

PATOFIZIOLOŠKA IZHODIŠČA ZA OBRAVNAVO KAHEKSIJE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Zoran Grubič

Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta UL

Povzetek

V prispevku opisujemo patofiziološke mehanizme motenj, ki jih najdemo pri kahektičnih bolnikih. Danes vemo, da gre pri tem za kombinacijo dejavnikov, ki jih na eni strani prispeva samo rakasto tkivo, na drugi pa obrambne reakcije v smislu vnetja in odgovora na stres, ki pa pri kahektičnih bolnikih niso uravnotežene z ustreznimi protiodgovori in ki v takih okoliščinah delujejo škodljivo. Rezultat te kombinacije odgovorov so na eni strani presnovne spremembe z značilno pospešenimi katabolnimi procesi, pri katerih je v ospredju izguba beljakovinske mase, na drugi pa anoreksija kot motnja hranjenja. Mediatorji teh sprememb so dejavniki, ki jih izloča tumorsko tkivo, glukokortikoidi kot katabolno delujoči stresni hormoni, glavno vlogo pa danes pripisujejo provnetnim citokiniom kot so Il-1, Il-6 in TNF-alfa. Prekomerno izločanje provnetnih citokinov ali njihova neuravnoteženost s protivnetnimi dejavniki pripelje do sistemskega vnetnega odziva, ki je klinično definiran kot SIRS (angl. Systemic inflammatory response syndrome; sindrom sistemskega vnetnega odziva). Il-1, Il-6 in TNF-alfa vplivajo tudi na mehanizme, ki uravnavajo hranjenje in veljajo za glavne povzročitelje anoreksije pri kahektičnih bolnikih. Citokini se transportirajo prek krvno-možganske pregrade, kjer delujejo na možganske endotelijske celice, iz njih pa se sproščajo substance, ki vplivajo na hranjenje.

Uvod

Kaheksija je kritično stanje, ki se razvije pri rakastih bolnikih in pri bolnikih z različnimi kroničnimi boleznimi. Gledano z evolucijskega zornega kota, te bolezni v razvoju človeškega organizma niso predstavljale tako hudega selekcijskega pritiska kot razni okoljski dejavniki, kot npr. pomanjkanje hrane ali vode, ki so pogosto prizadeli obširne populacije naših prednikov in ki so jih lahko preživeli in svoje lastnosti prenesli na potomce le posamezniki z razvitimi ustreznimi obrambnimi mehanizmi. Proti rakastim in drugim kroničnim boleznim, ki niso bile tako pogoste, da bi preprečevale nadaljevanje vrste iz generacije v generacijo, kar je osnova darvinistične prilagojenosti na okolje, se tako v evolucijskem prilagajanju organizma na okolje niso razvili posebni obrambni mehanizmi, kot jih imamo npr. proti stradanju ali dehi-

draciji. To pa pomeni, da se ob pojavu takšne bolezni organizem nanjo ne odzove z zanjo specifičnim obrambnim odzivom, temveč sproži splošne, stereotipne obrambne mehanizme, kot so obramba pred hipoglikemijo, ki je osnova presnovne prilagoditve na stradanje, vnetje ali odgovor na stres. Taki odgovori mu v kakih drugih, bolj pogostih okoliščinah, kot je npr. vdor mikroorganizmov ali telesna poškodba, sicer koristijo in mu pomagajo pri preživetju, v kontekstu z rakastimi in drugimi kroničnimi boleznimi pa ga privedejo v smrtonosno stanje, kakršno je kaheksija. Patofiziološko ozadje kaheksije je torej kombinacija dejavnikov, ki jih na eni strani prispeva samo rakasto tkivo, na drugi pa so ti rezultat obrambnih reakcij, ki niso uravnotežene z ustreznimi protiodgovori, kot je to v sicer zdravem organizmu, in ki v takih okoliščinah delujejo škodljivo. Rezultat te kombinacije odgovorov so presnovne spremembe, pri katerih je v ospredju izguba mase skeletnih mišic, ter anoreksija kot motnja hranjenja. Mediatorji vseh teh sprememb so dejavniki, ki se izločajo iz tumorskih celic, glavno vlogo pa pripisujejo provnetnim citokinom, ki se sproščajo v kri v okviru sistemskega odgovora na stres in vnetnega odgovora.

Dejavniki, ki jih izločajo tumorji

Med mediatorje, ki so vpleteni v presnovne spremembe pri kaheksiji in ki jih izločajo tumorji, se najpogosteje omenjata dva tumorska dejavnika: PIF (proteolysis-inducing factor) in LMF (lipid-mobilizing factor). Oba prispevata svoj delež h katabolnemu stanju, ki se kaže v pospešeni razgradnji beljakovin in pospešeni lipolizi, pri katerem pa ima, kot smo omenili zgoraj, glavno vlogo kombinacija dejavnikov, ki sodijo v okvir odgovora na stres in sistemskega vnetja in kjer so glavni mediatorji provnetni citokini.

Stresni odziv: aktivacija hipotalamo-hipofizno-kortikoadrenalne osi

Novotvorba izzove v organizmu stereotipen obrambni odgovor, kot sta vnetje in odgovor na kronični stres. V okviru slednjega se aktivira hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalna os; posledična porast kortizola se odrazi na presnovi ogljikovih hidratov kot pospešena glukoneogeneza, del njenege pospeševanja pa je, v smislu zagotavljanja aminokislinskih substratov za glukoneogenezo, tudi povečan beljakovinski katabolizem, ki ga v mišicah prav tako pospešuje kortizol. Na postreceptorski ravni povzroča kortizol tudi za kaheksijo značilno odpornost proti inzulinu. Delovanje kortizola je tako v celoti gledano hiperglikemično in diabetogeno. V poznejših fazah kaheksije, ko je beljakovinska masa že izčrpana in tako ni več dovolj substratov za glukoneogenezo, ki je v takih razmerah edini vir krvne glukoze, pa nastopi tudi nevarnost hipoglikemije.

Citokinski odziv

Citokini so beljakovine, za katere je prvotno veljalo, da jih tvorijo le različne hematopoetične celice, danes pa je znano, da jih izločajo tudi druga tkiva. Tako je interleukin-6 (Il-6) glavni odgovor skeletne mišice na razne zunanje dražljaje: najmočnejši dražljaj za njegovo izločanje je aktivacija mišičnih receptorjev TLR (angl. Toll-like receptors) prek lipopolisaharida (LPS), ki je znan tudi kot endotoksin in je del stene gramnegativnih bakterij. Koncentracija LPS je zvečana v septičnem stanju. Končni učinki citokinov so odvisni od prisotnosti oziroma odsotnosti drugih dejavnikov in so zato lahko zelo pestri. Tako je npr. Il-6 kot provnetni citokin vpleten v katabolizem mišičnih beljakovin, obenem pa pospešuje tudi mišično regeneracijo.

Rak in druge kronične bolezni delujejo tudi kot sistemski stresorji in sprožijo odgovor na ravni celega organizma, ki ga poznamo kot odziv akutne faze. Ta odziv se kaže z vročino, neješčnostjo, zaspanostjo, šibkostjo, hujšanjem, anemijo in pri zelo močnem odzivu z motnjami delovanja vseh vitalnih organov. Vse te značilnosti, ki so tudi del slike kaheksije, pripisujejo provnetnim citokinom. Običajno je odziv organizma na ravni provnetnih citokinov uravnotežen z protivnetnimi citokini. Njihov razsoj po organizmu preprečuje tudi negativna povratna zanka, kjer se pod vplivom citokinov Il-1, Il-6 in TNF-alfa poveča aktivnost že prej omenjene hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi, protivnetno delovanje glukokortikoidov, ki se izločajo ob aktivaciji te osi, pa se kaže tudi v zaviranju sinteze in izločanja citokinov. Prekomerno izločanje provnetnih citokinov ali njihova neuravnoteženost s protivnetnimi pa pripelje do njihovega obsežnega sproščanja, kar vodi v sistemski vnetni odziv, ki je klinično definiran kot SIRS (angl. Systemic inflammatory response syndrome; sindrom sistemskega vnetnega odziva) in ki ima zgoraj opisane klinične značilnosti.

Provnetni citokini Il-1, Il-6 in TNF-alfa vplivajo tudi na hranjenje in veljajo za glavne povzročitelje anoreksije pri kahektičnih bolnikih. Citokini se transportirajo prek krvno-možganske pregrade, kjer delujejo na možganske endotelijske celice, od koder se sproščajo substance, ki neposredno vplivajo na hranjenje. Pri anoreksičnih rakavih bolnikih so tako našli znižano raven oreksogenega neuropeptida Y (NPY), to znižanje pa je bilo v dobri korelaciji s stopnjo anoreksije.

Zaključek

Nova znanja o molekularnih mehanizmih kaheksije odkrivajo tudi nove možne terapevtske tarče. Veliko raziskovalne pozornosti je pri tem posvečene signaliziranju v presnovnih procesih prek dejavnikov, ki so bili odkriti v bližnji preteklosti, kot so npr. leptin, adiponektin in grelin, kot tudi vlogi raznih rastnih dejavnikov, kot so npr. aktivini in katerih ekspresija je pod vplivom citokinov. V zadnjem času je prišlo tudi do novih spoznanj na ravni uravnavanja hranjenja, ki odpirajo možnost za preprečevanje anoreksije. Študije na živalskih modelih

so tako pokazale pozitivne učinke na anoreksijo po zdravljenju z grelinom, za katerega je bilo ugotovljeno, da deluje pospeševalno na oreksigene peptide v hipotalamusu, imel pa naj bi tudi protivnetne učinke.

Viri in literatura

1. Acharyya S., Guttridge DC. Cancer Cachexia Signaling Pathways Continue to Emerge Yet Much Still Points to the Proteasome. *Clin Cancer Res* 2007;13: 1356-61.
2. Fearon KC. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med* 2011; 365: 565-7.
3. Hedger MP, Winnall WR, Phillips DJ, de Kretser DM. The regulation and functions of activin and follistatin in inflammation and immunity. *Vitam Horm.* 2011; 85:255-97.
4. Pirkmajer S, Filipovic D, Mars T, Mis K, Grubic Z. HIF-1 α response to hypoxia is functionally separated from the glucocorticoid stress response in the in vitro regenerating human skeletal muscle. *Am. J. Physiol - Integr Comp Physiol* 2010; 299: 1693 – 1700.
5. Prelovsek O, Mars T, Jevsek M, Podbregar M, Grubic Z. High dexamethasone concentration prevents stimulatory effects of TNF- α and LPS on the IL-6 secretion from the precursors of human muscle regeneration. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:1651-6.
6. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89: 381-410.
7. Tisdale MJ. Reversing cachexia. *Cell* 2010; 142: 511-2.
8. White JP, Baynes JW, Welle SL, Kostek MC, Matesic LE, Sato S, Carson JA. The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. *PLoS One* 2011; 6: e24650 1-17.