tkanivami, ale aj regulačnými systémami organizmu vytvára podklad pre:

- pochopenie komplexnosti procesov podieľajúcich sa na regulácii nádorového rastu a vzniku metastáz;
- zavedenie nových terapeutických postupov, napríklad ovplyvnenie nádorovej progresie moduláciou činnosti nervového systému a to ako na centrálnej, tak na periférnej úrovni.

PodĎakovanie

Táto práca bola podporená Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (APVV-0045-06 a APVV-0007-10).

Literatúra

- Adelson K, Germain D, Raptis G, Biran N. Hormonal modulation in the treatment of breast cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 519-32, viii.
- Besedovsky HO, del Rey A. Central and peripheral cytokines mediate immune-brain connectivity. *Neurochem Res* 2011; 36: 1-6.
- Borst P, Wessels L. Do predictive signatures really predict response to cancer chemotherapy? *Cell Cycle* 2010; 9: 4836-40.
- Cao L, Liu X, Lin EJ, Wang C, Choi EY, Riban V, Lin B, Doring MJ. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell* 2010; 142: 52-64.
- Conti CM, Maccauro G, Fulcheri M. Psychological stress and cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 1-5.
- Costanzo ES, Sood AK, Lutgendorf SK. Biobehavioral influences on cancer progression. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31: 109-32.
- Elmqvist JK, Scammell TE, Saper CB. Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response. *Trends Neurosci* 1997; 20: 565-70.
- Gage M, Wattendorf D, Henry LR. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg Oncol* 2012; 105: 444-51.
- Gaykema RP, Chen CC, Goehler LE. Organization of immune-responsive medullary projections to the bed nucleus of the stria terminalis, central amygdala, and paraventricular nucleus of the hypothalamus: evidence for parallel viscerosensory pathways in the rat brain. *Brain Res* 2007; 1130: 130-45.
- Gidron Y, Perry H, Glennie M. Does the vagus nerve inform the brain about preclinical tumours and modulate them? *Lancet Oncol* 2005; 6: 245-8.
- Gidron Y, Ronson A. Psychosocial factors, biological mediators, and cancer prognosis: a new look at an old story. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 386-92.
- Jemel I, Jellali K, Elloumi J, Aifa S. The offer of chemistry to targeted therapy in cancer. *Recent Pat Biotechnol* 2011; 5: 174-82.
- Kneier AW. Coping with melanoma--ten strategies that promote psychological adjustment. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 417-30.
- Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES, Sisti MB. Alteration in NFKBIA and EGFR in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2011; 68: N14-5.
- Lackovicova L, Banovska L, Bundzikova J, Janega P, Bizik J, Kiss A, Mravec B. Chemical sympathectomy suppresses fibrosarcoma development and improves survival of tumor-bearing rats. *Neoplasma* 2011; 58: 424-9.
- Levite M. Nerve-driven immunity. The direct effects of neurotransmitters on T-cell function. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 307-21.
- Li G, Satyamoorthy K, Herlyn M. N-cadherin-mediated intercellular interactions promote survival and migration of melanoma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3819-25.
- Ma YY, Tao HQ. Microribonucleic acids and gastric cancer. *Cancer Sci* 2012; 103: 620-5.
- Martinez-Rivera M, Siddik ZH. Resistance and gain-of-resistance phenotypes in cancers harboring wild-type p53. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 1049-62.
- Melhem-Bertrandt A, Sood AK. New directions in reducing stress effects on cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 147-9.
- Miyato H, Kitayama J, Hidemura A, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Vagus nerve preservation selectively restores visceral fat volume in patients with early gastric cancer who underwent gastrectomy. *J Surg Res* 2012; 173: 60-7.

- Mravec B, Gidron Y, Kukanova B, Bizik J, Kiss A, Hulin I. Neural-endocrine-immune complex in the central modulation of tumorigenesis: facts, assumptions, and hypotheses. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 104-16.
- Mravec B, Lackovicova L, Pirnik Z, Bizik J, Bundzikova J, Hulin I, Kiss A. Brain response to induced peripheral cancer development in rats: dual fos-tyrosine hydroxylase and fos-oxytocin immunohistochemistry. *Endocr Regul* 2009; 43: 3-11.
- Nelson RL, Briley S, Vaz OP, Abcarian H. The effect of vagotomy and pyloroplasty on colorectal tumor induction in the rat. *J Surg Oncol* 1992; 51: 281-6.
- Ondicova K, Mravec B. Role of nervous system in cancer aetiopathogenesis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 596-601.
- Pacheco R, Riquelme E, Kalergis AM. Emerging evidence for the role of neurotransmitters in the modulation of T cell responses to cognate ligands. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2010; 10: 65-83.
- Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003; 9: 125-34.
- Prabhu V, Guruvayoorappan C. Nitric oxide: pros and cons in tumor progression. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32: 387-92.
- Raju B, Ibrahim SO. Pathophysiology of oral cancer in experimental animal models: a review with focus on the role of sympathetic nerves. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 1-9.
- Rosch PJ. Stress and cancer. *J R Soc Med* 1997; 90: 238.
- Sheppard K, Kinross KM, Solomon B, Pearson RB, Phillips WA. Targeting PI3 kinase/AKT/mTOR signaling in cancer. *Crit Rev Oncog* 2012; 17: 69-95.
- Schuller HM. Neurotransmission and cancer: implications for prevention and therapy. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 655-71.
- Schwarz SC, Wittlinger J, Schober R, Storch A, Schwarz J. Transplantation of human neural precursor cells in the 6-OHDA lesioned rats: effect of immunosuppression with cyclosporine A. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 302-8.
- Spiegel D, Kato PM. Psychosocial influences on cancer incidence and progression. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 4: 10-26.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310: 644-8.
- Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 478-87.
- Trakhtenberg EF, Goldberg JL. Immunology. Neuroimmune communication. *Science* 2011; 334: 47-8.
- Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 237-51.
- Vincenzi B, Schiavon G, Silletta M, Santini D, Perrone G, Di Marino M, Angeletti S, Baldi A, Tonini G. Cell cycle alterations and lung cancer. *Histol Histopathol* 2006; 21: 423-35.
- Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 443-51.

Korešpondencia

Doc. MUDr. Boris Mravec, PhD
Ústav patologickej fyziológie LFUK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
Slovenská republika
tel.: +421.2.59357389
fax: +421.2.59357601
e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk