



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ  
ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΕΚΛΥΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΤΗΣ  
ΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΙΝΗΣ ΣΕ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ  
ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ»**

**ΔΗΜΑΣ ΑΓΓΕΛΟΣ  
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**











**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ  
ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΕΚΛΥΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΤΗΣ  
ΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΙΝΗΣ ΣΕ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ  
ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ»**

**ΔΗΜΑΣ ΑΓΓΕΛΟΣ  
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**



*Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).*



Ημερομηνία αίτησης του κ. Δήμα Άγγελου: 12-5-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 764<sup>α</sup>/17-6-2014

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Ντούσιας Βασίλειος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ναυρόζογλου Ιορδάνης, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γούσια Άννα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 16-7-2014

*«Μελέτη της έκφρασης της οικογένειας πεπτιδίων της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης σε προκαρκινικές βλάβες και τον καρκίνο του αιδοίου»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 901<sup>α</sup>/17-7-2019

<b>Γούσια Άννα</b>	Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Δαλκαλίτσης Νικόλαος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ναυρόζογλου Ιορδάνης</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με Έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ντούσιας Βασίλειος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Πασχόπουλος Μηνάς</b>	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Βρεκούσης Θωμάς</b>	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης
<b>Παπούδου-Μπάη Αλεξάνδρα</b>	Αλεξάνδρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 29-7-2019

Ιωάννινα 29-7-2019

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατισιάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



*Στη νεογέννητη κορούλα μου,  
η οποία αποτέλεσε τη κινητήριου δύναμη  
για τη συγγραφή του παρόντος πονήματος*





## Πρόλογος

*«Σὰ βυεῖς σὸν πηγαῖμὸ γιὰ τὴν Ἰθάκη, τὰ εὔχεσαι ἴσως μακρὸς ὁ δρόμος, γεμάτος περιπέτειες, γεμάτος γνώσεις».*

*«Κι ἂν πτωχικὴ τὴν βρῆς, ἡ Ἰθάκη δὲν σὲ γέλασε. Ἔτσι σοφὸς ποὺ ἔγινες, μὲ τόση πείρα, ἤδη θὰ τὸ κατάλαβες ἡ Ἰθάκη τί σημαίνουν».*

*(Κ.Π. Καβάφης, Ἰθάκη)*

Το εγχείρημα της επιστημονικής έρευνας αποτελεί μια επίπονη διαδικασία για το νέο ερευνητή. Παράλληλα όμως τον μυεί - με τρόπο εθιστικό - στη μαγεία της. Όσο πιο μακρὺ είναι το «ταξίδι», τόσο περισσότερες περιπέτειες και γνώσεις αποκομίζει ο ερευνητής.

Το δικό μου πολυετές και μεστό ταξίδι προς την αναζήτηση της γνώσης, είχε σαν εκκίνηση τη προσεκτική επιλογή του θέματος της παρούσας μελέτης. Ένας από τους λόγους που το ερευνητικό μου ενδιαφέρον στράφηκε στο συγκεκριμένο θέμα, είναι ο παράγοντας άγχος, ο οποίος καταδυναστεύει τη ζωή των ανθρώπων ήδη από την ενδομήτρια ζωή. Το άγχος επηρεάζει τον άνθρωπο σε όλες τις εκφάνσεις της ζωής του, έχοντας πολλές φορές σημαντικό αντίκτυπο στην υγεία του. Επιπροσθέτως, οι αλλοιώσεις του αιδοίου γενικότερα, είναι οι λιγότερο μελετημένες από την επιστημονική κοινότητα, πιθανά λόγω του φαινομενικά μικρού ποσοστού εμφάνισής τους, σε σχέση με άλλα μέρη του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, όπως λόγω χάρη ο τράχηλος της μήτρας. Έτσι, με την λιγοστή διαθέσιμη βιβλιογραφία, καθώς και με εξονυχιστική εργαστηριακή και βιβλιογραφική έρευνα, προσπάθησα να διαλευκάνω κατά πόσο οι διάφοροι στρεσογόνοι παράγοντες επηρεάζουν τις βιολογικές διεργασίες της καρκινογένεσης στις γυναίκες και ειδικότερα τις προκαρκινικές αλλοιώσεις και τον διηθητικό καρκίνο του αιδοίου.

Το εργαστηριακό κομμάτι της επιστημονικής μου έρευνας, αποτέλεσε το πιο δημιουργικό και ενδιαφέρον για μένα. Από την συλλογή των δειγμάτων αρχικά, τον σχεδιασμό του εργαστηριακού μέρους της μελέτης, την επεξεργασία των πλακιδίων, την εκτίμηση των ανοσοχρώσεων, τη στατιστική ανάλυση των ευρημάτων και τέλος τη διεξαγωγή συμπερασμάτων.

---

Το εγχείρημά μου αυτό αποδείχτηκε κάθε άλλο παρά εύκολο. Αισθάνομαι όμως ιδιαίτερα τυχερός, που παρόλα τα απρόοπτα προβλήματα που παρουσιάστηκαν στο δύσβατο δρόμο της έρευνας μου, συνεργάστηκα με ανθρώπους και επιστήμονες, οι οποίοι με την ορθή τους καθοδήγηση, με όπλισαν με θάρρος και δύναμη στην πορεία του ταξιδιού μου.

Παρά τις πολυάριθμες κερδισμένες μάχες έναντι του καρκίνου, η ανθρωπότητα απέχει αρκετά ακόμη από την πλήρη διαλεύκανση του δυσεπίλυτου – όπως έχει αποδειχθεί - γρίφου των βιολογικών διεργασιών που προωθούν την καρκινογένεση. Ευσεβής μου πόθος είναι, ότι με την ολοκλήρωση της έρευνάς μου αυτής, θα έχω συνεισφέρει και εγώ με τον δικό μου τρόπο, ένα ελάχιστο ψήγμα γνώσης ως όπλο, στην αέναη αυτή μάχη εναντίων του καρκίνου.

---

# Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε άρτια συνεργασία με το Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής. Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον κ. Ντούσια Βασίλειο, καθηγητή γυναικολογικής ογκολογίας και επιβλέποντα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, για την καθοριστική συμβολή του κατά την διάρκεια της έρευνας και συγγραφής του πονήματος αυτού. Χωρίς την ορθή του καθοδήγηση και τη συσσωρευμένη γνώση και εμπειρία της μακράς του σταδιοδρομίας στην ιατρική, την έρευνα και τη διδασκαλία, η εκπόνηση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Θα ήταν παράλειψη από μέρος μου εάν δεν ευχαριστούσα για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράστασή του τον κ. Ναυρόζογλου Ιορδάνη, καθηγητή μαιευτικής γυναικολογίας και μέλος της τριμελούς επιτροπής της παρούσας διατριβής. Οι εύστοχες υποδείξεις του και η συνεχή του ενθάρρυνση με βοήθησαν να ανταποκριθώ στο ρόλο του νέου ερευνητή.

Οφείλω ακόμη θερμές ευχαριστίες στην κα Γούσια Άννα, καθηγήτρια παθολογικής ανατομικής και μέλος της τριμελούς επιτροπής, για την πολύτιμη καθοδήγησή της, τις πολύτιμες υποδείξεις της και τις εύστοχες επισημάνσεις της για τη διαχείριση του υλικού και του συνόλου της ερευνητικής διαδικασίας. Η εμπειρία και η γνώση της που επιστρατεύτηκαν στην εκτίμηση των ανοσοχρώσεων και του υλικού εν γένη, υπήρξε αναντικατάστατη, προσδίδοντας κύρος και αξιοπιστία στα ευρήματα της παρούσας έρευνας.

Στο δύσκολο και χρονοβόρο κομμάτι της διαλογής των ιστολογικών πλακιδίων, της εκτίμησης των ανοσοχρώσεων και εν γένη στη διεκπεραίωση της παρούσας έρευνας, καθοριστική υπήρξε επίσης η συμβολή της κα Παπούδου-Μπάη Αλεξάνδρας, επίκουρης καθηγήτριας παθολογικής ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, την οποία και ευχαριστώ ιδιαίτερα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Βρεκούση Θωμά, επίκουρο καθηγητή μαιευτικής και γυναικολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης για τον άρτιο σχεδιασμό της παρούσας έρευνας, τη συνεχή του καθοδήγηση από τα αρχικά

---

στάδια, έως και τη περάτωση της έρευνάς μου. Ο κ. Βρεκούσης, δεν αποτέλεσε μόνο έναν καθηγητή που εκπλήρωσε σωστά το εκπαιδευτικό του έργο, αλλά με ενέπνευσε και με μύησε στον επίπονο δρόμο της έρευνας.

Θα ήθελα επιπροσθέτως να ευχαριστήσω τον κ. Δαλκαλίτση Νικόλαο, καθηγητή μαιευτικής και γυναικολογίας και μέλος της επταμελούς επιτροπής, για τη γόνιμη κριτική του και τις εύστοχες παρεμβάσεις του.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Μηνά Πασχόπουλο, καθηγητή μαιευτικής και γυναικολογίας, διευθυντή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και Αντιπρύτανη Διοικητικών και Ακαδημαϊκών Υποθέσεων και Φοιτητικής Μέριμνας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ο κ. Πασχόπουλος, με τις συνεχείς του παροτρύνσεις για την ενασχόλησή με την ουσία της ιατρικής επιστήμης και την αμέριστη υποστήριξή του στους νέους συναδέλφους, συνεχίζει να εμπνέει τις νέες γενεές μαιευτήρων – γυναικολόγων.

Παρά ταύτα, χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση και υπομονή που επέδειξε η οικογένειά μου όλα αυτά τα χρόνια, αλλά και κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, η υλοποίησή της θα παρέμενε ένα ανεκπλήρωτο όνειρο. Τους ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου.

---

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....</b>	<b>19</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....</b>	<b>23</b>
<b>ΑΙΔΟΙΟ .....</b>	<b>25</b>
ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΙΔΟΙΟΥ.....	25
Ομαλός λειχήνας (LP) .....	25
Σκληρυντικός λειχήνας (LS).....	27
Απλός χρόνιος λειχήνας (LSC) .....	31
ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΑΙΔΟΙΟΥ - VIN.....	32
Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία Αιδοίου συνήθους τύπου – uVIN .....	35
Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία Αιδοίου διαφοροποιημένου τύπου – dVIN.....	37
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΙΔΟΙΟΥ .....	40
<b>ΣΤΡΕΣ .....</b>	<b>45</b>
ΤΟ «ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ».....	47
Ο άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια (HPA axis).....	48
Το LC/NE, το Συμπαθητικό, το Φλοιοεπινεφριδιακό και το Παρασυμπαθητικό σύστημα .....	50
Σημεία αλληλεπίδρασης.....	51
ΟΞΕΙΕΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ.....	52
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ .....	53
Ανάπτυξη και αύξηση.....	53
Λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος .....	54
Αναπαραγωγή.....	54
Καρδιαγγειακό Σύστημα.....	55
Ανοσοποιητικό Σύστημα.....	55
Λειτουργία του Γαστρεντερικού.....	57
Μεταβολισμός.....	57
ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟ ΣΤΡΕΣ .....	59
Μονοαμίνες .....	59
Αδρεναλίνη και Νοραδρεναλίνη .....	60
Ντοπαμίνη.....	61
Σεροτονίνη .....	62
Νευροπεπτίδια.....	62
ΕΚΛΥΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΙΝΗΣ Η CRH.....	63
ΟΥΡΟΚΟΡΤΙΝΗ 1, 2 ΚΑΙ 3 Η UCNS 1, 2 & 3.....	66
Βιολογική λειτουργία στο ΚΝΣ .....	68
Βιολογική λειτουργία στην περιφέρεια.....	69
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ CRH ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ 2 Η CRHR1 & CRHR2 .....	73
Συγγένεια πρόσδεσης.....	74
Εντόπιση .....	75
Βιολογική δράση .....	75
ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΤΗΣ CRH (CRH-BP) .....	78
ΑΡΓΙΝΙΝΗ-ΒΑΣΟΠΡΕΣΙΝΗ (AVP) Η ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (ADH) .....	79
ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΟ Υ Η NPY.....	80
ΟΥΣΙΑ Ρ (SUBSTANCE P) .....	81
ΓΑΛΑΝΙΝΗ .....	82
ΛΕΠΤΙΝΗ .....	83
ΟΞΥΤΟΚΙΝΗ .....	83
ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ .....	84
<b>ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ FAS / FAS-L .....</b>	<b>89</b>
ΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΣΕΙΡΕΣ ΠΟΥ ΕΚΦΡΑΖΟΥΝ FASL.....	92

---

ΕΠΙΤΑΣΗ FASL ΑΠΟ CRH.....	93
ΣΧΕΣΗ Fas/FasL ΜΕ CRHR2 & UCN .....	94
<b>Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ Ή ΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ .....</b>	<b>97</b>
ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ – ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ .....	98
ΣΧΕΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ/ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΟΓΚΟΥ .....	100
<b>ΠΑΡΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥΣ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ .....</b>	<b>105</b>
<b>ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....</b>	<b>113</b>
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΧΡΩΣΗΣ CRH, UCN ΚΑΙ Fas .....	114
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΧΡΩΣΗΣ CRHR1, CRHR2 ΚΑΙ Fas-L .....	115
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΧΡΩΣΕΩΝ .....	117
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	118
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>119</b>
1. ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ CRH .....	119
2. ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ UCN .....	123
<i>Πυρηνική ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης UCN .....</i>	<i>126</i>
3. ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ CRHR1 .....	132
4. ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ CRHR2 .....	137
5. ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ Fas.....	141
6. ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ FasL.....	146
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>151</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>161</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ .....</b>	<b>167</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ.....</b>	<b>169</b>
<b>ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ - ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΟΡΟΙ .....</b>	<b>171</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>175</b>

---

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Υπάρχει μια αλήθεια στο παλαιό ρητό ότι ο καρκίνος είναι τόσο παλιός όσο και η ανθρώπινη φυλή. Εν τούτοις, παλαιοπαθολογικά ευρήματα συνηγορούν στην ύπαρξη όγκων σε ζώα της παλαιολιθικής εποχής, πολύ πριν την εμφάνιση του ανθρώπου στην επιφάνεια της γης. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη της ιστορίας απαιτεί γραπτά αρχεία. Έτσι, στην ιατρική, η πρώτη καταγεγραμμένη περίπτωση καρκίνου, ενός καρκινώματος μαστού, ανευρίσκεται στον πάπυρο του *Edwin Smith*, ο οποίος έχει γραφτεί περί το 3000 π.Χ. Οι Αιγύπτιοι, επιχείρησαν να θεραπεύσουν όγκους και καρκινώματα με τη χρήση μαχαιριών, καυτηριασμούς και άλατα, ενώ εφηύραν και μια πάστα από αρσενικό η οποία έμεινε γνωστή ως «αιγυπτιακή πάστα». Οι αρχαίοι Έλληνες μετέτρεψαν την ιατρική σε μια μίξη τέχνης και επιστήμης, ενώ πρώτος ο *Ιπποκράτης* εισήγαγε τον όρο «καρκίνωμα» και «καρκίνος» ομοιάζοντας την ανάπτυξη των όγκων με την κίνηση του κάβουρα. Ο *Γαληνός*, από τους σπουδαιότερους που ασχολήθηκε με την ιατρική επιστήμη κατά την ελληνорωμαϊκή εποχή, υπήρξε πολυγραφότατος συγγραφέοντας πάνω από 100 κείμενα σχετικά με όγκους και καρκινώματα, τα οποία μεταφράστηκαν από τα ελληνικά στα λατινικά και διαμοιράστηκαν σε όλο τον τότε γνωστό κόσμο(1).

Μικρή πρόοδος σημειώθηκε ή αναφορά έγινε όσον αφορά στον καρκίνο μέχρι το 17ο αιώνα, όταν ο *William Salmon* έγραψε στο έργο του «*Systema Medicinale*», ότι ο καρκίνος είναι μια χειρουργική ασθένεια και μπορεί να θεραπευτεί, αν διαγνωστεί ενωρίς, δίνοντας προσοχή στα προειδοποιητικά σημεία. Η πρώτη ρεαλιστική άποψη σχετικά με την αιτιολογία του καρκίνου διατυπώθηκε τον 18<sup>ο</sup> αιώνα από τον Γάλλο χειρουργό *Deshais Gendron*, ο οποίος υποστήριξε ότι η μετάλλαξη και η συνεχής ανάπτυξη αδενικών, λεμφαδενικών, αγγειακών και συμπαγών δομών οδηγεί στον καρκίνο. Αντιθέτως, οι *Hermann Boerhaave* και ο *Jean Astruc*, υποστήριξαν ότι η χρόνια φλεγμονή έχει ουσιαστικό ρόλο στη καρκινογένεση(2).

Η πρόοδος στη παθολογία και τη χειρουργική, τα έτη από το 1500 έως το 1750 μ.Χ., έθεσαν τα θεμέλια για την περεταίρω κατανόηση του καρκίνου. Έτσι, σε συνδυασμό με την εξέλιξη της μικροσκοπίας, μέχρι τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα, το ενδιαφέρον είχε ήδη στραφεί στα κύτταρα, ως συνθετικά στοιχεία των όγκων, καλοηθών και κακοηθών. Ο *Jacques Lisfranc* (1790 – 1847), θεραπεύοντας κακοήθειες τραχήλου της μήτρας με ακρωτηριασμό του τραχήλου ή

---

εκτομή του περινέου, ανέφερε ότι δεν είχε ποτέ διαπιστώσει καρκίνο τραχήλου σε καλόγριες και ανύπαντρες κοπέλες και ήταν ο πρώτος που μεταξύ άλλων θεώρησε τον έρπητα των γεννητικών οργάνων, μια ιογενή λοίμωξη, ως αιτία ανάπτυξης καρκίνου(3). Το 1891, ο χειρουργός *William S. Halsted* καταφέρνει να «σταντάρει» τη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του μαστού, εισάγοντας τη ριζική μαστεκτομή, ενώ το 1895 ο *Wilhelm C. Rontgen*, ανακαλύπτει τις ακτίνες Χ, ανοίγοντας νέους δρόμους «εν μια νυκτί», στην καταπολέμηση του καρκίνου(4).

Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, ο *Paul Ehrlich* ήταν ο πρώτος που κατέβαλλε συντονισμένη προσπάθεια ανάπτυξης ουσιών για τη θεραπεία των καρκινωμάτων και εφηύρε τον όρο «χημειοθεραπεία»(5). Το 1928, ο ελληνικής καταγωγής ιατρός και βιολόγος *Γ. Παπανικολάου*, δημοσίευσε τα αποτελέσματα των μελετών του σχετικά με τη φυσιολογική και κακοήγη κυτταρολογία τραχηλικών επιχρισμάτων. Το επονομαζόμενο «τεστ Παπανικολάου» κατοχυρώνεται ως διαγνωστικό εργαλείο, το 1943(6). Στα χρόνια που ακολούθησαν, η μεγάλη επιτυχία της χρήσης επικουρικής χημειοθεραπείας στη καταπολέμηση του καρκίνου του μαστού, έδωσε ώθηση για τη χρήση της και σε άλλα είδη καρκινωμάτων, όπως του παχέος εντέρου. Ένας άλλος σταθμός στη θεραπεία του καρκίνου, υπήρξε το 2006 όταν ο *Druker* και συνεργάτες απέδειξε την αποτελεσματικότητα της ιματινίμπης (*imatinib*), στη στοχευμένη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας(5). Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθεί η ανακάλυψη της σύνδεσης της HPV λοίμωξης με την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου τη μήτρας από τον *zur Hausen* το 1974 που οδήγησε στην ανάπτυξη εμβολίου έναντι του HPV τύπου 16 από τους *Lowy* και *Schillers*. Το 2006, ο FDA ενέκρινε τον εμβολιασμό των κοριτσιών και των νέων γυναικών ηλικίας 9 έως 26 ετών, με το τετραδύναμο εμβόλιο έναντι του HPV, για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του αδενοκαρκινώματος *in situ* του τραχήλου της μήτρας, και των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων των αιδοίου, του τραχήλου και του κόλπου(6).

Ο αγώνας του ανθρώπου έναντι του καρκίνου, αποτέλεσε στο πέρασμα των ετών έναν από τους κύριους στόχους της ιατρικής επιστήμης. Τον τελευταίο αιώνα, η καταπολέμηση του καρκίνου και η προσπάθεια πρόληψής του, αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολυάριθμων ερευνητών, πολλοί από τους οποίους υπήρξαν μεταγενέστερα

---

κάτοχοι του βραβείου Nobel. Οι προσπάθειες αυτών και αναρίθμητων άλλων επιστημόνων, βοήθησαν και συνεχίζουν να βοηθούν στην εξάλειψη αυτής της μάστιγας της ανθρώπινης φύσης και να σώζουν ζωές(6).

---



## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τα τελευταία χρόνια γίναμε μάρτυρες του μεγάλου ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας και του συνεχώς αυξανόμενου βιβλιογραφικού όγκου, σχετικά με τις επιδράσεις της έκφρασης των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH και των υποδοχέων τους, καθώς και του συστήματος Fas/FasL, σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Η πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων όμως στις βιολογικές διεργασίες του ανθρώπινου σώματος, έχει σαν αποτέλεσμα πολλές φορές τα φαινομενικά αντικρουόμενα αποτελέσματα των διάφορων μελετών. Αν και οι γνώσεις μας στην παθοφυσιολογία του στρες και των επιδράσεων του σε διάφορες καταστάσεις έχουν αυξηθεί εκθετικά τα τελευταία χρόνια, φαίνεται ότι ίσως μόλις που έχουμε αρχίσει να βλέπουμε τη κορυφή του παγόβουνου. Απαιτείται ακόμη πλήθος καλά σχεδιασμένων μελετών, ώστε να ρίξουμε φως σε αυτή τη διαφαινόμενη σχέση των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH με τις φλεγμονώδεις διεργασίες και τη καρκινογένεση.

Παρόλα τα παραπάνω, δεν έχει μέχρι σήμερα μελετηθεί η επίδραση αυτή της CRH και των σχετικών της πεπτιδίων στις παθήσεις του αιδοίου, τόσο στις προκακοήθεις, όσο και στις κακοήθεις. Η παρούσα διατριβή έχει ως στόχο να ρίξει φως στη διαφαινόμενη αυτή επίδραση των στρεσογόνων παραγόντων - όπως η χρόνια φλεγμονή και ο καρκίνος - και των σχετικών τους πεπτιδίων, στις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του αιδοίου, στις προκαρκινικές αλλοιώσεις και στα καρκινώματα του αιδοίου. Για το λόγο αυτό, μελετήθηκε ανοσοϊστοχημικά η παρουσία των πεπτιδίων **CRH**, **UCN**, **FAS-L** και των υποδοχέων τους **CRHR1**, **CRHR2** και **FAS**, σε ιστοτεμάχια αιδοίου με ιστολογική διάγνωση **λειχήνα, ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης και καρκίνου του αιδοίου** εκ πλακωδών κυττάρων. Τα αποτελέσματα της μελέτης, αφού αναλύθηκαν στο μικροσκόπιο, επεξεργάστηκαν στατιστικά ώστε να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα από τις μεταξύ τους συγκρίσεις.

Δεδομένης της ύπαρξης ειδικών αναστολέων των υποδοχέων των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH, η πιθανή ανίχνευσή τους, επιτρέπει υπό επιφύλαξη, τη διερεύνηση χρήσης αναστολέων των υποδοχέων αυτών, στην αντιμετώπιση των εν λόγω αλλοιώσεων, καθώς επίσης και του καρκίνου του αιδοίου. Η πιθανή επιβεβαίωση της ανοσοδιαφυγής στον καρκίνο του αιδοίου, ενισχύει τη θέση πιθανού οφέλους από μια ιατρογενή τοπική ανοσοτροποποίηση προς την αντίθετη κατεύθυνση.

---

Πιστεύω ακράδαντα, ότι η παρούσα διατριβή θα συνεισφέρει ακόμη μια μικρή αχτίδα γνώσης, βοηθώντας στη διαλεύκανση των βιολογικών διεργασιών και της παθοφυσιολογίας της καρκινογένεσης, ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα της επιστημονικής κοινότητας, ήδη από την αναγνώριση αυτής της νοσηρής οντότητας.

---

## ΑΙΔΟΙΟ

Το αιδοίο περιλαμβάνει το όρος της Αφροδίτης, τα μεγάλα και μικρά χείλη, τον πρόδομο του κόλπου, τους βαρθολίνειους αδένες και τους αδένες του Skene με τα στόμιά τους. Όλη η επιφάνεια του αιδοίου, από την περιφέρεια μέχρι την εσωτερική πλευρά των μικρών χειλέων, καλύπτεται από πολύστιβο, κερατινοποιημένο επιθήλιο, με μια επιφανειακή κεράτινη στοιβάδα. Στη περιοχή του προδόμου όμως, το επιθήλιο παρουσιάζει ένα προοδευτικά ελαττούμενο βαθμό κερατινοποίησης, χωρίς την επιφανειακή κεράτινη στοιβάδα. Επίσης, στη περιοχή του αιδοίου μπορεί να εντοπίσει κανείς αδενικούς και δερματικούς σχηματισμούς. Συνεπώς, το αιδοίο αποτελείται από κερατινοποιημένο και μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο, καθώς και από μεταβατικό και κυλινδρικό επιθήλιο στους αδενικούς σχηματισμούς και τα δερματικά εξαρτήματα (ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες)(7).

### Δερματοπάθειες αιδοίου

Οι δερματοπάθειες του αιδοίου αποτελούν ομάδα παθολογικών φλεγμονωδών καταστάσεων που ευθύνονται για χρόνια ή επαναλαμβανόμενο κνησμό και άλγος. Οι βλάβες αυτές, είτε περιορίζονται αυστηρά στο αιδοίο, είτε σχετίζονται με δορυφόρες βλάβες εκτός των γεννητικών οργάνων. Οι συχνότερες δερματοπάθειες του αιδοίου περιλαμβάνουν: τον **ομαλό λειχήνα** (lichen planus ή LP), το **σκληρυντικό λειχήνα** (lichen sclerosus ή LS) και τον **χρόνιο απλό λειχήνα** (lichen simplex chronicus). Η διάγνωσή τους βασίζεται στη κλινική εξέταση, με τη βιοψία της βλάβης να αποτελεί το «gold standard» σε περιπτώσεις όπου η διάγνωση είναι αβέβαιη(8).

#### Ομαλός λειχήνας (LP)

Ο ομαλός λειχήνας είναι μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει, τόσο το δέρμα, όσο και τους βλεννογόνους. Στο δέρμα, ο LP χαρακτηρίζεται από κνησμώνες, ιώδεις, πολυγωνικές βλατίδες ή πλάκες που σχετίζονται με λεπτές λευκές ραβδώσεις(9). Στον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός του αιδοϊκού LP είναι άγνωστος, επηρεάζοντας κυρίως τις γυναίκες ηλικίας 40 έως 60 ετών. Ο ομαλός λειχήνας θεωρείται

---

μια ανοσολογικά μεσολαβούμενη κατάσταση, η οποία περιλαμβάνει τα T λεμφοκύτταρα, τα οποία στρέφονται εναντίων των κερατινοκυττάρων της βασικής στοιβάδας. Αυτή η αντίδραση πυροδοτείται από ένα άγνωστο προς το παρόν αντιγόνο, αυτοαντιγόνο ή εξωγενές αντιγόνο, σε άτομα με γενετική προδιάθεση(8). Ο ομαλός λειχήνας, σχετίζεται αρκετά συχνά με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως τη θυρεοειδοπάθεια, τη λεύκη και τη γυροειδή αλωπεκία(9).

Στις ενεργείς βλάβες, η επιδερμίδα χαρακτηρίζεται τυπικά από υπερκεράτωση, άλλοτε ακανθώδη ή ατροφική ή και απύουσα στη περίπτωση του διαβρωτικού ομαλού λειχήνα. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου, είναι η υγροποιητική εκφύλιση των κυττάρων της βασικής στοιβάδας, που σχετίζεται με ηωσινοφιλικά σωματίδια του βασικού επιθηλίου και του θηλώδους χορίου. Μια πυκνή ζώνη διήθησης από ιστοκύτταρα καταλαμβάνει την ανώτερη στοιβάδα του δέρματος και ασαφοποιεί τη δερμοεπιδερμική συμβολή. Σε παραμελημένες καταστάσεις, η ιστοπαθολογική εικόνα είναι μη ειδική(8). Ο ομαλός λειχήνας, μπορεί να βαίνει ασυμπτωματικός ή να εμφανίζει μη ειδικά συμπτώματα, όπως κνησμό, άλγος, κολπικές εκκρίσεις, καύσος και ξηρότητα των γεννητικών οργάνων που σχετίζεται με δυσπαρευνία, δυσουρία και επεισοδίων κολπικής αιμόρροιας μετά από σεξουαλική επαφή(9).

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του ομαλού λειχήνα του αιδοίου μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις υποκατηγορίες: στον **κλασικό βλατιδολεπιδώδη (parulosquamous)**, στον **διαβρωτικό – ατροφικό** και στον **υπερτροφικό ομαλό λειχήνα**. Ο κλασικός βλατιδολεπιδώδης λειχήνας, σπάνια συναντάται στη περιοχή του αιδοίου, όμως λευκωπή δικτύωση παρατηρείται στα χείλη του αιδοίου και τη πόσθη της κλειτορίδας. Βλατιδώδεις βλάβες του ομαλού λειχήνα μπορούν ακόμη να παρατηρηθούν στο περίνεο και το περιπρωκτικό δέρμα(9). Ο ατροφικός LP, είναι ο πιο κοινός εκ των τριών τύπων και οι βλάβες αποτελούνται από σαφώς οριοθετημένες, κόκκινες, διαβρωτικές ή ατροφικές περιοχές, που εντοπίζονται κυρίως στον πρόδρομο του κολεού, στην έσω επιφάνεια των μικρών χειλέων και στην κλειτορίδα(8). Αρκετά συχνά, συνυπάρχει προσβολή και του κολπικού επιθηλίου. Τα κλινικά ευρήματα ποικίλουν, από ήπιο κηλιδώδες ερύθημα του βλεννογόνου, έως και εκτεταμένες διαβρώσεις και ουλοποίηση. Στο 97% των ασθενών παρατηρούνται διαβρώσεις, στο 82% λευκωπή δικτύωση στη

---



περιφέρεια της διάβρωσης, στο 59% φίμωση κλειτορίδας ή στένωση της εισόδου του κόλπου και στο 45% ερύθημα **[Εικόνα 1]**. Ο υπερτροφικός ομαλός λειχήνας αποτελεί τη λιγότερο κοινή μορφολογία ομαλού λειχήνα. Οι ασθενείς παρουσιάζουν λευκές, πεπαχυσμένες, υπερκερατωσικές, ιώδεις πλάκες στους βλεννογόνους(9).



*Εικόνα 1: Ομαλός λειχήνας αιδοίου: Διακρίνονται οι σαφώς οριοθετημένες, κόκκινες ατροφικές περιοχές στο πρόδομο του κόλπου και ουλοποίηση (απώλεια των μικρών χειλέων και φίμωση της κλειτορίδας)(8)*

Αν και ο κίνδυνος θεωρείται γενικά μικρός, σε ασθενείς που πάσχουν από LP αιδοίου έχει αναφερθεί η ανάπτυξη αιδοϊκής ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης και πλακώδους καρκινώματος αιδοίου. Έχει προταθεί ότι η δυσπλασία και η κακοήθης εξαλλαγή, προκύπτει από απορρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και από τη συσσώρευση βλαβών στο DNA, λόγω οξειδωτικού στρες, κυτταροκινών και μεταγραφικών παραγόντων που εκλύονται λόγω της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας που προκαλεί ο LP(9).

### **Σκληρυντικός λειχήνας (LS)**

Ο σκληρυντικός λειχήνας είναι η πιο συχνή φλεγμονώδης δερματοπάθεια του αιδοίου. Αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη δερματοπάθεια μεσολαβούμενη από λεμφοκύτταρα που πρωτίστως επηρεάζουν το δέρμα και τους βλεννογόνους της γεννητικής περιοχής(9). Μπορεί να προσβάλει όλες τις ηλικίες και τα δύο φύλλα, όμως ο

---

λόγος του αριθμού των ανδρών προς εκείνον των γυναικών, ποικίλει από 1/3 έως 1/10. Ο LS κυρίως διαγιγνώσκεται σε μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες, συνήθως μετά την εμμηνόπαυση, αν και η ασθένεια εμφανίζεται σε ποσοστό 50% σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αν και ο ακριβής επιπολασμός της νόσου είναι άγνωστος, υπολογίζεται όμως στο 0,1% στα παιδιά και στο 3% στις γυναίκες μεγαλύτερες των 80 ετών(10).

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή, πιθανολογείται όμως γενετική προδιάθεση, καθώς περίπου το 10% - ή και περισσότερο - των ασθενών με LS, έχουν συγγενείς με την ίδια νόσο. Στη περίπτωση του σκληρυντικού λειχήνα του αιδοίου έχει παρατηρηθεί ένας αυτοάνοσος φαινότυπος με αυξημένα επίπεδα ειδικών των Th1-κυττάρων κυτταροκινών, πυκνές διηθήσεις T λεμφοκυττάρων και αυξημένη έκφραση του BIC/miR-155, καθώς επίσης και αυτοαντισώματα εναντίων της πρωτεΐνης 1 της εξωκυττάριας ουσίας και του αντιγόνου BP180. Έχουν επίσης παρατηρηθεί οξειδωτικές βλάβες του DNA και μεταλλάξεις του Ki-67, οι οποίες πιθανόν να υποκρύπτουν ένα αυτοάνοσο υπόβαθρο του LS και ίσως να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στον ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος αιδοίου(10). Παράγοντες κινδύνου της νόσου θεωρούνται οι λοιμώξεις (HPV λοίμωξη, HCV, λοίμωξη από ιό Epstein-Barr και *Borrelia burgdorferi*), η λήψη φαρμάκων (καρβαμαζεπίνη, ιματινίμη και αναστολείς των υποδοχέων της αρωματάσης), το τραύμα στη περιοχή (από έγκαυμα, ακτινοθεραπεία, τριβή ή έντονο κνησμό) καθώς και διάφοροι ερεθιστικοί τοπικοί παράγοντες όπως ο ιδρώτας, τα ούρα και το μικροβίωμα της περιοχής(10,11). Τέλος, ο υψηλότερος επιπολασμός σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, υπονοεί ότι το ορμονικό status μπορεί να έχει παθογενετική συνάφεια. Πιθανολογείται ότι οι ανδρογονοεξαρτώμενες λειτουργίες στο αιδοίο μεταβάλλονται υπό την επίδραση του σκληρυντικού λειχήνα. Αυτές οι λειτουργίες, επηρεάζονται επίσης από τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία με αντι-ανδρογονικές ιδιότητες(10).

Ο LS ιστολογικά χαρακτηρίζεται από εκδηλώσεις τόσο στην επιδερμίδα, όσο και στο χόριο. Το ατροφικό λεπτυσμένο επιθήλιο καλύπτεται από μια συμπαγή ορθοκεράτωση. Ένα από τα εντυπωσιακότερα χαρακτηριστικά της νόσου είναι η παρουσία μιας ευρείας ζώνης υαλίνωσης που εντοπίζεται στα ανώτερα στρώματα του χορίου, ακριβώς κάτωθεν της δερμοεπιδερμικής συμβολής, η οποία επισημαίνεται από

---

διήθηση λεμφοκυττάρων. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του LS μπορούν να ποικίλουν, ανάλογα με το στάδιο της νόσου(8).

Η κλινική εικόνα της νόσου, επίσης ποικίλει σημαντικά, από ασυμπτωματική έως έκδηλα συμπτωματική. Κύρια ενόχληση των συμπτωματικών γυναικών αποτελεί ο κνησμός και το καύσος ή άλγος, τα οποία επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της νύχτας και δεν ανακουφίζονται με τον ξυσμό ή το τρίψιμο. Στα άλλα συμπτώματα που μπορεί να συνυπάρχουν, συγκαταλέγονται η δυσπαρευνία, τα δυσουρικά ενοχλήματα ή οι δυσλειτουργίες κένωσης της ουροδόχου κύστης, καθώς και η αιμορραγία(11). Οι τυπικές βλάβες του LS είναι οι κοκκινωπές βλατίδες ή γκριζωπές κηλίδες – που μπορεί να συνυπάρχει ή όχι υπερκεράτωση – οι οποίες συρρέουν σε πλάκες και συνήθως είναι συμμετρικές. Άλλες πιθανές βλάβες περιλαμβάνουν δερματικές ρωγμές, πετέχιες, διαβρώσεις, εξελκώσεις, οίδημα, πορφύρα, υπερ- ή υπομελάγχρωση και ρυτίδωση της επιδερμίδας τύπου «τσιγαρόχαρτου», ένα σημείο μακροχρόνιας έκθεσης στη νόσο με σημαντική ατροφία της επιδερμίδας(9,11).



*Εικόνα 2: Σκληρυντικός λειχήνας αιδοίου. Παρατηρείται ωχρή, γκριζωπή χροιά δέρματος, ουλοποίηση με απώλεια των μικρών χειλέων και φίμωση της κλειτορίδας, καθώς και εκχυμώσεις(8).*

Ο LS εμφανίζεται σε περιοχές του αιδοίου που στερούνται τριχών (έσω επιφάνεια των μεγάλων χειλέων, μικρά χείλη, πρόδρομο του κόλπου, κλειτοριδική καλύπτρα και σε εκτεταμένη νόσο στις μηρογεννητικές πτυχές) και συχνά (30%) στη περιπρωκτική περιοχή. Στο 11 - 20% των ασθενών, μπορούν να εμφανιστούν βλάβες σε περιοχές εκτός των γεννητικών οργάνων όπως στο στήθος, στο ανώτερο τμήμα της πλάτης, στα χέρια, στο λαιμό και στα οπίσθια, κυρίως σε σημεία τριβής. Οι ασθενείς αυτοί, είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και δεν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας(9,11).

Η ατροφία και η ουλοποίηση που σχετίζονται με τον LS, μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες. Οι συμφύσεις της πόσθης της κλειτορίδας, μπορούν να οδηγήσουν σε φίμωση και στη δημιουργία ψευδοκύστεων σμήγματος, με σοβαρές συνέπειες στην υγεία (επιμολύνσεις, ανάγκη χειρουργικής εξαίρεσης), τη ποιότητα ζωής και τη ψυχολογία της πάσχουσας γυναίκας. Επίσης, μπορεί να προκύψει διαταραχή της ομαλής ούρησης ή επαναλαμβανόμενες φλεγμονές του ουροποιητικού συστήματος στις περιπτώσεις στις οποίες οι διαταραχές της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής επηρεάζουν και την ουρήθρα(11).

#### Σχέση του LS με VIN και καρκίνο

Περίπου το 75% των καρκινωμάτων του αιδοίου σχετίζονται φλεγμονώδεις καταστάσεις του αιδοίου, όπως ο σκληρυντικός λειχήνας. Αν και ο σκληρυντικός λειχήνας δε θεωρείται προκαρκινική νόσος, εν τούτοις έχει συστηματικά συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κερατινοποιημένου πλακώδους καρκινώματος αιδοίου(11). Στον γενικό πληθυσμό, ο κίνδυνος εμφάνισης πλακώδους καρκινώματος αιδοίου (vulvar squamous cell carcinoma – SCC) κυμαίνεται μεταξύ 2% και 5%. Ο κίνδυνος ανάπτυξης SCC αιδοίου, είναι περίπου 246 με 300 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες που πάσχουν από σκληρυντικό λειχήνα, σε σχέση με τις υγιείς. Υπολογίζεται ότι στο 34 με 61% των ιστοικών δειγμάτων SCC αιδοίου, ανευρίσκεται ταυτόχρονα σκληρυντικός λειχήνας(9). Αν και η κακοήθης εξαλλαγή έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις μη καλά ελεγχόμενου ή χωρίς θεραπεία LS, εντούτοις δεν έχει αποδειχθεί ότι η αποτελεσματική θεραπεία ή η λιγότερο συμπτωματική νόσος, μειώνουν αυτόν τον κίνδυνο(9,11). Κακοήθης εξαλλαγή σε σκληρυντικό λειχήνα που πρωτοεμφανίζεται στη παιδική ηλικία, δεν έχει αναφερθεί(9).

Αντίθετα, η πραγματικά προκακοήθης νόσος που σχετίζεται με τον LS, είναι ο **διαφοροποιημένος τύπος αιδοϊκής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας ή dVIN**. Ο δεκαετής

---

κίνδυνος εξέλιξης του dVIN, έχει υπολογιστεί σε 18%, δηλαδή έξι φορές μεγαλύτερος σε σχέση με γυναίκες που πάσχουν μόνο από LS στην ίδια μελέτη(11).

### **Απλός χρόνιος λειχήνας (LSC)**

Ο απλός χρόνιος λειχήνας, δεν αποτελεί μια συγκεκριμένη κλινική οντότητα, αλλά μάλλον περιγράφει τη λειχνοποίηση του αιδοίου που προκαλείται από επίμονο κνησμό και ξυσμό με το δέρμα να υιοθετεί παχιά, «πέτσινη» εμφάνιση. Ο LSC είναι μια αρκετά συχνή ασθένεια, επηρεάζοντας 35% των ασθενών που επισκέπτονται κλινικές που ειδικεύονται στις παθήσεις του αιδοίου. Οι ασθενείς αναφέρουν έντονο, επίμονο κνησμό με «τρίψιμο» και «ξυσμό» που μπορεί να συμβαίνει συνειδητά ή ασυνείδητα, ακόμη και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Θεωρείται μια ατοπία και μπορεί να εμφανιστεί σε υγιές δέρμα σαν αποτέλεσμα ψυχολογικού στρες ή περιβαλλοντικών παραγόντων(12).

Στους αιτιολογικούς παράγοντες συγκαταλέγονται η θερμότητα, η παρακράτηση ιδρώτα στη περιοχή, η τριβή από στενό ρουχισμό, η υπερβολική χρήση προϊόντων τοπικής υγιεινής, η εφαρμογή ερεθιστικών τοπικών προϊόντων και ο ερεθισμός που προέρχεται από προϊόντα υγιεινής κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Μπορεί επίσης να προκύψει δευτερογενώς, όταν προϋπάρχουν καταστάσεις όπως η καντιντίαση, μυκητίαση από τριχόφυτα, HPV λοίμωξη, σκληρυντικός λειχήνας, ψωρίαση, παρασίτωση ή νεοπλασία. Ανεξαρτήτως της αιτιολογίας, η νόσος είναι αποτέλεσμα του φαύλου κύκλου κνησμού και ξυσίματος. Στη κλινική εξέταση, παρατηρούνται ερυθματώδεις λειχνοποιημένες πλάκες που αλληλεπικαλύπτονται με εκδορές. Μπορεί να συνυπάρχουν υπο- ή υπερμελάγχρωση, καθώς και γραμμοειδείς ρωγμές στις δερματικές πτυχές(12).

---





*Εικόνα 3: Απλός χρόνιος λειχήνας αιδοίου. Διακρίνεται πάχυνση του δεξιού μεγάλου χείλους και έντονη «πέτσινη» εμφάνιση του δέρματος(8).*

### **Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία Αιδοίου - VIN**

Οι ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου (Vulvar Intraepithelial Neoplasia ή VIN) αποτελούν ένα ολοένα και περισσότερο αναγνωρίσιμο κλινικό πρόβλημα, που προκαλεί σημαντική σωματική και ψυχολογική νοσηρότητα. Εμφανίζονται κυρίως ως αιτία χρόνιου κνησμού ή διαταραχής της ανατομίας της περιοχής του αιδοίου, που οδηγεί σε δυσφορία, δυσπαρευνία ή απαρεινία(13). Υπάρχει επίσης συσχέτιση μεταξύ της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου με την ανάπτυξη καρκινώματος αιδοίου εκ πλακωδών κυττάρων: Ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις ανευρίσκονται παραπλεύρως καρκινωμάτων αιδοίου εκ πλακωδών κυττάρων σε ποσοστό 70 έως 80% των ασθενών, ενώ η πλειοψηφία των καρκινωμάτων αυτών φαίνεται ότι εμφανίζει σε κάποιο βαθμό επιθηλιακή ατυπία(13). Υπάρχουν δύο ξεχωριστοί τύποι ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων αιδοίου που διαφέρουν μεταξύ τους αιτιολογικά, παθογενετικά και έχουν διαφορετική κλινική σημασία. Ο πρώτος τύπος σχετίζεται με λοίμωξη από υψηλού κινδύνου ιό των

---

ανθρώπινων θηλωμάτων (high risk HPV) και καλείται VIN συνήθους τύπου (VIN of usual type ή **uVIN**), ενώ ο δεύτερος, σχετίζεται με καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής του δέρματος του αιδοίου, ανεξάρτητες της λοίμωξης από HPV και καλείται VIN διαφοροποιημένου τύπου (VIN of differentiated type ή **dVIN**)(14,15).

#### Ιστορική αναδρομή του VIN

Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις του αιδοίου αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά πριν από έναν αιώνα και έκτοτε έχουν προταθεί πολυάριθμοι όροι και ταξινομήσεις για την περιγραφή τους. Το 1912, ο δερματολόγος *J. T. Bowen* περιέγραψε την **ασθένεια του Bowen**, παρατηρώντας επιδερμική υπερπλασία, απουσία της κοκκώδους στιβάδας του δέρματος και πολυάριθμες μιτώσεις, αναγνωρίζοντας το προκαρκινωματώδες δυναμικό της νόσου. Το 1922, ο *Hudelo* και *συνεργάτες* αναγνώρισαν ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του Bowen στο αιδοίο, ονομάζοντας τη νόσο «ερυθροπλαστοειδή δυσκεράτωση του βλεννογόνου του αιδοίου». Το 1958, οι *Woodruff* και *Hildebrandt*, αναγνωρίζοντας την ετερογένεια των όρων που χρησιμοποιούνταν για να περιγραφούν οι προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου του αιδοίου, πρότειναν τον ενοποιητικό όρο «καρκίνωμα in situ» ή CIS. Πολλές ομάδες επιστημόνων όμως, παρατήρησαν ότι ένα ποσοστό των περιπτώσεων CIS, παρουσίασαν αυτόματη υποχώρηση της νόσου, ιδιαίτερα σε νέες γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη. Για να διαφοροποιήσει λοιπόν τις περιπτώσεις αυτές, από εκείνες που οδηγούσαν σε διηθητικό καρκίνωμα, ο *Wade*, ο *Kopf* και ο *Ackerman* πρότειναν τον όρο «Μπουουενοειδής βλατίδωση» (Bowenoid papulosis)(15).

Εν συνεχεία, το 1961, οι *Abell* και *Gosling*, παρουσίασαν δύο τύπους πρόδρομων αλλοιώσεων του πλακώδους καρκινώματος αιδοίου: το «ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα μπουουενοειδούς τύπου» και το «ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα απλού τύπου»(15). Το 1965, ο *Kaufman*, ομαδοποίησε τις προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις σε τρεις κατηγορίες: στην ερυθροπλασία του *Queyrat*, στο Μπουουενοειδές καρκίνωμα in situ, και στο απλό καρκίνωμα(16). Το 1977, εισήχθη ο όρος «διαφοροποιημένο», για να περιγράψει τα υψηλής διαφοροποίησης χαρακτηριστικά του απλού τύπου(15). Τελικά, το 1976, η «Διεθνής Εταιρία Μελέτης των Ασθενειών του Αιδοίου και του Κόλπου» (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease ή ISSVD), σε απόπειρα να ξεκαθαρίσει το

---

τοπίο σχετικά με την ορολογία που ήταν σε χρήση εκείνη την εποχή, καθώς χρησιμοποιούνταν όροι όπως ασθένεια του Bowen, ερυθροπλασία Queyrat, απλό καρκίνωμα, υπερπλασία πλακώδους επιθηλίου με ατυπία, άτυπη δυστροφία πλακώδους επιθηλίου και αιδοϊίτιδα με λευκοπλακία, προκαλώντας σύγχυση, ενέκρινε τους όρους «πλακώδες καρκίνωμα in situ» και «υπερπλαστική δυστροφία»(15,16). Μια δεκαετία αργότερα, προτάθηκε για πρώτη φορά ο όρος «ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία» από τον *Richard* και εν συνεχεία από τον *Crum* το 1982, αρχικά για τις αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και εν συνεχεία του αιδοίου(15,16).

Το 1986, η ISSVD υιοθέτησε τον όρο VIN με τις υποκατηγορίες του, VIN I, II και III(17). Με τη πάροδο των ετών, έγινε αντιληπτό ότι οι υπότυποι αυτοί του VIN δεν είχαν βιολογική συνέχεια όπως η ορολογία υπονοούσε. Έτσι, η ίδια εταιρία, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στη φυσική ιστορία και τη πρόγνωση, εγκατέλειψε το VIN I και πρότεινε μια ταξινόμηση δύο κατηγοριών: Το uVIN (περιλαμβάνοντας τις αλλοιώσεις που προηγουμένως ονομάζονταν VIN II και VIN III) και το dVIN. Το uVIN, διαχωρίστηκε σε τρεις υποομάδες, οι οποίες θα αναλυθούν και στη συνέχεια, τον κονδυλωματώδη, τον βασικοειδή και τον μεικτό τύπο(15,16). Το 2005, ο *Medeiros* και συνεργάτες, πρότειναν ένα σχήμα ταξινόμησης παρόμοιο με εκείνο της Bethesda για τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας. Έτσι, πρότειναν τη χρήση του όρου «χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του αιδοίου» (**low grade vulvar intraepithelial lesions** ή **LG-VIL**) για τις διάφορες κονδυλωματώδεις βλάβες του αιδοίου και του όρου «**υψηλού βαθμού VIL**» ή **HG-VIL**, που περιλάμβανε τα uVIN και dVIN(15).

Μετά από περίπου έναν αιώνα εξέλιξης των γνώσεων της επιστημονικής κοινότητας, αλλά και της ορολογίας, δημοσιεύτηκαν το 2012 από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Παθολογοανατόμων (CAP) και την Αμερικανική Εταιρία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου (ASCCP), οι «Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Ορολογία του Πλακώδους Επιθηλίου του Κατώτερου Γεννητικού Συστήματος και του Πρωκτού», ενοποιώντας την ορολογία για όλες τις HPV αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, του κόλπου, του περινέου, του πρωκτού και του πέους, σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Στις «**χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου**» (**L-SIL**) και στις «**υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις**»

---



(**H-SIL**). Όσον αφορά το αιδοίο, το L-SIL περιλαμβάνει το uVIN I, ενώ το H-SIL τα uVIN II και III. Το 2014, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), αποδέχτηκε τη ταξινόμηση SIL, περιλαμβάνοντας ως **ξεχωριστή** κατηγορία το **dVIN(15)**.

#### **Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία Αιδοίου συνήθους τύπου – uVIN**

Είναι ο συνηθέστερος τύπος VIN και απαντάται συνήθως, αλλά όχι αποκλειστικά, σε νεότερες γυναίκες, μεταξύ των ηλικιών 40 έως 50 ετών και συσχετίζεται με λοίμωξη από υψηλού κινδύνου τύπο HPV, συχνότερα από τον HPV 16 και σπανιότερα από τους 18, 31, 33 ή 45(14,17). Η πλειοψηφία των μελετών, αναφέρουν ταυτόχρονη εντόπιση high risk HPV σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των uVIN, ενώ περισσότερα από 90% των L-SIL, αποδίδονται στους low risk HPV τύπους 6 και 11(15).

Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται εκείνοι της λοίμωξης τους τραχήλου της μήτρας από υψηλού κινδύνου HPV και είναι οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι, διαταραχές της ανοσολογικής απόκρισης ή ανοσοανεπάρκεια, το κάπνισμα και η νεαρή ηλικία έναρξης σεξουαλικών επαφών(14–16). Χαρακτηριστική είναι η παρατήρηση, ότι σε περιπτώσεις αυτόματης υποστροφής uVIN αλλοιώσεων, έχει αναγνωριστεί υψηλή ανοσολογική απόκριση από ειδικά T λεμφοκύτταρα εναντίων του HPV, ενώ αντιθέτως, σε ασθενείς με επίμονη, χρόνια λοίμωξη, δεν αναγνωρίζεται ανιχνεύσιμη αντι – HPV ανοσολογική απόκριση από T κύτταρα(16).

#### Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Ο κίνδυνος μόλυνσης από HPV κατά τη διάρκεια της ζωής στις δυτικές κοινωνίες, ανέρχεται πλέον στο 80% και περίπου το 40% όλων των σεξουαλικά ενεργών, ενήλικων γυναικών, έχουν μολυνθεί τουλάχιστον μια φορά από **High risk** τύπο HPV. Όταν εμμένει μια τέτοια λοίμωξη από High risk HPV τύπο του ιού – που συμβαίνει σε λιγότερες του 10% των περιπτώσεων – μπορούν να αναπτυχθούν προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις της γεννητικής χώρας, όπως η uVIN(16). Με την πάροδο των ετών, έχει παρατηρηθεί μια αύξηση των περιπτώσεων VIN και σε ορισμένες χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, ο αριθμός των γυναικών με uVIN έχει σχεδόν διπλασιαστεί τη τελευταία δεκαετία (στοιχεία του 2013). Δεν είναι όμως σαφές αν η αύξηση αυτή οφείλεται σε γνήσια αύξηση των περιστατικών, δεδομένης και της αύξησης της επίπτωσης της HPV

---

λοιμωξης, ή σε αυξημένη επαγρύπνηση και αναγνώριση αυτής της νοσολογικής οντότητας(16,17).

#### Κλινικά χαρακτηριστικά

Η κλινική εικόνα της uVIN ποικίλει. Οι περισσότερες ασθενείς, συνήθως παραπονιούνται για κνησμό ή πόνο και δυσκολία κατά την ούρηση, όμως σε ποσοστό περίπου 20% η νόσος βαίνει ασυμπτωματική(15). Συνηθέστερα η νόσος εντοπίζεται στα μικρά και μεγάλα χείλη του αιδοίου, καθώς και στο χαλινό των μικρών χειλέων, ενώ συχνά οι αλλοιώσεις είναι πολυεστιακές. Απαιτείται προσεκτική εξέταση του κατώτερου γεννητικού συστήματος, καθώς σε ποσοστό μεγαλύτερου του 50%, ανευρίσκονται βλάβες που περιλαμβάνουν τον πρωκτό, το περίνεο, τον τράχηλο της μήτρας και τον κόλπο(15,16). Μακροσκοπικά, οι uVIN αλλοιώσεις, εμφανίζονται ως λευκές, ωχρές ή ερυθματώδεις βλατίδες ή κηλίδες που μπορούν να συρρέουν ώστε να σχηματίζουν ακροχορδονώδεις πλάκες. Περίπου το 10% των αλλοιώσεων είναι μελαγχρωματικές(14,15).

#### Ιστολογικά χαρακτηριστικά και βιολογική δράση

Η ιστολογική εικόνα των uVIN αλλοιώσεων σχετίζεται με την ενσωμάτωση του ογκογόνου υψηλού κινδύνου τύπου HPV, στο γονιδίωμα του ξενιστή. Η επιδερμίδα είναι συχνά πεπαχυσμένη με παρακεράτωση και υπερκεράτωση. Συνυπάρχει απώλεια της φυσιολογικής κυτταρικής ωρίμανσης που σχετίζεται με πυρηνική υπερχρωμασία, πλειομορφισμό, μεγάλο λόγο μεγέθους πυρήνα προς μέγεθος κυτταροπλάσματος και πολλαπλές μιτώσεις στο επίπεδο της επιδερμίδας(14,16,17). Αποπτωτικά κύτταρα με πυκνό ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και πυκνωτικό πυρήνα είναι επίσης συνήθη ευρήματα, όπως επίσης και η ανεύρεση δυσπλαστικών κυττάρων και πολυάριθμων μελανοφάγων κυττάρων, στο θηλώδες χόριο του φολιδωτού επιθηλίου(17).

Η uVIN, διαχωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες: τον βασικοειδή τύπο (basaloid), τον κονδυλωματώδη τύπο (warty) και τον μεικτό. Στο βασικοειδές uVIN, αδιαφοροποίητα κύτταρα που προσομοιάζουν κύτταρα της βασικής μεμβράνης, αντικαθιστούν όλο το πάχος της επιδερμίδας, η οποία είναι συνήθως επίπεδη και μη – θηλώδης. Στον κονδυλωματώδη τύπο uVIN, η επιδερμίδα έχει πλατιές και βαθιές επιδερμικές

---

ακρολοφίες που οδηγούν στη χαρακτηριστική κονδυλωματώδη εμφάνιση. Κυτταρολογικά σημεία ιογενούς λοίμωξης (κοιλοκυττάρωση, πολυπυρήνωση) και ακάνθωση είναι επίσης συχνά ευρήματα(14,17). Πρότυπα και των δύο τύπων ανευρίσκονται μερικές φορές στην ίδια αλλοίωση, ταξινομώντας την στον μεικτό τύπο uVIN(16). Παρ' όλα αυτά, υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη των δύο τύπων με μερικές περιπτώσεις VIN να εμφανίζουν ταυτόχρονα χαρακτηριστικά τόσο κονδυλωματώδη όσο και βασικοειδή, υπονοώντας ότι ανήκουν στο φάσμα μιας ενιαίας νόσου(14,15,17). Στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, οι uVIN αλλοιώσεις παρουσιάζουν ισχυρή πυρηνική και κυτταροπλασματική χρώση του p16 και αυξημένη δραστηριότητα πολλαπλασιασμού με τον δείκτη Ki-67 με τα θετικά κύτταρα να εκτείνονται στα ανώτερα δύο τρίτα του πάχους του επιθηλίου(14–16).

Αν και το κακοήθες δυναμικό του dVIN είναι πολύ μεγαλύτερο εκείνου του uVIN όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, εν τούτοις ο κίνδυνος εξέλιξης προς κακοήθεια σε uVIN αλλοιώσεις, δε θα έπρεπε να υποτιμηθεί. Έτσι, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκινώματος του πλακώδους επιθηλίου του αιδοίου, ανέρχεται από 9 έως 16% χωρίς θεραπεία, ενώ το ποσοστό αυτό μειώνεται σε περίπου 3% σε ασθενείς υπό θεραπεία, ενώ ο κίνδυνος αυτός έχει αναφερθεί ελάχιστα αυξημένος σε περιπτώσεις βασικοειδούς υποτύπου uVIN(14,16,17). Γνωστοί παράγοντες κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής θεωρούνται η μεγάλη ηλικία (>45 έτη), η ακτινοθεραπεία και η ανοσοανεπάρκεια(14–17). Αυτόματη υποστροφή των αλλοιώσεων έχει παρατηρηθεί στο 1.2% των περιπτώσεων. Σε όλες τις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς ήταν νεαρότερες των 35 ετών, συχνά εγκυμονούσες, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις οι αλλοιώσεις ήταν πολυεστιακές και μελαγχρωματικές(15,16).

#### **Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία Αιδοίου διαφοροποιημένου τύπου – dVIN**

Η πλειοψηφία των καρκινωμάτων του αιδοίου από κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου (VSCC) όμως, είναι HPV αρνητικά και αυτό το HPV-ανεξάρτητο παθογενετικό μονοπάτι των καρκινωμάτων του αιδοίου, αποδείχτηκε ιδιαίτερα δύσκολο να μελετηθεί. Πιστεύεται ότι οι προκαρκινικές αλλοιώσεις αυτού του μονοπατιού είναι οι HPV αρνητικές αλλοιώσεις που καλούνται διαφοροποιημένο VIN ή dVIN(13). Το dVIN τείνει να είναι μονοεστιακό και αν και έχει αναφερθεί και σε μικρότερες ηλικίες, αναπτύσσεται συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία 68 έτη), ενώ συνήθως εμφανίζεται σε

---

εκείνες που πάσχουν από χρόνιες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες του αιδοίου όπως ο ομαλός και ο σκληρυντικός λειχήνας(14,17). Οι αλλοιώσεις της νόσου αυτής δεν υποταξινομούνται, όμως θεωρείται μια υψηλού βαθμού κακοήθεια από όλες τις μέχρι σήμερα ταξινομήσεις. Θεωρείται προκαρκινωματώδης αλλοίωση που οδηγεί στην ανάπτυξη του καλά διαφοροποιημένου κερατινοποιημένου και HPV αρνητικού καρκινώματος αιδοίου εκ κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου(13). Επίσης, αν και θεωρείται ότι έχει το υψηλότερο προκαρκινωματώδες δυναμικό από τα VIN(16), το dVIN αντιπροσωπεύει μόλις το 2% έως το 10% των συνολικών VIN, με τα υπόλοιπα να προέρχονται από λοίμωξη με HPV. Όμως, η πλειοψηφία των VSCC, δεν σχετίζονται με HPV λοίμωξη(13,15). Έχουν προταθεί τρεις διαφορετικές εξηγήσεις για αυτή την ασυμφωνία: είτε το dVIN είναι αληθώς πολύ πιο σπάνια οντότητα από τα VIN που σχετίζονται με τον HPV, είτε το dVIN αποτελεί μια μεταβατική αλλοίωση η οποία ταχύτατα εξελίσσεται προς VSCC και επομένως αναγνωρίζεται συχνότερα παρακείμενα του VSCC παρά ως ξεχωριστή νόσος, είτε τέλος αποτελεί αλλοίωση η οποία υποδιαγιγνώσκεται και αναφέρεται ελλιπώς λόγω των μόλις υποσημαινόμενων κλινικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών που εμφανίζει(13).

#### Κλινικά χαρακτηριστικά

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το dVIN εμφανίζεται σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος του αιδοίου, όπως ο σκληρυντικός λειχήνας και ο ομαλός λειχήνας. Η κλινική του εικόνα όμως είναι μη ειδική, με τις περισσότερες ασθενείς να είναι ασυμπτωματικές, με τη διάγνωση της νόσου να αποτελεί πρόκληση. Μπορεί να εμφανίζεται ως εστιακός αποχρωματισμός, ως λευκές πλάκες με ασαφή όρια, όπως επίσης και ως εξέρυθρες υπερκερατωσικές βλάβες με ή χωρίς εξέλκωση. Στο 60% των περιπτώσεων, οι ασθενείς αναφέρουν κνησμό και τοπικό άλγος ή καύσος(14,16,17). Η τελική διάγνωση σε κάθε περίπτωση, τίθεται με τη λήψη βιοψίας.

#### Ιστολογικά χαρακτηριστικά και βιολογική δράση

Οι αλλοιώσεις του dVIN μπορούν εύκολα να θεωρηθούν λανθασμένα ως αλλοιώσεις καλοήθους δερματοπάθειας, εξαιτίας του μεγάλου βαθμού της κυτταρικής διαφοροποίησης και της απουσίας μεγάλης έκτασης διαταραχής της κυτταρικής

---

αρχιτεκτονικής(16,17). Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα του dVIN είναι τα ανώμαλα, άτυπα κερατινοκύτταρα σε έδαφος ενός πλήρως διαφοροποιημένου επιθηλίου του αιδοίου. Αποτέλεσμα αυτού, είναι η παρουσία μεγάλων υπερ-ηωσινοφιλικών κυττάρων στις βαθύτερες στιβάδες του επιθηλίου, αμέσως άνωθεν της βασικής στιβάδας (βασική και παραβασική στιβάδα). Η αυξημένη ηωσινοφιλία αντικατοπτρίζει την πρόωρη συσσώρευση ενδοκυτταροπλασματικής κερατίνης και προσδίδει μια συνολικά αυξημένη ηωσινοφιλία σε όλο το επιθήλιο. Αυτά τα κερατινοκύτταρα φέρουν μεγάλους κενοτοπιώδεις πυρήνες και ένα ή περισσότερα εμφανώς ηωσινοφιλικά νουκλεόνια(13,16). Η επιδερμίδα λεπταίνει και εμφανίζει ακάνθωση ή παρακεράτωση στην επιφάνειά της. Οι επιδερμικές ακρολοφίες είναι συνήθως επιμηκυμένες και συχνά με διακλαδώσεις(15,17).

Μια δεύτερη χαρακτηριστική εκδήλωση της πρώιμης κερατινοποίησης είναι ο σχηματισμός «σπειρών» από πλακώδη κύτταρα και η εμφάνιση κεράτινων «μαργαριταριών», κοντά στη βασική στιβάδα. Επίσης, είναι παρούσα μέτρια προς σοβαρή κυτταρική ατυπία η οποία είναι περισσότερο εμφανής και τυπικά περιορισμένη, στις κατώτερες δύο με τρεις στιβάδες του επιθηλίου. Μιτωτική δραστηριότητα, μπορεί να παρατηρηθεί και στις ανώτερες στιβάδες και άτυπα μιτωτικά χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί στα αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια της διάγνωσης του dVIN(13).

Για τη διευκόλυνση της δύσκολης διάγνωσης του dVIN, έχουν προταθεί τα εξής πέντε ιστολογικά κριτήρια:

1. Η άτυπη μίτωση στη βασική στιβάδα,
2. Η κυτταρική ατυπία της βασικής στιβάδας
3. Η δυσκεράτωση
4. Η παρουσία εμφανών νουκλεονίων και
5. Η επιμήκυνση και η αναστόμωση των επιδερμικών ακρολοφιών(14)

Ανοσοϊστοχημικά, τα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι θετικά για το p53, σε ποσοστό 85 – 90% των dVIN και μάλιστα η θετική χρώση για το p53 επεκτείνεται μέχρι και τις ανώτερες στιβάδες της επιδερμίδας(14,17). Παρόλα αυτά, η ανοσοϊστοχημική χρώση του p53 έχει περιορισμένη χρήση για τη διάγνωση, και περιορίζεται στην αναγνώριση μορφολογικών χαρακτηριστικών του dVIN, μετά τη διάγνωση. Σε αντίθεση με το uVIN, το

---

p16 δεν υπερεκφράζεται(14). Χρήσιμο εργαλείο για τη διάκριση του dVIN από το φυσιολογικό επιθήλιο του αιδοίου είναι η χρώση με MIB1 (Ki-67), έναν δείκτη ο οποίος απεικονίζει τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται(16).

Όπως έχει ήδη ειπωθεί, το διαφοροποιημένο VIN ενοχοποιείται για ένα μικρό ποσοστό του συνόλου των περιπτώσεων VIN, όμως ανευρίσκεται πολύ συχνά (40%) ως συνοδό αλλοίωση παρακείμενη καρκινωμάτων του πλακώδους επιθηλίου του αιδοίου. Το εύρημα αυτό, υπονοεί ότι το dVIN παρά τη «διαφοροποιημένη» του εμφάνιση, είναι πιο πιθανό να εξελιχθεί προς VSCC, σε σύγκριση με το uVIN(15,17). Ακόμη, ο χρόνος που χρειάστηκε για τη εξέλιξη αυτή από dVIN σε διηθητικό καρκίνωμα, φαίνεται ότι είναι σημαντικά μικρότερος, σε σχέση με το uVIN(17). Όσον αφορά στη πρόγνωση, τα VSCC εκείνα τα οποία σχετίζονται με dVIN, φαίνεται ότι εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με εκείνα τα οποία σχετίζονται με uVIN(13). Τέλος, το ποσοστό των καρκινωμάτων του πλακώδους επιθηλίου του αιδοίου που σχετίζονται με σκληρυντικό λειχήνα, φαίνεται ότι είναι μικρότερο σε σχέση με τα καρκινώματα που σχετίζονται με dVIN. Το dVIN, έχει συσχετιστεί όμως ευρέως με τον LS και το VSCC. Παρόλα αυτά, όταν προκύπτει VIN σε έδαφος LS απουσία VSCC, αυτό τείνει να είναι συχνότερα uVIN παρά dVIN. Το παραπάνω εύρημα, υπονοεί ότι ο σκληρυντικός λειχήνας που δε σχετίζεται με dVIN, μπορεί να έχει μειωμένο προκαρκινωματώδες δυναμικό(13).

## **Καρκίνος Αιδοίου**

Ο καρκίνος του αιδοίου είναι ασυνήθης, αντιπροσωπεύοντας μόνο το 5% όλων των γυναικολογικών καρκίνων και το 1 - 2% των καρκίνων στις γυναίκες(18,19). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση των κρουσμάτων και αυτό οφείλεται τόσο στην αύξηση του προσδόκιμου της επιβίωσης των γυναικών, όσο και στην αύξηση του ποσοστού των νέων ασθενών, στις οποίες ο καρκίνος συνυπάρχει με ενδοεπιθηλιακές (προκαρκινικές) βλάβες(19). Στους παράγοντες κινδύνου έχει αναγνωριστεί η ηλικία: η πλειοψηφία των περιστατικών αφορά τις ηλικίες μεταξύ 65 και 75 ετών, αλλά περίπου το 15% αναφέρεται σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών. Τα τελευταία 20 χρόνια μάλιστα, η επίπτωση του καρκίνου του αιδοίου έχει αυξηθεί από 2 σε 21%, σε γυναίκες κάτω των 50 ετών(19,20). Η

---

αύξηση αυτή, αφορά όχι μόνο τα καρκινώματα in situ αλλά και τα διεισδυτικά επιδερμικά καρκινώματα αιδοίου(21). Άλλοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η HPV λοίμωξη, ειδικά από high risk τύπο του ιού και συνηθέστερα του HPV16, η παρουσία VIN, το κάπνισμα, η ανοσοκαταστολή, οι διάφορες δυστροφίες αιδοίου (ατροφικός και σκληρυντικός λειχήνας) και η βορειοευρωπαϊκή καταγωγή(18,19).

Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%, τα καρκινώματα του αιδοίου προέρχονται από κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου ή επιδερμοειδή (VSCC), το 4% αφορά στο μελάνωμα του αιδοίου, το 2% στο σάρκωμα και το 1,2% στον καρκίνο του βαρθολίνειου αδένου. Το 8% των περιπτώσεων του καρκίνου του αιδοίου αποτελεί δευτεροπαθή εστία(19) **(Πίνακας 1)**. Το VSCC είναι ένα γενικώς σπάνιο κακόηθες νεόπλασμα, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 4% όλων των καρκινωμάτων του γεννητικού συστήματος της γυναίκας, όμως ευθύνεται για περισσότερα του 90% των καρκινικών όγκων του αιδοίου(14). Η επίπτωση του VSCC, παρέμεινε σχετικά σταθερή τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, παρά την αύξηση των επιθηλιακών νεοπλασιών του αιδοίου που θεωρούνται πρόδρομος του VSCC(15). Οι ασθενείς που πάσχουν από διηθητικό καρκίνωμα αιδοίου εκ πλακωδών κυττάρων, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δεύτερης εστίας καρκίνου (σε ποσοστό 1,3%). Οι περισσότεροι από αυτούς του τύπους καρκίνου θεωρείται ότι σχετίζονται είτε με το κάπνισμα είτε με την HPV λοίμωξη(21).

Το καρκίνωμα του αιδοίου εκ του πλακώδους επιθηλίου, ιστολογικά προέρχεται από δύο διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς που συσχετίζονται με την ηλικία. Το βασικοειδές (basaloid) και το κονδυλωματώδες (warty) επιδερμοειδές καρκίνωμα του αιδοίου, εμφανίζονται συνήθως σε νεότερες γυναίκες και σχετίζονται με λοίμωξη από high risk HPV(14,18,22). Αντιστοιχούν δε, σε ποσοστό περίπου 20 έως 40% όλων των VSCC(23). Το κερατινοποιημένο πλακώδες καρκίνωμα αιδοίου, σχετίζεται με φλεγμονώδεις νόσους του δέρματος του αιδοίου, όπως ο σκληρυντικός λειχήνας και εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, συνδέεται με μεταλλάξεις του TP53, ενώ δε σχετίζεται συνήθως με HPV λοίμωξη(14,18,22). Μιτώσεις, διαπιστώνονται ιστολογικά και στα τρία είδη κακοήθειας, αλλά η άτυπη κερατινοποίηση αποτελεί το ιστολογικό χαρακτηριστικό του διεισδυτικού καρκίνου του αιδοίου(21).

---



ΤΥΠΟΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ
<b>Επιδερμοειδές καρκίνωμα</b>	92
<b>Μελάνωμα</b>	2 - 4
<b>Βασικοκυτταρικό</b>	2 – 3
<b>Καρκίνωμα βαρθολίνειου αδένου</b>	1
<b>Δευτεροπαθές καρκίνωμα αιδοίου</b>	1
<b>Ανθοκραμβοειδές</b>	< 1
<b>Σάρκωμα</b>	< 1
<b>Καρκίνωμα εκ των εξαρτημάτων του δέρματος</b>	σπάνια

*Πίνακας 1: Είδη και συχνότητα καρκινωμάτων αιδοίου(21)*

Οι βασικοειδείς επιδερμοειδείς όγκοι αποτελούνται από κύτταρα με περιορισμένο κυτταρόπλασμα και λιγοστή κερατινοποίηση, προσομοιάζοντας τα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας. Αντιθέτως, τα κονδυλωματώδη επιδερμοειδή καρκινώματα παρουσιάζουν βολβοειδείς ή ανώμαλες φωλεές, συχνά με κερατινοποίηση και προεξέχουσες κοίλοκυτταρικές μεταβολές. Ο πιο συχνός τύπος VSCC, ο κερατινοποιημένος, σχηματίζεται συνήθως από διαφοροποιημένα κύτταρα με απουσία κοίλοκυττάρωσης και συχνά εμφανίζουν πληθώρα κεράτινων «μαργαριταριών». Αξίζει να αναφερθεί ότι, αν και οι βασικοειδείς και κονδυλωματώδεις τύποι VSCC συσχετίζονται συχνότερα με HPV λοίμωξη και όχι ο κερατινοποιημένος τύπος, εν τούτοις έχει αναφερθεί αλληλοεπικάλυψη σε σχέση με τους επιδερμοειδής τύπους καρκίνου και τη λοίμωξη με HPV. Αντιθέτως, η παρουσία dVIN ή/και σκληρυντικού λειχήνα σε γεινίαση με το καρκίνωμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη HPV ανεξάρτητου καρκίνου, ενώ η παρουσία uVIN θεωρείται υπέρ νεοπλάσματος σχετιζόμενου με HPV(17).

Τέλος, έχουν παρατηρηθεί σπανιότεροι τύποι VSCC, οι οποίοι δε σχετίζονται με μόλυνση από HPV, όπως ο ακανθολυτικός, ο ψευδοσαρκωματώδης και ο ακροχορδονώδης(17).

Το μικροδισιδυτικό επιδερμικό καρκίνωμα του αιδοίου ορίζεται ως μια βλάβη μικρότερη ή ίση των 2 εκατοστών σε διάμετρο και διήθηση του στρώματος μικρότερη η ίση του 1 εκατοστού. Όταν ο όγκος διηθεί σε βάθος μικρότερο του 1 εκατοστού του στρώματος, η πιθανότητα μετάστασης στους μηροβουβωνικούς λεμφαδένες είναι



σύμφωνα με μελέτες πολύ σπάνιο φαινόμενο. Αντιθέτως, όταν η διήθηση του στρώματος υπερβαίνει το 1 εκατοστό, ο κίνδυνος διήθησης των λεμφαδένων είναι σημαντικός(21).

#### Κλινικά χαρακτηριστικά

Το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του αιδοίου, είναι ο μακροχρόνιος κνησμός, ενώ πιο σπάνια συναντώνται αιμορραγία, άλγος, δυσουρία και δύσοσμες εκκρίσεις. Η παρουσία μιας τοπικής διόγκωσης ή μάζας με εξέγκωση ή μη, αποτελεί επίσης μια συνήθη αιτία προσέλευσης. Τέλος, σε παραμελημένες περιπτώσεις, το πρώτο σημείο μπορεί να είναι η ψηλάφηση μιας διογκωμένης μάζας μεταστατικών λεμφαδένων της βουβωνικής χώρας(19,20).

Κατά τη κλινική εξέταση, η βλάβη στο αιδοίο συνήθως είναι επηρμένη και μπορεί να είναι σαρκώδης, εξελκωμένη ή να προσομοιάζει λευκοπλακία ή κονδύλωμα. Μπορεί να είναι μελαγχρωματικά, ερυθρού ή λευκού χρώματος, επώδυνα ή ανώδυνα. Η βλάβη μπορεί να είναι κλινικά εμφανής, ιδίως όταν συνυπάρχει VIN ή χρόνια δερματοπάθεια αιδοίου. Συνεπώς, κάθε βλάβη του αιδοίου απαιτεί λήψη βιοψίας(20,21). Τα περισσότερα καρκινώματα εκ πλακώδους επιθηλίου του αιδοίου είναι μονοεστιακά και παρουσιάζονται κυρίως στα μεγάλα χείλη του αιδοίου (~70%). Επίσης, κατά σειρά συχνότητας προσβάλλονται τα μικρά χείλη, η κλειτορίδα και το περίνεο. Το 5% των καρκινωμάτων είναι πολυεστιακά(20). Ο καρκίνος του αιδοίου είναι συνήθως σαφώς περιγεγραμμένος. Μπορεί όμως να παρουσιαστεί εκτεταμένος, με ασαφή όρια, ιδίως με συνύπαρξη VIN. Σπάνια επίσης, αναπτύσσεται σε αντικρυστές επιφάνειες των μεγάλων χειλέων, δημιουργώντας τις λεγόμενες «φιλούμενες αλλοιώσεις» (kissing lesions)(19).

#### Πρόγνωση

Όταν διαγιγνώσκεται ενωρίς, το VSCC έχει καλή πρόγνωση, ειδικά σε ασθενείς χωρίς μεταστάσεις στους επιχώριους μηροβουβωνικούς λεμφαδένες κατά τη διάγνωση. Δυστυχώς το ένα τρίτο του συνολικού αριθμού των ασθενών υποφέρει από υποτροπή της νόσου. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες εξ' αιτίας της σοβαρής νοσηρότητας που σχετίζεται με τις επανειλημμένες θεραπευτικές επεμβάσεις στο σημείο της υποτροπής. Όταν ο υποτροπή επισυμβαίνει στους βουβωνικούς λεμφαδένες έχει πολύ κακή πρόγνωση και είναι σχεδόν πάντα

---

θανατηφόρα(23). Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μετάστασης στους επιχώριους μηροβουβωνικούς λεμφαδένες είναι η διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου, το μέγεθος του όγκου, το βάθος της διήθησης του στρώματος, η αυξημένη παραγωγή κερατίνης και τέλος το ιστολογικό πρότυπο διείσδυσης(21).

Έχει επίσης μελετηθεί πλήθος βιολογικών μεταβλητών σε μια προσπάθεια να συσχετιστούν με τη φυσική ιστορία του συγκεκριμένου καρκινώματος. Έτσι, με μικρότερη επιβίωση έχουν συσχετιστεί τα μειωμένα επίπεδα του p16, τα αυξημένα επίπεδα του p21, η υπερέκφραση του p53 και η ενίσχυση του γονιδίου EGFR. Παρά ταύτα, δε μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα χρήσιμο για τη προγνωστική τους αξία στη κλινική πράξη, καθώς οι μελέτες συμπεριλάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών(24).

---

## ΣΤΡΕΣ

Όλοι οι οργανισμοί, από τους πιο απλούς έως και τους πολυπλοκότερους – συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου - βασίζονται για τη λειτουργία και την επιβίωσή τους στη διατήρηση μιας εύθραυστης ισορροπίας, καλούμενη ομοιόσταση. Η ισορροπία αυτή, απειλείται συνεχώς από διάφορους παράγοντες, εσωτερικούς και εξωτερικούς, οι οποίοι αναφέρονται με τον γενικό όρο «**στρεσογόνοι παράγοντες**». Η επίδραση αυτών των παραγόντων, οδηγεί τους οργανισμούς προς τη διατήρηση της **ομοιόστασής** τους, μέσω ενός συνόλου προσαρμοστικών οργανικών και συμπεριφοριστικών αποκρίσεων(25).

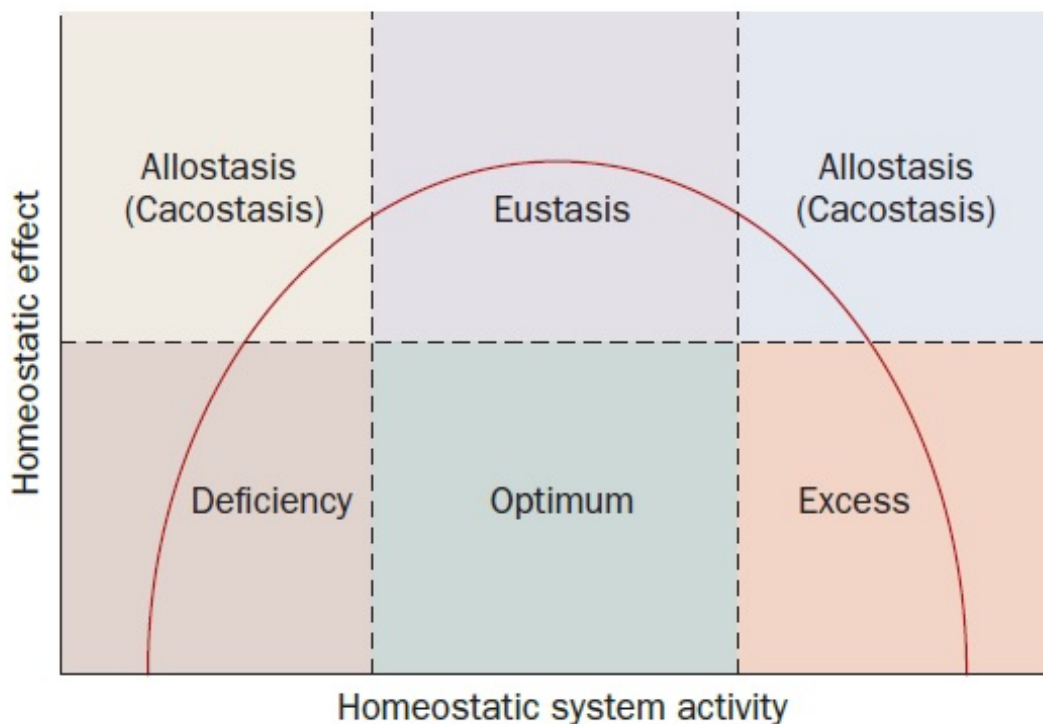
Το στρες αποτελεί κομμάτι της καθημερινότητας των ανθρώπων, σε άλλοτε άλλο βαθμό, από την αρχή της ιστορίας του. Η ανταπόκριση κάθε ατόμου ξεχωριστά στους στρεσογόνους παράγοντες βέβαια, ενδογενείς και εξωγενείς, διαφέρει σημαντικά. Από βιολογικής σκοπιάς, όπως ήδη αναφέρθηκε, ο κύριος εξελικτικός ρόλος της ανταπόκρισης του ανθρώπινου οργανισμού στο στρες, συνίσταται στη προαγωγή της επιβίωσης μέσω της προσαρμογής ή **αλλόστασης (allostasis)**, ενεργοποιώντας περίπλοκα νευροβιολογικά συστήματα στα οποία συμπεριλαμβάνονται τροποποιήσεις σε γενετικό, οργανικό και ψυχολογικό επίπεδο, καθώς και στη συμπεριφορά του ατόμου. Παρά την τεράστια αυτή σημασία της στην επιβίωση, η πολύ συχνή ανάγκη νευροβιολογικής ανταπόκρισης στο στρες, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων υγείας, τόσο σωματικών όσο και ψυχικών(26). Επίσης, όταν η απόκριση στο στρες απορρυθμίζεται - είτε όσον αφορά την ένταση, είτε τη διάρκειά της – η ομοιόσταση του οργανισμού μεταπίπτει σε κατάσταση «**κακόστασης**» (ή **cacostasis**), με αρνητικές επιδράσεις, σε μεγάλο εύρος βιολογικών λειτουργιών, όπως στην ανάπτυξη, στον μεταβολισμό, στην κυκλοφορία του αίματος, στην ανοσοαπόκριση, στην αναπαραγωγή, στην γνωστική λειτουργία και τη συμπεριφορά(27) **[Εικόνα 4]**. Είναι γνωστό ήδη από την αρχαιότητα, ότι οι διάφοροι στρεσογόνοι παράγοντες μπορούν να επιδράσουν δυσμενώς στη συναισθηματική κατάσταση, καθώς και στις βιολογικές λειτουργίες του ανθρώπου, επηρεάζοντας κατά συνέπεια αρνητικά τη συνολική του υγεία(28).

Έχει πια αναγνωριστεί, ότι εξίσου σημαντική παράμετρος για την επίδραση του στρες στον άνθρωπο και την αντίδρασή του σε αυτό, αποτελεί και η χρονική περίοδος της

---

ανάπτυξής του στην οποία επιδρά, από τη σύλληψη έως τη Τρίτη ηλικία(29), καθώς και ότι, σε κάποιες αναπτυξιακές περιόδους, το άτομο είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στις αντιξοότητες. Έτσι, ως πιο ευάλωτες στο στρες θεωρούνται:

- η **περίοδος της ενδομήτριας ζωής**, κατά την οποία επιτελούνται οι πολύπλοκες και βιολογικές διεργασίες της νευρογένεσης, συναπτογένεσης, μετανάστευσης και διαφοροποίησης των νευρώνων κτλ.
- η **νεογνική ηλικία**, κατά την οποία διαμορφώνεται και προγραμματίζεται η ανταπόκριση του ατόμου στους στρεσογόνους παράγοντες, σε συνάρτηση πάντα με τις συνθήκες φροντίδας του, καθώς και
- η **περίοδος της εφηβείας**, κατά την οποία εκτός από τις ψυχοκοινωνικές αλλαγές καθαυτές που σχετίζονται με τη μετάβαση στην εφηβεία, οι βιολογικές αλλαγές στις οποίες υπόκειται το άτομο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, επηρεάζουν και μετατοπίζουν τη νευροβιολογία που σχετίζεται με την απάντηση στο στρες, προς τα πρότυπα απάντησης των ενηλίκων(26,27,29).



*Εικόνα 4: Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί ασκούν τις επιδράσεις τους με ένα πρότυπο καμπύλης ως επί ανάστροφον U. Η **Ευστασία** στο μέσον της καμπύλης, αναπαριστά τη βέλτιστη απάντηση του οργανισμού στο στρες, ενώ εκατέρωθεν βρίσκεται η ανεπαρκής και η υπερβολική απόκριση αντίστοιχα. Οι δύο τελευταίες, οδηγούν σε μια νέα κατάσταση ισορροπίας, χειρότερη της προηγούμενης(**Κακόσταση**), η οποία δυνητικά είναι επιβλαβής για τον οργανισμό, στο άμεσο ή στο απότερο μέλλον(25).*

Ορισμένα άλλα χαρακτηριστικά των στρεσογόνων παραγόντων, συσχετίζονται επίσης με μεγαλύτερη απόκριση ενός οργανισμού σε αυτούς. Πιο συγκεκριμένα, η ένταση ενός στρεσογόνου παράγοντα, καθώς και η χρονική διάρκεια επίδρασής του σε ένα άτομο, έχουν γραμμική σχέση με την απάντηση του οργανισμού σε αυτόν. Επίσης, η συνύπαρξη άλλων παραγόντων στρες που επιδρούν ταυτοχρόνως, η ικανότητα διαχείρισής τους, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το φύλλο ή οι προσωπικές εκτιμήσεις, η ιδιοσυγκρασία ή τα βιώματα του ατόμου, οδηγούν σε μια τεράστια ποικιλία εξατομικευμένων βιολογικών και ψυχολογικών απαντήσεων(30).

Τελικώς, όταν ένας στρεσογόνος παράγοντας ξεπεράσει μια συγκεκριμένη ουδό έντασης, τίθενται σε ισχύ τα ομοιοστατικά συστήματα προσαρμογής του οργανισμού, σε απάντηση στον συγκεκριμένο παράγοντα. Έτσι, το **«σύνδρομο του στρες»**, είναι μια σχετικά στερεότυπη, έμφυτη απόκριση του οργανισμού με σκοπό να τον προστατεύσει από το οξύ στρες. Ποικίλες αλλαγές επισυμβαίνουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), καθώς και σε περιφερικά όργανα και ιστούς του ανθρώπου: Στο ΚΝΣ, η απάντηση στο στρες περιλαμβάνει την ευόδωση νευρικών οδών που σχετίζονται με οξείες, χρονικά περιορισμένες λειτουργίες όπως η διέγερση, η επαγρύπνηση και εστίαση της προσοχής, ενώ αντιθέτως αναστέλλονται νευρικές οδοί που σχετίζονται με τη πέψη, την αύξηση ή την αναπαραγωγή. Τέλος, η απόκριση στο στρες οδηγεί σε αυξημένη αιμάτωση και οξυγόνωση του εγκεφάλου, της καρδιάς και των σκελετικών μυών, όργανα υψίστης σημασίας για τον κεντρικό συντονισμό της απάντησης στο στρες και της αντίδρασης τύπου «δράσης ή φυγής»(25,31).

## **Το «σύστημα του στρες»**

Το σύνολο της απάντησης στο στρες, ενορχηστρώνεται, ελέγχεται και εφαρμόζεται από το «σύστημα της απόκρισης στο στρες», το οποίο απαρτίζεται από κεντρικά και περιφερικά όργανα και ιστούς(32). Οι κεντρικές συνιστώσες του συστήματος αυτού στον άνθρωπο, βρίσκονται στον υποθάλαμο και στο στέλεχος του εγκεφάλου και περιλαμβάνουν:

---

- α) Τους μικροκυτταρικούς νευρώνες που παράγουν την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH),
- β) Τους νευρώνες που εκκρίνουν αργινίνη βασοπρεσίνη (AVP) του παρακοιλιακού πυρήνα (paraventricular nucleus - PVN) του υποθαλάμου,
- γ) Τους CRH νευρώνες του παραγιγαντοκυτταρικού και παραβραγχιακού πυρήνα του προμήκους μυελού και του υπομέλανα τόπου (locus coeruleus - LC) και
- δ) Άλλες ομάδες κυττάρων, κυρίως νοραδρενεργικές (NE), στον προμήκη μυελό και στη γέφυρα του εγκεφάλου (σύστημα LC/NE).

Στις περιφερικές συνιστώσες του συστήματος της απόκρισης στο στρες, περιλαμβάνονται:

- α) Οι περιφερικοί ιστοί του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ άξονας ή HPA axis),
- β) Το απαγωγό συμπαθητικό αδρενο-φλοιοεπινεφριδιακό σύστημα και
- γ) Λοιπά μέρη και ιστοί που λειτουργούν υπό την επίδραση του παρασυμπαθητικού συστήματος(27,32,33).

#### **Ο άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια (HPA axis)**

Ο νευροενδοκρινικός HPA άξονας, απαρτίζεται από τρία διακριτές ανατομικές δομές: Τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN), την υπόφυση και το φλοιό των επινεφριδίων(27). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η CRH αποτελεί τον κύριο υποθαλαμικό ρυθμιστή του HPA άξονα, ο οποίος διεγείρει την έκκριση της αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Συγκεκριμένα, η σύνδεση της CRH με τον G-πρωτεϊνικό υποδοχέα της, οδηγεί στη παραγωγή και την απελευθέρωση της ACTH στη συστηματική κυκλοφορία. Με τη σύνδεση της στο διαμεμβρανικό G-πρωτεϊνικό υποδοχέα των κυττάρων του φλοιού των επινεφριδίων της στυλιδωτής ζώνης, η ACTH προάγει τη δραστηριότητα πρωτεϊνών και την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στο βιοσυνθετικό μονοπάτι των γλυκοκορτικοειδών. Ακόμη, η ACTH ρυθμίζει την έκκριση των επινεφριδιακών ανδρογόνων στη δικτυωτή ζώνη και συμμετέχει στον έλεγχο της έκκρισης αλδοστερόνης στη σπειροειδή ζώνη(27).

Η AVP, αν και ένα δυνητικά συνεργικό μόριο της CRH, επάγει ασθενώς την έκκριση της ACTH από μόνη της. Στο επίπεδο του υποθαλάμου, υπάρχει θετική, αμοιβαία

---

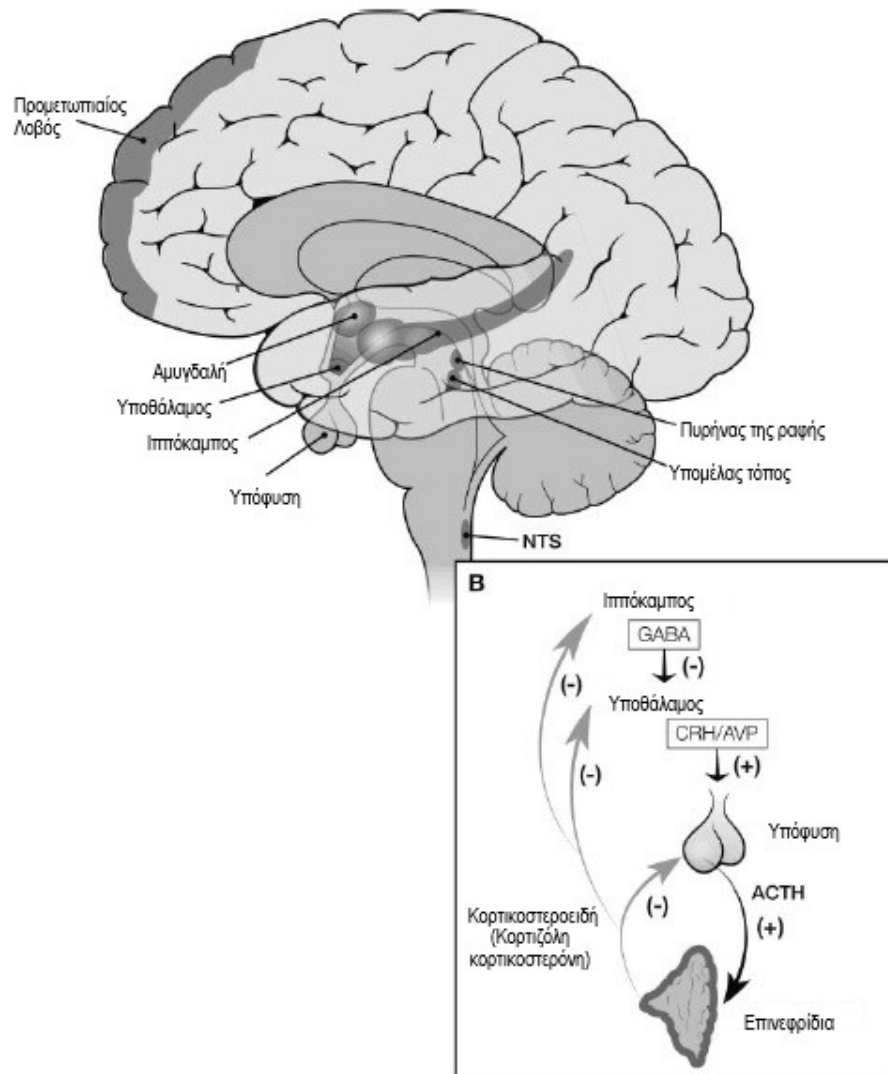
αλληλεπίδραση μεταξύ CRH και AVP, με κάθε ένα από τα δύο αυτά νευροπεπτίδια να διεγείρει την έκκριση του άλλου. Σε μη στρεσογόνες καταστάσεις τα δύο αυτά νευροπεπτίδια εκκρίνονται στο πυλαίο σύστημα της υπόφυσης με κερκάρδιο παλμικό ρυθμό. Η παλμική έκκριση της CRH και της AVP, αυξάνει νωρίς το πρωί έχοντας σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ACTH και της κορτιζόλης. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις της παλμικής έκκρισης της ACTH και της κορτιζόλης συχνά διαταράσσονται από αλλαγές στο φωτισμό, στο χρονοδιάγραμμα σίτισης, τη φυσική δραστηριότητα, καθώς και μετά από έντονο στρες(32).

Τα γλυκοκορτικοειδή, ως τελικά προϊόντα του HPA άξονα, είναι στεροειδείς ορμόνες με ποικίλες επιδράσεις σε όλους τους ιστούς και όργανα, διαμέσω ενδοκυττάρων υποδοχέων. Σε απουσία του συνδέτη, ο ανενεργός υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών (GR) ανευρίσκεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων σαν μέρος ενός τεράστιου πολυπρωτεϊνικού συμπλόκου, αποτελούμενο από τον πολυπεπτιδικό υποδοχέα, δύο μόρια του hsp90 και διάφορες άλλες πρωτεΐνες(34). Με τη σύνδεση της ορμόνης, ο υποδοχέας διαχωρίζεται από το σύμπλοκο και μεταναστεύει τον πυρήνα, όπου συνδέεται σαν ομοδιμερές με τα στοιχεία απάντησης στα γλυκοκορτικοειδή (GREs) που βρίσκονται στην περιοχή του εκκινητή των γονιδίων στόχων των γλυκοκορτικοειδών και ρυθμίζει την έκφρασή τους είτε θετικά είτε αρνητικά. Ο υποδοχέας, μπορεί επίσης να ρυθμίσει τη γονιδιακή έκφραση ανεξάρτητα από τη σύνδεσή του με τα GREs, μέσω αλληλεπίδρασής του με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 (AP-1) και ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF-κΒ)(34).

Τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν βαρύνοντα ρόλο τόσο στη ρύθμιση της βασικής δραστηριότητας του άξονα HPA, όσο και στον τερματισμό της απόκρισης στο στρες επιδρώντας σε εξω-υποθαλαμικά κέντρα, στον υποθάλαμο και στην υπόφυση. Αυτή η αρνητική ανατροφοδότηση των γλυκοκορτικοειδών στην έκκριση της CRH και της ACTH, εξυπηρετεί τον περιορισμό της έκθεσης των ιστών του οργανισμού στα γλυκοκορτικοειδή, ελαχιστοποιώντας έτσι τις καταβολικές, λιπογενετικές, αντι-αναπαραγωγικές και ανοσοκατασταλτικές τους επιδράσεις. Στο ΚΝΣ, υπάρχει ένα σύστημα διπλού υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών το οποίο συμπεριλαμβάνει τον υποδοχέα τύπου I ή υποδοχέας των αλατοκορτικοειδών, ο οποίος ανταποκρίνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις

---

γλυκοκορτικοειδών και ο κλασικός υποδοχέας τύπου II, ο οποίος ανταποκρίνεται σε συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών τόσο της βασικής έκκρισης, όσο και της έκκρισης υπό στρες. Η αρνητική ανατροφοδότηση της έκκρισης των CRH και ACTH, επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων τύπου II(31,32,35) **[Εικόνα 5]**.



*Εικόνα 5: Η ανατομία του άξονα ΥΥΕ και οι σημαντικότερες για τη ρύθμισή του δομές(26)*

### **Το LC/NE, το Συμπαθητικό, το Φλοιοεπινεφριδιακό και το Παρασυμπαθητικό σύστημα**

Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ), ανταποκρίνεται ταχέως σε στρεσογόνα ερεθίσματα και ρυθμίζει ένα μεγάλο εύρος των λειτουργιών του ανθρώπινου σώματος: το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, το αναπνευστικό, το ουροποιητικό, το ενδοκρινικό και άλλα. Το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα μαζί με το Παρασυμπαθητικό, αποτελούν τα δύο διακριτά, λειτουργικά μέρη του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Το Συμπαθητικό, παίζει



πρωταγωνιστικό ρόλο στην αντίδραση τύπου «δράσης ή φυγής», μέσω του φλοιού των επινεφριδίων και οδηγώντας στην έκκριση επινεφρίνης και νορ-επινεφρίνης. Το Παρασυμπαθητικό σύστημα από την άλλη, μπορεί είτε να ενισχύσει είτε να ανταγωνιστεί τις δράσεις του Συμπαθητικού, αίροντας ή ενισχύοντας τη λειτουργία του αντίστοιχα(27,32).

Τα LC/NE σύστημα και Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα εντοπίζονται στο στέλεχος του εγκεφάλου. Η ενεργοποίηση του LC/NE οδηγεί στην έκκριση NE από ένα ασυνήθιστα πυκνό σύστημα νευρώνων του εγκεφάλου, οδηγώντας τον οργανισμό σε αυξημένα επίπεδα διέγερσης και επαγρύπνησης, όπως επίσης και αυξημένης ανησυχίας(31).

### **Σημεία αλληλεπίδρασης**

Τα παραπάνω μέρη του συστήματος του στρες, έχουν πολλά σημεία αλληλεπίδρασης μεταξύ τους αλλά και με άλλα συστήματα, σε πολλαπλά επίπεδα. Συγκεκριμένα, υπάρχει αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων που παράγουν CRH και του συστήματος LC/NE. Εκτός από την επικοινωνία μεταξύ των κεντρικών συνιστωσών του συστήματος, το σύστημα απόκρισης στο στρες ενεργοποιεί το μεσοφλοιικό και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα επιβράβευσης, ενώ τα τελευταία ασκούν ανασταλτική δράση σε αυτό (negative feedback)(27,31,33,36). Επιπροσθέτως, το σύστημα απόκρισης στο στρες, ενεργοποιεί τον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, ο οποίος συμβάλει στην εμφάνιση του αισθήματος του φόβου και του θυμού. Με τη σειρά του αυτός, αφού ενεργοποιηθεί, ασκεί θετική ανατροφοδότηση στο σύστημα του στρες, δημιουργώντας τελικά έναν φαύλο κύκλο. Ο παρακοιλιακός πυρήνας του εγκεφάλου (PVN), επικοινωνεί με τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου μέσω CRH νευρώνων, προάγοντας την απελευθέρωση της α-μελανοκυτταρικής διεγερτικής ορμόνης καθώς και της β-ενδορφίνης, από τους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα που περιέχουν προοπιομελανοκορτίνη - μια ουσία που προάγει την αναλγησία αναστέλλοντας τα κεντρομόλα ερεθίσματα του άλγος. Τα δύο αυτά μόρια, αναστέλλουν εν συνεχεία τη δραστηριότητα της CRH και του LC/NE συστήματος. Επιπλέον, πολλοί νευροδιαβιβαστές, όπως η σεροτονίνη και η ακετυλοχολίνη, διεγείρουν τα συστήματα της CRH και του LC/NE, ενώ το γ-αμινοβουτυρικό οξύ και οι βενζοδιαζεπίνες, τα αναστέλλουν(27,31,33,36). Τέλος, έχει προσφάτως αναγνωριστεί και η σπουδαία επίδραση του νευροπεπτιδίου Y, της

---

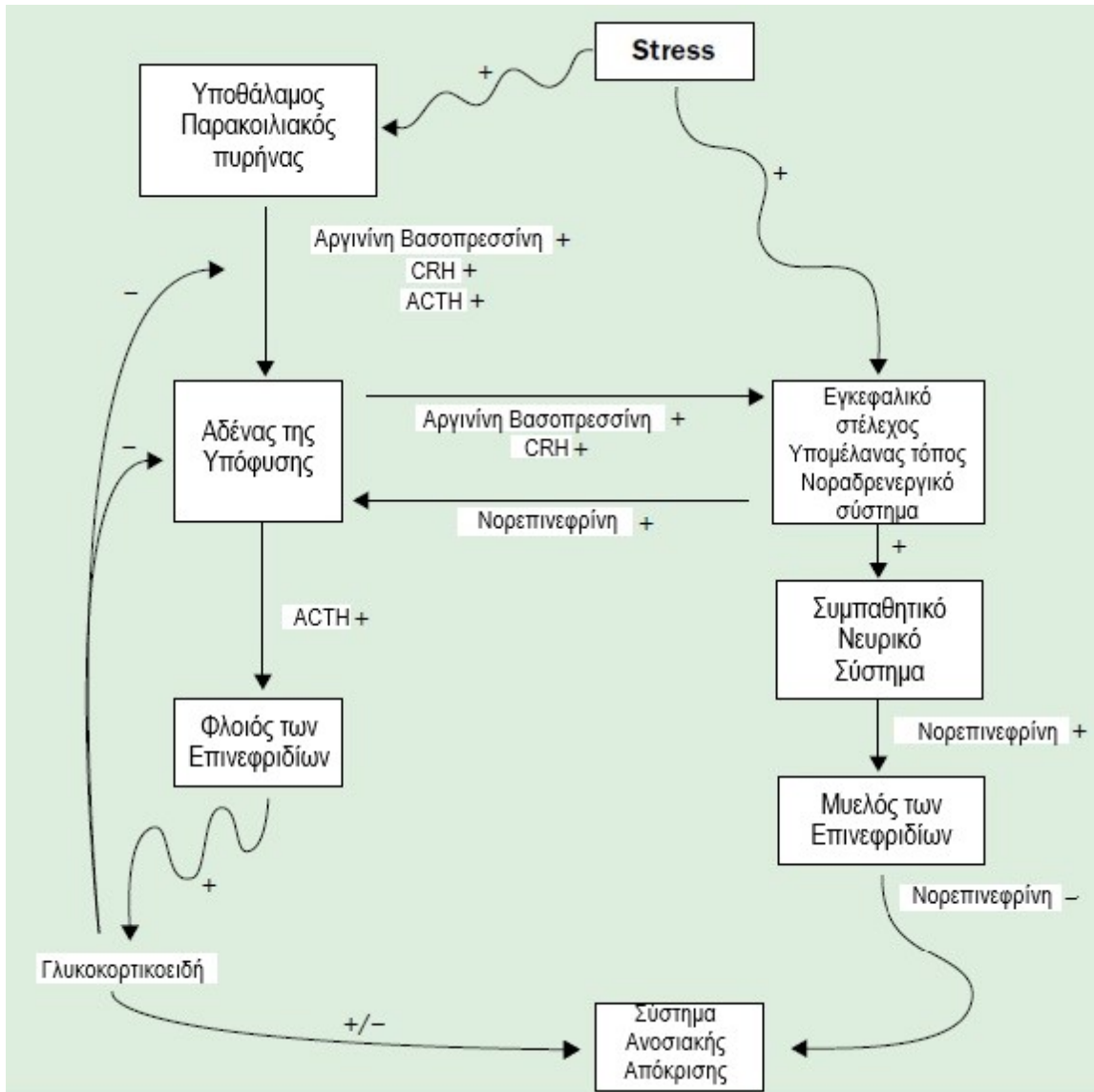
λεπτίνης και της ουσίας P στη ρύθμιση της δραστηριότητας του συστήματος του στρες και τη ρύθμιση του αισθήματος της πείνας(36).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, όλοι οι παραπάνω περίπλοκοι μηχανισμοί και αλληλεπιδράσεις του συστήματος του στρες, έχουν εξελιχθεί ώστε, το σύνολο των προσαρμοστικών φυσικών και συμπεριφοριστικών αλλαγών, να οδηγούν σε αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης του οργανισμού. Γενικά όμως, η απόκριση στο στρες εξελίχθηκε ώστε να είναι μικρής ή περιορισμένης χρονικής διάρκειας. Με αυτόν τον τρόπο, οι αντιαναπτυξιακές, αντιαναπαραγωγικές, καταβολικές, αναλγητικές και ανοσοκατασταλτικές επιπτώσεις του, θα ήταν προσωρινά επωφελείς για τον οργανισμό και όχι επιζήμιες. Παρόλα αυτά, η χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος του στρες ή η αποτυχία τιθάσευσής του, μπορεί να οδηγήσει σε μια πληθώρα διαταραχών, οξέων ή χρόνιων, ως αποτέλεσμα της χρόνιας επίδρασης της CRH και/ή των γλυκοκορτικοειδών(27,32).

### **Οξείες και χρόνιες διαταραχές του συστήματος του στρες**

Το στρες μπορεί να οδηγήσει σε οξείες ή χρόνιες διαταραχές σε ανθρώπους με ευάλωτους γενετικούς τόπους ή/και επιγενετικές τροποποιήσεις σε αρκετά γονίδια(27,37). Υπό την επίδραση οξέος στρες, σε ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις (άσθμα, έκζεμα, κνίδωση), ημικρανίες, γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, διάρροια, δυσκοιλιότητα). Η μοριακή βάση αυτών των επαγόμενων λόγω στρες καταστάσεων, μπορεί να αποδοθεί σε οξεία αύξηση της έκκρισης της CRH, η οποία ασκεί τις επιδράσεις της στα τελικά όργανα στόχους. Από την άλλη, μια μεγάλης διάρκειας απόκριση σε στρεσογόνους παράγοντες, μπορεί να προκαλέσει υπέρμετρη έκκριση και παρατεταμένες επιδράσεις των κύριων μορίων δράσης του συστήματος του στρες - συμπεριλαμβανομένων της CRH, της κορτιζόλης και της Νορεπινεφρίνης - σε ζωτικούς νευροενδοκρινικούς και μεταβολικούς άξονες, οδηγώντας στη δημιουργία ενός ευρέως φάσματος μεταβολικών και/ή νευροψυχιατρικών διαταραχών(27) **[Εικόνα 6]**.

---



Εικόνα 6: Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευρικού, ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος(38)

## Επιδράσεις σε διάφορα συστήματα και λειτουργίες

### Ανάπτυξη και αύξηση

Υπό την επίδραση του στρες, ο άξονας της ανάπτυξης καταστέλλεται σε πολλά επίπεδα. Παρατεταμένη διέγερση του HPA άξονα οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης αυξητικής ορμόνης, σε καταστολή των επιδράσεων του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης I (IGF-I), επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή, καθώς και άλλων αυξητικών παραγόντων στα όργανα στόχους. Επιπλέον των άμεσων επιπτώσεων των γλυκοκορτικοειδών, η CRH επάγει την έκκριση της σωματοστατίνης και συνεπώς

καταστέλλει την έκκριση αυξητικής ορμόνης. Τέλος, άλλες επιδράσεις της υπερδραστηριότητας του συστήματος του στρες περιλαμβάνουν την καθυστέρηση στην ανάπτυξη και εφηβεία καθώς και εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου όπως κεντρομελική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, οστεοπόρωση και καρδιαγγειακή νόσο(32).

### **Λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος**

Η λειτουργία του θυρεοειδούς καταστέλλεται κατά τη διάρκεια στρες. Η ενεργοποίηση του HPA άξονα συσχετίζεται τόσο με ελάττωση της παραγωγής της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), όσο και της αναστολής της περιφερικής μετατροπής της σχετικά αδρανούς θυροξίνης, στη βιολογικά ενεργή τριιωδοθυρονίνη. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα σωματοστατίνης που επάγονται από την CRH και τα γλυκοκορτικοειδή. Η σωματοστατίνη, καταστέλλει τόσο την TRH όσο και την TSH, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου 5-deiodinase, το οποίο μετατρέπει τη θυροξίνη σε τριιωδοθυρονίνη. Κατά τη διάρκεια στρες φλεγμονώδους αιτιολογίας, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF- $\alpha$ , η IL-1 και η IL-6, επίσης ενεργοποιούν την έκκριση της CRH και αναστέλλουν τη δράση του 5-deiodinase(27,32).

### **Αναπαραγωγή**

Η λειτουργίες που σχετίζονται με την αναπαραγωγή αναστέλλονται υπό την επίδραση του άξονα HPA. Η CRH καταστέλλει την έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) άμεσα και έμμεσα, διεγείροντας νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα που εκκρίνουν προπιομελανοκορτίνη (νευρώνες POMC). Τα γλυκοκορτικοειδή επίσης ασκούν ανασταλτική επίδραση στους GnRH νευρώνες, στην υπόφυση και τις γονάδες, αυξάνοντας την ανοχή στα γοναδικά στεροειδή στα όργανα στόχους(32,39,40). Ακόμη, κατά τη διάρκεια στρες φλεγμονώδους αιτιολογίας, η αυξημένη συγκέντρωση κυκλοφορούντων κυτταροκινών, οδηγεί στην επιπλέον καταστολή της αναπαραγωγικής λειτουργίας, επιδρώντας τόσο στην έκκριση της GnRH κατά ώσεις από τον υποθάλαμο, όσο και στην στεροειδογένεση από τους όρχεις και τις ωθήκες(32,41).

---

### **Καρδιαγγειακό Σύστημα**

Υποδοχείς της οικογένειας των πεπτιδίων του στρες (κυρίως ο CRHR2), έχουν ανευρεθεί στα αρτηριόλια και στις τέσσερις καρδιακές κοιλότητες, με την ουροκορτίνη μάλλον, παρά τη CRH, να παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στις επιδράσεις στο καρδιαγγειακό(42,43). Παρά ταύτα, η ενδοφλέβια χορήγηση CRH μιμείται επιδράσεις που συμβαίνουν σε καταστάσεις στρες, όπως η αύξηση τη αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, καθώς και η αύξηση των επιπέδων επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης(44,45). Στον άνθρωπο, τόσο η UCN2 όσο και η UCN3, προκαλούν in vitro ισχυρές και με διάρκεια άμεσες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο των αρτηριολίων. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων τους, οι UCNs φαίνεται ότι ενέχουν καρδιοπροστατευτική δράση η οποία βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία, ειδικά σε περιπτώσεις όπου υπάρχει διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας. Η συστηματική ή in vitro χορήγηση UCN1 έχει παρατεταμένη θετική ινότροπο δράση στη καρδιακή λειτουργία, αυξάνοντας την καρδιακή συσταλτικότητα, τον καρδιακό ρυθμό και την αορτική ροή αίματος, ανεξαρτήτως των περιφερειακών αντιστάσεων. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι τα ανθρώπινα φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν UCN1, σε απάντηση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων – α και η ιντερφερόνη γ. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση, ότι η απόκριση αυτή αντιτίθεται στις βλαβερές επιδράσεις του οξειδωτικού στρες(43). Συνεχώς αυξανόμενος βιβλιογραφικός όγκος όμως, υποδεικνύει ότι η έκθεση σε χρόνιους και καθημερινούς στρεσογόνους παράγοντες, μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων(46,47).

### **Ανοσοποιητικό Σύστημα**

Η ενεργοποίηση του άξονα HPA υπό την επίδραση στρεσογόνων παραγόντων, οδηγεί στη καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος σε πολλαπλά επίπεδα, μέσω της δράσης του τελικού του προϊόντος, των γλυκοκορτικοειδών(32,48,49). Σε κυτταρικό επίπεδο, οι ανοσοκατασταλτικές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών περιλαμβάνουν μεταβολές στη λειτουργία και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων, την αυξομείωση της παραγωγής κυτταροκινών και μεσολαβητών της φλεγμονής (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και παράγοντας νέκρωσης όγκων-α TNF-α), καθώς και άμβλυση της δράσης τους στους

---

ιστούς στόχους. Οι δράσεις αυτές επισυμβαίνουν τόσο κατά τη διάρκεια αντίδρασης σε στρες φλεγμονώδους αιτιολογίας, όσο και κατά τη βασική κατάσταση ηρεμίας(35). Τα γλυκοκορτικοειδή και οι κατεχολαμίνες, επιδρώντας από κοινού στα μονοκύτταρα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, επιφέρουν μια συστηματική στροφή στην ανοσιακή απάντηση. Έτσι, παρατηρείται καταστολή της κυτταρικής ανοσίας και της λειτουργίας των T1 βοηθητικών κυττάρων (T-helper-1) και των σχετιζόμενων κυτταροκινών (ιντερφερόνη- $\gamma$ , IL-12) και ταυτόχρονη διέγερση των T2 βοηθητικών κυττάρων (T-helper-2) και ενίσχυση της χυμικής ανοσίας και κυτταροκινών όπως η IL-4, η IL-5, η IL-6 και η IL-10(25,27,38). Οι παραπάνω δύο τύποι κυττάρων μπορούν να δρουν ανασταλτικά μεταξύ τους: η ιντερλευκίνη 4 και η ιντερλευκίνη 10 που εκλύεται από τα T1-βοηθητικά κύτταρα, παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που καταστέλλουν τη λειτουργία των T1-βοηθητικών κυττάρων και διεγείρουν τα T2-βοηθητικά καθώς και την ανοσιακή απόκριση μέσω χυμικής ανοσίας. Επίσης, η παραγόμενη από τα T1 βοηθητικά κύτταρα ιντερφερόνη  $\gamma$ , καταστέλλεται από τη δράση των T2-βοηθητικών κυττάρων: Η IL-10, οδηγεί σε καταστολή της IL-12 από τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα και τα B κύτταρα. Η IL-12, αποτελεί μια από τις κυτταροκίνες κλειδί της κυτταρικής ανοσίας, που παράγεται κατά την πρώιμη φάση της φυσικής ανοσιακής απόκρισης και προάγει τη διαφοροποίηση των CD4 βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων σε T βοηθητικά κύτταρα που παράγουν ιντερφερόνη  $\gamma$ . Η νορεπινεφρίνη, η επινεφρίνη, η ισταμίνη, καθώς και τα γλυκοκορτικοειδή, καταστέλλουν τη παραγωγή IL-12 από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, χωρίς να επηρεάζουν τη παραγωγή της IL-10. Τελικώς, οι ευνοϊκές αυτές συνθήκες υπέρ των T2 βοηθητικών κυττάρων, βλάπτουν την κυτταρική ανοσιακή απόκριση εναντίων διαφόρων λοιμώξεων αλλά και ορισμένων όγκων, η οποία μεσολαβείται κυρίως από T1 βοηθητικά κύτταρα(38). Πράγματι, άτομα υπό χρόνια στρες, εμφανίζουν ευαισθησία σε επίμονη λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis* και ιούς του κοινού κρυολογήματος. Επίσης, αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης ατοπικών αντιδράσεων, αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η νόσος του Graves, καρδιαγγειακών παθήσεων, οστεοπόρωσης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς και ορισμένων τύπων καρκίνου, όπως η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία(27,50).

---

Αντίστροφα, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες διεγείρουν το σύστημα απόκρισης στο στρες, τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά. Το αποτέλεσμα αυτής της διέγερσης είναι η αύξηση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών, τα οποία με τη σειρά τους καταστέλλουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Η σχέση αυτή μεταξύ των δύο συστημάτων αποτελεί ένα πολύ σημαντικό σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης που προστατεύει τον οργανισμό από υπέρμετρη φλεγμονώδη απάντηση(25).

### **Λειτουργία του Γαστρεντερικού**

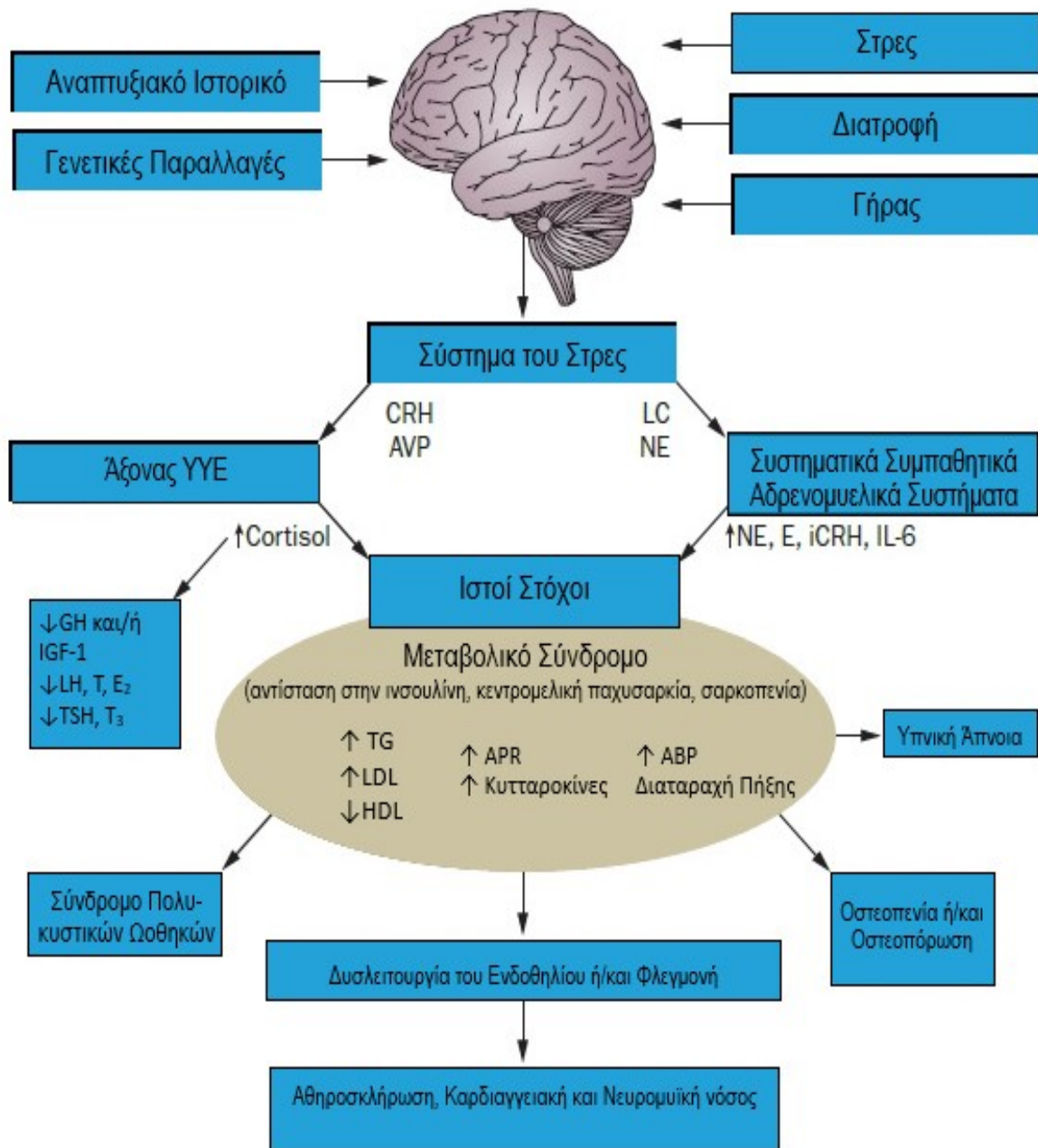
Η γαστρική κένωση και η έκκριση γαστρικού οξέος αναστέλλονται υπό την επίδραση του στρες, ενώ διεγείρεται η κινητικότητα του παχέος εντέρου(51). Οι δράσεις αυτές επιτελούνται μέσω της αναστολής του πνευμονογαστρικού νεύρου και της διέγερσης του ιερού παρασυμπαθητικού συστήματος, που ρυθμίζεται από το σύστημα LC/NE, αντίστοιχα(25,32).

### **Μεταβολισμός**

Επιπλέον των άμεσων καταβολικών τους επιδράσεων, τα γλυκοκορτικοειδή επίσης ανταγωνίζονται τη δράση της αυξητικής ορμόνης (GH) και των στεροειδών του φύλλου, στον καταβολισμό του λιπώδους ιστού και τον αναβολισμό οστών και μυών. Έτσι, η χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος του στρες έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του σπλαχνικού λίπους, μείωση της οστικής και μυϊκής μάζας και καταστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Ο φαινότυπος αυτός, προσομοιάζει με εκείνον ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο Cushing, μεταβολικό σύνδρομο ή καταθλιπτική συνδρομή(32)[**Εικόνα 7**].

---





*Εικόνα 7: Το χρόνια στρες μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση του σπλαχνικού λίπους, στη μείωση της οστικής και μυϊκής μάζας και στη καταστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, έναν φαινόμενο παρόμοιο με τον φαινόμενο του μεταβολικού συνδρόμου(25)*



## Μεσολαβητές του συστήματος αντίδρασης στο στρες

Το στρες, σηματοδοτεί μια εν δυνάμει ή πραγματική απειλή, η οποία απαιτεί τόσο άμεσες αλλαγές συμπεριφοράς, όσο και τροποποιήσεις μελλοντικών συμπεριφορών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ρύθμισης της νευρωνικής λειτουργίας, σε διάφορα επίπεδα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που ρυθμίζουν τις διαδικασίες της λήψης αποφάσεων, της μάθησης και της μνήμης, καθώς επίσης και τις ορμονικές, αυτόνομες και συναισθηματικές αντιδράσεις. Έτσι, οι διάφοροι τύποι στρεσογόνων παραγόντων, απαιτούν διαφορετικές απαντήσεις από πλευράς του ανθρώπινου οργανισμού. Ο τύπος του στρεσογόνου παράγοντα, επηρεάζει το ρεπερτόριο των νευρωνικών πληθυσμών που αντιλαμβάνονται μια πιθανή απειλή, όπως επίσης τους νευρώνες και τους διάφορους μεσολαβητές του στρες οι οποίοι εμπλέκονται στην απάντηση προσαρμογής του οργανισμού(52).

Σημαντικά επιτεύγματα στον χώρο της νευροενδοκρινολογίας, αποκάλυψαν τα τελευταία χρόνια τα μόρια κλειδιά, τα οποία συμμετέχουν στα περίπλοκα μοριακά μονοπάτια υπεύθυνα για τη λειτουργία και τη ρύθμιση της απόκρισης του ανθρώπινου οργανισμού στο στρες: Η CRH, η ουροκορτίνη (UCN), η αργινίνη βαζοπρεσσίνη (AVP) και η Νορεπινεφρίνη (NE), αποτελούν τους κύριους νευροδιαβιβαστές στο ΚΝΣ, ενώ η επινεφρίνη, τα γλυκοκορτικοειδή και η νορεπινεφρίνη (NE), θεωρούνται οι τελικοί περιφερικοί δραστικοί μεσολαβητές του συστήματος του στρες. Τα παραπάνω μόρια, αναφέρονται κοινώς με τον όρο μεσολαβητές του συστήματος αντίδρασης στο στρες και μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις διακριτές κατηγορίες: τις μονοαμίνες, τα νευροπεπτίδια και τα στεροειδή(53).

### Μονοαμίνες

Σε αυτή τη κατηγορία ανήκουν η Νοραδρεναλίνη, η Αδρεναλίνη, η Ντοπαμίνη και η Σεροτονίνη, οι οποίες – όσον αφορά το ΚΝΣ- εκκρίνονται από ορισμένους νευρωνικούς υποπληθυσμούς του ιππόκαμπου, της αμυγδαλής, του προμετωπιαίου φλοιού και του επικλινούς πυρήνα, αμέσως μετά από ένα στρεσογόνο γεγονός. Οι συνέπειες αυτής της απελευθέρωσης - εκτός από τη θέση στην οποία επιτελείται - εξαρτώνται επίσης από τη συγγένεια καθώς και από την κατανομή των υποτύπων των υποδοχέων των μονοαμινών.

---

Συνεπώς, κάθε ένας από τους παραπάνω μεσολαβητές του στρες, ανευρίσκεται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και επιτελεί άλλοτε άλλες λειτουργίες. Η απελευθέρωση των μονοαμινών επισυμβαίνει μέσα σε λίγα λεπτά μετά την εμφάνιση του στρεσογόνου παράγοντα και η δράση τους είναι σύντομη και μέσω ενεργοποίησης G-πρωτεϊνικών υποδοχέων. Συνεπώς, η αύξηση των επιπέδων τους, μεταφράζεται ταχέως σε μεταβολή της λειτουργίας των νευρώνων που εκφράζουν τους υποδοχείς τους(52).

#### **Αδρεναλίνη και Νοραδρεναλίνη**

Οι ουσίες αυτές, σε συνδυασμό με τη Ντοπαμίνη, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως κυκλοφορούσες νευροορμόνες, εκκρινόμενες από τα χρωμιόφιλα κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων και από νευρώνες του συμπαθητικού συστήματος. Απελευθερώνονται απευθείας στις συνάψεις που βρίσκονται ενσωματωμένες στα σπλαχνικά όργανα, στα αιμοφόρα αγγεία, στους λείους μύες και αδένες και λειτουργούν ως μεσολαβητές της ταχείας απάντησης τύπου «μάχης ή φυγής» του συμπαθητικού συστήματος. Η έκκρισή τους, προκαλεί την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, εκτρέπει την αιματική ροή προς τους σκελετικούς μύες, τον εγκέφαλο και την καρδιά, αυξάνοντας τη συχνότητα και τη συσταλτικότητά της. Ακόμη, αυξάνουν τη γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ, τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, ενώ προκαλούν μυδρίαση στους οφθαλμούς προς βελτίωση της όρασης και μειώνουν την αιματική ροή προς το γαστρεντερικό και τους νεφρούς(54).

Το 80% του ανθρώπινου μυελού των επινεφριδίων αποτελείται από χρωμιόφιλα κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν επινεφρίνη, ενώ το υπόλοιπο 20% νορεπινεφρίνη. Η κυκλοφορούσα νορεπινεφρίνη, προέρχεται μερικώς από το μυελό των επινεφριδίων και μερικώς από τη περίσσεια της νορεπινεφρίνης που εκκρίνεται στις συνάψεις των οργάνων στόχων με μεταγαγγλιονική συμπαθητική νεύρωση, καθώς και στο συμπαθητικό νευρωνικό δίκτυο των αρτηριολίων(54,55). Αντιθέτως, το σύνολο της κυκλοφορούσας επινεφρίνης, προέρχεται αποκλειστικά από τα κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων(55). Τα επίπεδα ηρεμίας της επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης στο αίμα είναι χαμηλά, επαρκούν όμως για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και του συμπαθητικού τόνου ηρεμίας. Υπό συνθήκες στρες, τα επίπεδα αυτά αυξάνονται από 2 έως και 10 φορές, ανάλογα με το στρεσογόνο ερέθισμα. Μάλιστα, ανάλογα με τη φύση του ερεθίσματος που επιδρά στον οργανισμό, τα κύτταρα που παράγουν επινεφρίνη ή νορεπινεφρίνη στον μυελό των

---

επινεφριδίων, μπορούν να διεγείρονται σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό κάθε φορά. Η παρατήρηση αυτή, αποκαλύπτει μια κάποια ειδίκευση στη συνολική αντίδραση του συμπαθητικού συστήματος, εξαρτώμενη από το ερέθισμα που τη προκάλεσε(54).

### **Ντοπαμίνη**

Η ντοπαμίνη ως νευροδιαβιβαστής του ΚΝΣ, παράγεται στη μέλαινα ουσία, τη κοιλιακή καλυπτήρια περιοχή (VTA) και τον υποθάλαμο(56). Μέχρι προσφάτως, η ντοπαμίνη εθεωρείτο ως ένα ενδιάμεσο μόριο κατά την παραγωγή των άλλων δύο κύριων κατεχολαμινών (αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη)(55). Σε κατάσταση ηρεμίας, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ντοπαμίνης στο αίμα, είναι παρόμοια με εκείνα της αδρεναλίνης. Η ντοπαμίνη του πλάσματος, προέρχεται από τρεις πηγές: τους συμπαθητικούς νευρώνες, τον μυελό των επινεφριδίων και από μη νευρωνικά κύτταρα στο ήπαρ, το πάγκρεας, τον αμφιβληστροειδή χιτώνα και τα λευκοκύτταρα (κύτταρα APUD). Αν και η συγκέντρωσή της στο αίμα αυξάνει υπό την επίδραση ορισμένων τύπων στρες, όπως η άσκηση ή μια χειρουργική επέμβαση, δε συμβαίνει το ίδιο και με άλλους στρεσογόνους παράγοντες όπως για παράδειγμα η υπογλυκαιμία. Επίσης, αυτή η αύξηση, φαίνεται να είναι πολύ μικρότερη από την αντίστοιχη της αδρεναλίνης ή της νοραδρεναλίνης και συνεπώς η επίδραση των τελευταίων, επικαλύπτει εκείνη της ντοπαμίνης. Αν και η ντοπαμίνη δε φαίνεται να διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην αντίδραση τύπου «δράσης ή φυγής», ενέχεται στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστέλλοντάς τον και τέλος στον έλεγχο της νατριούρησης, στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρώνων(54).

Στον εγκέφαλο, η ντοπαμίνη λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής σε τέσσερα κύρια μονοπάτια: τη μεσομεταιχμιακή οδό, τη μεσοφλοιώδη, τη μελαινοραβδωτή και τη φυματοχοανική. Η μεσομεταιχμιακή οδός εμπλέκεται στα αισθήματα της ανταμοιβής και την ευχαρίστησης, ενώ η μεσοφλοιώδης στη γνωσιακή λειτουργία και το συναίσθημα. Τα δύο αυτά μονοπάτια έχουν συνδεθεί με τον εθισμό, την κατάθλιψη και τη σχιζοφρένια. Η μελαινοραβδωτή οδός, συμμετέχει στον έλεγχο των λεπτών κινήσεων, καθώς ο εκφυλισμός των προβολών αυτών οδηγεί στη κλινική εικόνα της νόσου του Parkinson. Τέλος, οι νευρώνες της φυματοχοανικής οδού ελέγχουν την έκκριση της προλακτίνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης(57).

---

### **Σεροτονίνη**

Η σεροτονίνη ή 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT), είναι μια βιοαμίνη με πολλές λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα. Σχεδόν όλη η κυκλοφορούσα 5-HT συντίθεται σε ειδικά εντεροενδοκρινικά κύτταρα στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα, τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα. Η παραγόμενη σεροτονίνη, εκτός από τη ρύθμιση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, συμμετέχει στη ρύθμιση της οστικής πυκνότητας, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στην αναγεννητική ικανότητα των ηπατοκυττάρων και στη φλεγμονώδη αντίδραση. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η σεροτονίνη ενέχεται επίσης στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, τη γλυκονεογένεση, καθώς και το μεταβολισμό των λιπιδίων με πιθανές προεκτάσεις σε μεταβολικά νοσήματα όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II(58,59).

Η πλειοψηφία των σεροτονινεργικών νευρώνων στο ΚΝΣ ανευρίσκονται στους πυρήνες της ραφής, στη ραχιαία μοίρα της γέφυρας του εγκεφάλου(59). Αν και τα κυτταρικά τους σώματα είναι συσσωρευμένα σχηματίζοντας ομάδες κυττάρων, οι νευράξονες και οι αποφυάδες τους νευρώνουν σχεδόν κάθε περιοχή του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων δομών του φλοιού και του μεταιχμιακού συστήματος που μετέχουν στην απόκριση στο στρες. Έτσι, ενέχεται στη ρύθμιση του αισθήματος της όρεξης, του κερκάρδιου ρυθμού, της επιθετικότητας, της σεξουαλικής συμπεριφοράς, της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών, καθώς και της διάθεσης. Τέλος, οι σεροτονινεργικοί νευρώνες, λαμβάνουν ερεθίσματα μέσω νευροδιαβιβαστών από άλλες εγκεφαλικές δομές, όπως τον υπομέλανα τόπο, τον υποθάλαμο και τον προμετωπιαίο λοβό(60).

### **Νευροπεπίδια**

Αρκετά νευροπεπίδια απελευθερώνονται από διάφορες νευρωνικές ομάδες σε απάντηση στο στρες, δρώντας σε υποδοχείς τόσο στο ΚΝΣ, όσο και περιφερικά. Η Εκλυτική Ορμόνη της Κορτικοτροπίνης (CRH) και συναφή νευροπεπίδια (Ουροκορτίνη I, II και III - urocortin) καθώς και η Βαζοπρεσίνη (Vasopresin) αποτελούν τα κυριότερα. Άλλα νευροπεπίδια που μετέχουν στην απόκριση του συστήματος του στρες είναι η Ορεξίνη (orexin), η Γκρελίνη (ghrelin) και η Δυνορφίνη (dynorphin), ενώ στις δράσεις του εναντιώνονται υπό συνθήκες η Οξυτοκίνη (oxytocin) και το Νευροπεπίδιο Υ

---

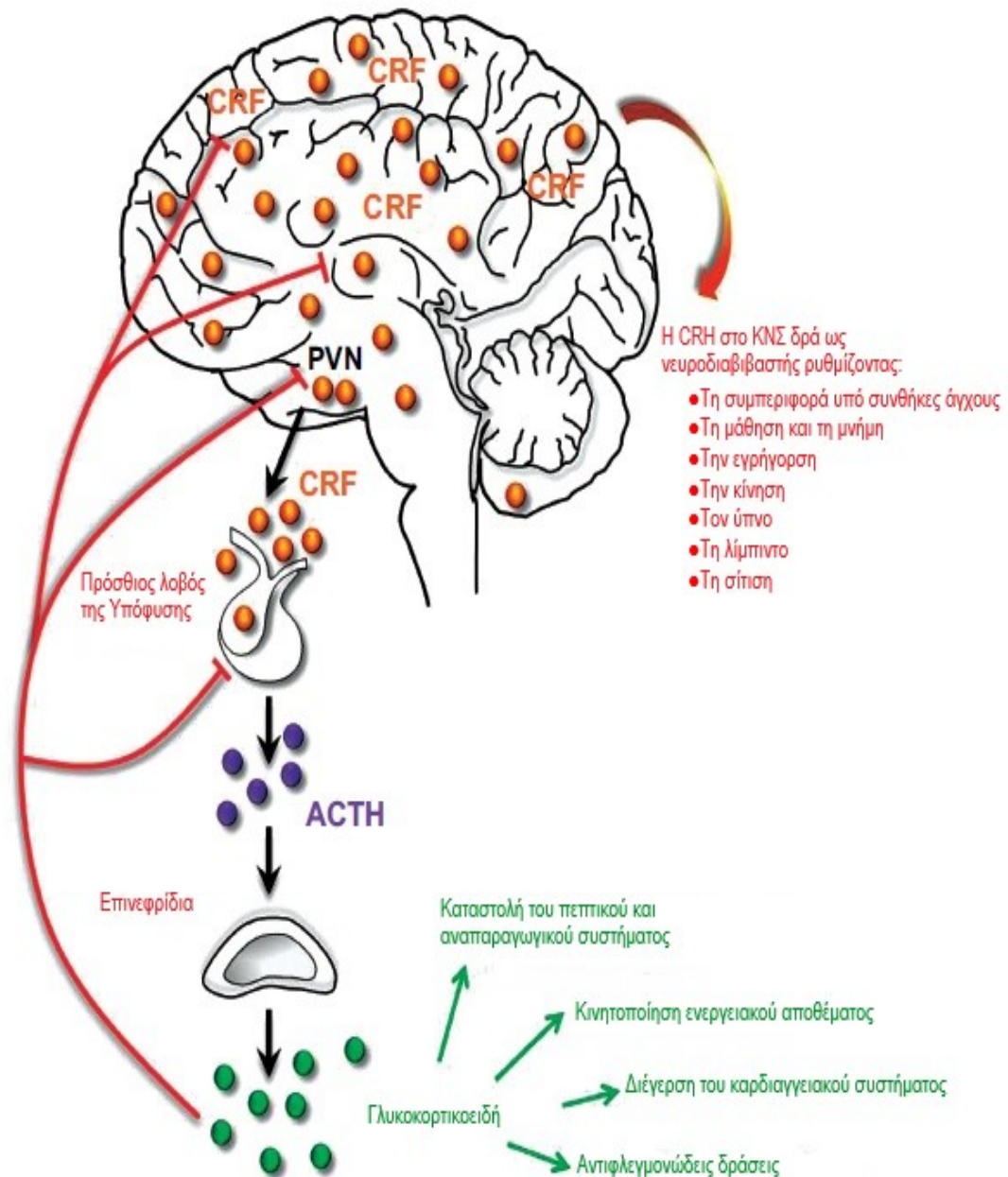
(neuropeptide Y). Άλλα πεπτίδια πιθανόν ενέχονται στη ρύθμιση του άγχους και της δυσφορίας προερχόμενων από στρες, όπως για παράδειγμα η Γαλανίνη (galanin) και η Ουσία P (substance P)(52).

## **Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης ή CRH**

Η CRH (ή CRF), είναι ένα νευροπεπτίδιο αποτελούμενο από 41 αμινοξέα και συντίθεται στον υποθάλαμο του εγκεφάλου κυρίως από τους μικροκυτταρικούς νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου. Το πεπτίδιο αυτό απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον υποθάλαμο αμνού, το 1981, ενώ αποτελεί μια από τις πολύ καλά διατηρημένες πρωτεΐνες μεταξύ των διάφορων ειδών, με ομολογία που φτάνει το 80%(61). Η ευρεία κατανομή της CRH και σχετιζόμενων πεπτιδίων, καθώς και των υποδοχέων τους CRHR1 και CRHR2, στο ανθρώπινο ΚΝΣ, φανερώνει τον πολύ σημαντικό και πολυδιάστατο ρόλο της. Πράγματι, η ενδοεγκεφαλική έγχυση CRH έχει σαν αποτέλεσμα αλλαγές σε ευρύ φάσμα συμπεριφορών: στη κινητική δραστηριότητα, στην εγρήγορση, στην πρόσληψη τροφής, στις αντιδράσεις φόβου, καθώς και στη σεξουαλική συμπεριφορά(61,62). Επιπροσθέτως, η αύξηση της συγκέντρωσης της CRH στον ιππόκαμπο, επάγει τη γνωστική και μαθησιακή λειτουργία μέσω της πρόσδεσης στον CRHR1. Αντιθέτως, η παρατεταμένη αύξηση της συγκέντρωσης της CRH στον ιππόκαμπο ή η εξωγενής έγχυσή της στο πλευρικό ενδιάμεσο διάφραγμα, επιδεινώνει τις γνωστικές επιδόσεις, κυρίως μέσω πρόσδεσης στον υποδοχέα CRHR2(53,61).

Κύριος, αλλά όχι και μοναδικός ρόλος της CRH, είναι ο συντονισμός των νευροενδοκρινικών και φυσικών αντιδράσεων – αυτόνομων και συμπεριφοριστικών - του ανθρώπινου οργανισμού στο στρες, μέσω του άξονα ΥΥΕ (HPA axis)(53)[**Εικόνα 8**]. Έτσι, μετά τη σύνθεσή της, η CRH εκκρίνεται στο υποθαλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα, μέσω του οποίου καταλήγει στα κορτικοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης και ενέχεται στη ρύθμιση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (άξονας ΥΥΕ), διεγείροντας την έκκριση της υποφυσιακής φλοιεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και συνεπώς την έκκριση της κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων (63,64).

---



Εικόνα 8: Η ρύθμιση των νευροενδοκρινικών και συμπεριφοριστικών αποκρίσεων στο στρες από τη CRH(53)

Αυτή ακριβώς η έκκριση της ACTH καθώς και άλλων πεπτιδίων παραγώγων της προ-οπιο-μελανοκορτίνης (POMC), επιτελείται μέσω της πρόσδεσης της CRH στον υποδοχέα της CRH τύπου 1 (CRHR1). Η ACTH με τη σειρά της, ενεργοποιεί τη σύνθεση και την απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών και κυρίως της κορτιζόλης, από τον φλοιό των επινεφριδίων. Ο άξονας ΥΓΕ, χαλιναγωγείται και τελικά επανέρχεται στη πρότερή του κατάσταση, μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης που ασκούν τα γλυκοκορτικοειδή σε διάφορα επίπεδα, συνδεδεμένα με τους υποδοχείς αλατο- και

γλυκοκορτικοειδών, αναστέλλοντας την έκκριση της CRH και τελικώς της ACTH(53). Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει υπερδραστηριότητα του συστήματος CRH-CRHR1 ή/και αυξημένες συγκεντρώσεις της CRH στο ΚΝΣ ατόμων που πάσχουν από ψυχιατρικές ασθένειες σχετιζόμενες με το στρες, όπως είναι η μείζονα καταθλιπτική συνδρομή ή το μετατραυματικό σύνδρομο στρες. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις, η συγκέντρωση της CRH επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά από επιτυχημένη αντικαταθλιπτική αγωγή(53,61,65).

Εκτός από το ΚΝΣ, ο CRH έχει ανευρεθεί και σε πλήθος ιστών στη περιφέρεια ρυθμίζοντας τη λειτουργία του καρδιαγγειακού, του γαστρεντερικού, του αναπαραγωγικού συστήματος, καθώς και της συμπεριφοράς και του συστήματος ανοσιακής απόκρισης: Στο **μυελό των επινεφριδίων**, η CRH και τα συγγενή της πεπτίδια, ρυθμίζουν τη σύνθεση και την έκκριση των κατεχολαμινών. Η CRH, είναι επίσης παρούσα στο **αδενικό επιθήλιο του ανθρώπινου ενδομητρίου**, όχι όμως και στα κύτταρα του στρώματος. Μόνο τα κύτταρα του στρώματος που έχουν υποστεί φθαρτοποίηση είναι ικανά να εκφράζουν το γονίδιο της CRH(61,66). Είναι γνωστό ότι η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου αποτελεί ένα είδος άσηπτης φλεγμονής. Η CRH παρακινεί αυτή τη μετατροπή του στρώματος σε φθαρτό και καταλύει τη δράση της προγεστερόνης για τον ίδιο σκοπό. Επιπλέον, τα προγεσταγόνα, διεγείρουν την έκκριση της CRH στο ενδομήτριο(67). Εκτός από το ενδομήτριο, στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα CRH έχει ανευρεθεί στις ωοθήκες, το μυομήτριο και τον πλακούντα(68).

Επίσης, CRH προερχόμενη από τη βλαστοκύστη καθώς και από το ενδομήτριο, συμμετέχουν στη ρύθμιση της τοπικής φλεγμονής που απαιτείται για την **εμφύτευση της ανθρώπινης βλαστοκύστης**, καθιστώντας το ενδομήτριο δεκτικό στην εμφύτευση και προάγοντας την απαιτούμενη τοπική ανοσοανοχή(66). Συγκεκριμένα, η CRH προάγει την έκφραση της προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης FasL στα τροφοβλαστικά κύτταρα και στα κύτταρα του φθαρτού. Επάγεται έτσι η ικανότητά τους να προκαλούν απόπτωση στα γειτονικά μητρικά T λεμφοκύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί από τη παρουσία του εμβρύου και εκφράζουν πολλά αντίγραφα της μεμβρανικής πρωτεΐνης Fas(61,69).

---



Η CRH είναι επίσης αναπόσπαστο στοιχείο της φλεγμονώδους αντίδρασης και συνεπώς είναι παρούσα σε όλα τα **σημεία φλεγμονής**, εξασθενίζοντας την, επιδρώντας στα μονοκύτταρα/μακροφάγα και στα μαστοκύτταρα(61).

Τα **κύτταρα** του ανθρώπινου **δέρματος** εκφράζουν επίσης CRH, UCN καθώς και τους υποδοχείς τους CRHR1 και CRHR2. Ανοσοενεργός CRH έχει εντοπιστεί σε ινοβλάστες, μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα σε δερματικούς ιστούς που φλεγμαίνουν(70) προκαλώντας αγγειοδιαστολή, πιθανά μέσω αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων(61,71,72).

Γενικά, η δράση των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH και των υποδοχέων τους στην περιφέρεια, έχουν έναν όχι και τόσο ξεκάθαρο ρόλο, με ορισμένες μελέτες να συμπεραίνουν προ-φλεγμονώδεις δράσεις, ενώ άλλες αντι-φλεγμονώδεις. Πιθανά αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα να οφείλονται στους διαφορετικούς τύπους υποδοχέων όπου προσδέονται αυτά τα πεπτίδια, στον τύπο του ιστού ή του κυττάρου που επιδρούν ή ακόμη και στις διαφορές στις συγκεντρώσεις τους(73). Πάντως, η CRH και τα συναφή της πεπτίδια φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη αντίδραση στη περιφέρεια, ρυθμίζοντας διάφορους παράγοντες μέσω υποδοχέων CRH, όπως τα μόρια της οικογένειας της ιντερλευκίνης (IL), τον παράγοντα νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), τον αγγειακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), την κυκλοξυγενάση-2 (COX-2), τα μόρια προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων 1 (VCAM-1), καθώς και τα μόρια διακυττάριας προσκόλλησης 1 (ICAM-1)(73).

### **Ουροκορτίνη 1, 2 και 3 ή UCNs 1, 2 & 3**

Η ουροκορτίνη (UCN), μεταγενέστερα γνωστή ως ουροκορτίνη 1 (UCN1), είναι ένα πεπτίδιο 40 αμινοξέων με στενή δομική (45% ομολογία) και βιολογική σχέση με τη CRH. Απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον *Vaughan* και συνεργάτες το 1995, από τον μεσεγκέφαλο αρουραίου(74). Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, η παρουσία της είναι πιο έκδηλη στον πυρήνα Edinger-Westphal και στη πλευρική ανώτερη ελαία (LSO). Επίσης, mRNA της UCN1, έχει ανευρεθεί στη παρεγκεφαλίδα, στον ιππόκαμπο, στο νεοφλοιό, στα βασικά γάγγλια, στο οσφρητικό σύστημα, στην αμυγδαλή, στον υπεροπτικό και

---



παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, καθώς και στο πυρήνα της ραφής, στη περιυδραγωγό φαιά ουσία, στη μέλαινα ουσία και στη κοιλιακή καλυπτήρια περιοχή. Στη περιφέρεια, έκφραση της UCN1 έχει ανευρεθεί στη καρδιά, στα επινεφρίδια, στους σκελετικούς μύες, στον πλακούντα, στο δέρμα, στο λιπώδη ιστό, στη γαστρεντερική οδό και το ανοσοποιητικό σύστημα(43,75).

Η εντατική έρευνα που ακολούθησε την ανακάλυψη της UCN1, οδήγησε τελικά στην απομόνωση άλλων δύο παρόμοιων πεπτιδίων, την ουροκορτίνη 2 ή πεπτίδιο σχετιζόμενο με τη στρεσκοπίνη (UCN2) και την ουροκορτίνη 3 ή στρεσκοπίνη (UCN3). Η αλληλουχία αμινοξέων της UCN2, εμφανίζει ομολογία κατά 34% και 43% με τη CRH και την UCN1 αντίστοιχα, ενώ η UCN3 παρουσιάζει μικρότερη ομολογία με τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας της CRH (18-32%)(75). Η UCN2 έχει ανευρεθεί στον παρακοιλιακό, στον υπεροπτικό και στον τοξοειδή πυρήνα, στον υπομέλανα τόπο, το τρίδυμο νεύρο, στις μήνιγγες και στον κινητικό πυρήνα του προσωπικό και υπογλώσσου νεύρου(76). Στη περιφέρεια, η UCN2 ανευρίσκεται κυρίως στην καρδιά, στους πνεύμονες, στους μύες, στο στόμαχο, στα επινεφρίδια, στα κύτταρα του περιφερικού αίματος, στο δέρμα, στον πλακούντα και στις εμβρυικές μεμβράνες(43). Αντιθέτως, η UCN3 εκφράζεται στη μέση προοπτική περιοχή, στη περιψαλιδική περιοχή, στον επικλινή πυρήνα της τελικής ταινίας, στον άνω πυρήνα της ελαίας, στον παραβραγχιακό πυρήνα και στη μέση αμυγδαλή(76). Εκτός ΚΝΣ, η UCN3 έχει συντίθεται ενδογενώς στα λευκά αιμοσφαίρια του περιφερικού αίματος, στους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς, στους νεφρούς, τα επινεφρίδια, τη γαστρεντερική οδό και τον πλακούντα, σε συγκεντρώσεις όμως αισθητά μικρότερες από εκείνες της UCN2(43,77).

Η UCN1 παρουσιάζει υψηλή συγγένεια πρόσδεσης τόσο με τους υποδοχείς CRHR1 και CRHR2, όσο και με τη δεσμευτική πρωτεΐνη της CRH (CRH-BP). Μάλιστα, η ικανότητα πρόσδεσής της στον υποδοχέα CRHR1, είναι 3 φορές μεγαλύτερη εκείνης της CRH. Τέλος, η UCN1 προσδέεται στον CRHR2 με συγγένεια 40 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της CRH(74). Αντιθέτως, η UCN2 και UCN3, συνδέονται εκλεκτικά με τον υποδοχέα CRHR2 και εμφανίζουν μικρή ή και καθόλου συγγένεια πρόσδεσης με τη CRH-BP(43,44,61,75). Η UCN1 και οι βιολογικές της δράσεις, είναι καλύτερα μελετημένες σε σχέση τις UCN2 και

---

UCN3, οι βιολογικές δράσεις των οποίων μένει να αποσαφηνιστούν. Στο εξής, όταν θα αναφέρεται η ουροκορτίνη, χωρίς να προσδιορίζεται περαιτέρω, θα εννοούμε την UCN1.

### **Βιολογική λειτουργία στο ΚΝΣ**

Λόγω της δομικής ομοιότητας και της καταγωγής της CRH και της UCN από ένα κοινό αρχέγονο γονίδιο, αρχικά διατυπώθηκε η υπόθεση ότι επιτελούν παρόμοιους ρόλους στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες. Πράγματι, μελέτες σε τρωκτικά, έδειξαν ότι η ουροκορτίνη 1 προκαλεί την εμφάνιση στρεσογόνου συμπεριφοράς, μετά από ενδοεγκεφαλική της χορήγηση στην περιοχή της αμυγδαλής, μέσω πρόσδεσής της στους CRHR1 υποδοχείς. Δεδομένου όμως ότι η κατανομή της UCN1 συμπίπτει σε μεγάλο βαθμό με την κατανομή των υποδοχέων CRHR2, τίθεται το ερώτημα αν η ενδοεγκεφαλική χορήγηση UCN σε περιοχές που βρίθουν υποδοχέων CRHR1, οδηγεί σε αποκρίσεις συμβατές με τη φυσιολογία(43,78). Επιπροσθέτως, η εξωγενής περιφερική χορήγηση UCN2 ή UCN3, αδυνατεί να επάγει την αύξηση της έκκρισης κορτικοστερόνης(43). Παρόλα αυτά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις της συμμετοχής της UCN στο σύστημα απόκρισης στο στρες: Για παράδειγμα, μετά από στρες περιορισμού, τα επίπεδα του mRNA της UCN αυξάνονται στο τριπλάσιο στον πυρήνα Edinger-Westphal των τρωκτικών. Η παραπάνω απόκριση μπορεί να ανασταλεί με τη χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών. Επίσης, τα ποντίκια που στερούνται του γονιδίου της UCN, εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα ορμονών του άξονα ΥΥΕ, τόσο υπό στρες όσο και στην ηρεμία. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν σε μια παρακρινή ή αυτοκρινή δράση ενδογενούς UCN από τον πυρήνα Edinger-Westphal, στη ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, υπό την επίδραση συνθηκών στρες(43,78,79).

Αντιθέτως, σειρά πειραματικών μοντέλων, έχουν δείξει αγχολυτικές δράσεις της ουροκορτίνης σε ποντίκια knockout για την ουροκορτίνη και τον υποδοχέα CRHR2. Έτσι, τρωκτικά τα οποία στερούνται ουροκορτίνης, εμφανίζουν αύξηση της στρεσογόνου συμπεριφοράς, ενώ εκείνα τα οποία στερούνται του υποδοχέα CRHR2, εμφανίζουν υπερευαισθησία στο στρες και συμπεριφορά που υποδεικνύει έντονο στρες. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ ενός αγχολυτικού ρόλου της ουροκορτίνης στον εγκέφαλο των τρωκτικών(78). Τα ανωτέρω αντικρουόμενα αποτελέσματα των ερευνών μπορεί να

---

οφείλονται στη μη ειδική ενεργοποίηση διαφόρων συστημάτων υποδοχέων από τη συστηματικά χορηγούμενη ουροκορτίνη(43).

Πάντως, εξαιτίας της ειδικότητας σύνδεσης της UCN2 και 3 με του υποδοχείς CRHR2, τα δύο αυτά πεπτίδια έχουν την ικανότητα καταστολής της ανησυχίας και της διέγερσης. Ειδικότερα, η UCN2 εμφανίζει ήπιες επιδράσεις καταστολής της κίνησης και καθυστερημένες χρονικά αγχολυτικές επιδράσεις. Αντιθέτως, η UCN3 οδηγεί σε οξείες κατασταλτικές κινητικές επιδράσεις, ενώ τα επίπεδά της ελαττώνονται σε στρεσογόνες καταστάσεις, υποδηλώνοντας αγχολυτική δράση(45).

Η UCN, φαίνεται επίσης να έχει νευροπροστατευτική επίδραση στον εγκέφαλο. Σε καλλιέργειες νευρώνων ιππόκαμπου αρουραίου, πικομοριακές ποσότητες UCN προστατεύουν τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες και τη κυτταρική απόπτωση επαγόμενη από το PI3K και το β-αμυλοειδές(78).

Ασκώντας τη δράση τους στο ΚΝΣ, τόσο η CRH, όσο και η UCN δρουν καταστέλλοντας το αίσθημα της πείνας. Η δράση αυτή επιτελείται ποικιλοτρόπως: Μελέτες σε τρωκτικά, έχουν δείξει ότι η χρόνια έγχυση UCN ή CRH στο ΚΝΣ, οδηγεί σε απώλεια βάρους, αυξάνοντας την ενεργειακή κατανάλωση και τη κατανάλωση οξυγόνου σε όλους τους ιστούς του οργανισμού(43,80). Ακόμη, η περιφερική χορήγηση UCN σε τρωκτικά, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση πρόσληψης τροφής, πιθανών και μερικώς λόγω καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης. Οι παραπάνω δράσεις δεν έχει αποσαφηνιστεί μέσω ποιου υποδοχέα της CRH μεσολαβούνται(43).

### **Βιολογική λειτουργία στην περιφέρεια**

Αναπαραγωγικό σύστημα: Πληθώρα ερευνητικών εργασιών, έχουν αποδείξει τη παρουσία UCN σε περιφερικούς ιστούς του αναπαραγωγικού συστήματος, καταδεικνύοντας έτσι τη σπουδαιότητα του πιθανού ρόλου που επιτελεί αυτό το πεπτίδιο κατά την ωοθηκική στεροειδογένεση, τη διατήρηση της πλακουντιακής λειτουργίας και τον τοκετό.

Πράγματι, τεχνικές ανοσοϊστοχημείας έχουν απεικονίσει τη παρουσία UCN στα λεία μυϊκά κύτταρα του μυομητρίου, στα στρωματικά κύτταρα του φθαρτού, στη συγκυτιοτροφοβλάστη και στα επιθηλιακά κύτταρα του αμνίου. Η παρουσία του πεπτιδίου στα κύτταρα του φθαρτού είναι πιο έκδηλη, υποδηλώνοντας ότι ο φθαρτός

---

αποτελεί μια σημαντική θέση παραγωγής ουροκορτίνης κατά τη διάρκεια της κύησης(42,81). Η δράση της πιθανά να επιτελείται μέσω παρακρινών μηχανισμών ρυθμίζοντας τη πλακουντιακή ορμονογένεση και τις λειτουργίες του μυομητρίου κατά τη κύηση: In vitro μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπινης τροφοβλάστης έχουν δείξει ότι η προσθήκη UCN (όπως και CRH), επάγει την έκκριση ACTH από τα κύτταρα της τροφοβλάστης, ενώ σε ιστό ανθρώπινου πλακούντα διεγείρει την έκκριση προσταγλανδίνης E2 (PGE2), καθώς και ακτιβίνης A (activin A)(81). Ακόμα, η UCN1 φαίνεται ότι έχει αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις στα πλακουντιακά αγγεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι εγκυμονούσες, με ελαττωμένη ροή αίματος στα μητριαία αγγεία, εμφανίζουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούσας UCN1, σε αναλογία μάλιστα με το βαθμό των αυξημένων αγγειακών αντιστάσεων(43). Στο μυομήτριο, τόσο η εκφραζόμενη UCN1, όσο και η UCN2 (in vitro μελέτες), φαίνεται να προάγουν τη μυομητρική δραστηριότητα σε αντίθεση με τη CRH η οποία ασκεί προστατευτικό ρόλο στη κύηση, μέσω της «πρόληψης» εμφάνισης συσπάσεων(81).

Επίσης, εκτός κύησης, η UCN1 έχει εντοπιστεί στο ενδομητρικό επιθήλιο, σε κύτταρα του στρώματος, στο μυομήτριο και στα λεία μυϊκά κύτταρα, σε όλες τις φάσεις του καταμήνιου κύκλου, χωρίς σημαντικές διαφορές στην έκφραση(42,81). Τέλος, έντονη ανοσοδραστικότητά της, έχει εντοπιστεί στα κύτταρα της θήκης ανθρώπινου ωοθηκικού ιστού κατά την όψιμη ωχρινική φάση. Ομοίως και οι υποδοχείς CRHR1 και CRHR2 εκφράζονται εντονότερα κατά την υποστροφή του ωχρού σωματίου, σε σύγκριση με τη μέση ωχρινική φάση και υπό τη παρουσία ωχρού σωματίου της κύησης. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ της τοπικής έκφρασης UCN από ωχρινικά κύτταρα που παράγουν στεροειδή και επιδρούν με αυτοκρινή ή/και παρακρινή τρόπο στην ωοθηκική στεροειδογένεση, ιδίως κατά την υποστροφή της ωχρινικής φάσης του κύκλου(42,81).

*Ανοσοποιητικό και Πεπτικό σύστημα:* Ένας από τους σημαντικότερους ρόλους της UCN στη περιφέρεια είναι και η συμμετοχή της στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης και κυρίως της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η παραπάνω θέση, ενισχύεται από το γεγονός ότι η UCN εκφράζεται στη περιφέρεια σε ένα ευρύ φάσμα των κυττάρων και των ιστών που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού, όπως έχει ήδη

---

αναφερθεί. Έτσι, μελέτες αναφέρουν έκφραση UCN από αρθρικούς ιστούς ατόμων που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα με γραμμική μάλιστα σχέση συγκρινόμενη με την ένταση της τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης(42,43). Ο ρόλος όμως της ουροκορτίνης στη φλεγμονώδη αντίδραση δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε άλλες μελέτες, η εξωγενής χορήγηση UCN, μετριάζει την υπάρχουσα φλεγμονώδη αντίδραση σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας, οιδήματος προκαλούμενο από έγκαιμα καθώς και νόσου του Crohn, επιδράσεις οι οποίες μάλλον ασκούνται από την UCN εμμέσως, παρά αμέσως(43,45). Τέλος, δερματικά φλεγμονώδη νοσήματα που σχετίζονται με το στρες, όπως η ατοπική δερματίτιδα, η ψωρίαση, η γυροειδής αλωπεκία και ο χρόνιος κνησμός, περιλαμβάνουν είτε έξαρση είτε κατακρήμνιση λόγω στρες, της ενεργοποίησης και της δράσης των δερματικών μαστοκυττάρων (και πιθανά και άλλων κυττάρων που εδρεύουν στο δέρμα), μέσω τοπικής ενεργοποίησης υποδοχέων της CRH από CRH ή/και UCN1(43).

Η CRF και η UCN επηρεάζουν το αίσθημα της όρεξης τόσο κεντρικά, όσο και περιφερικά. Υποδοχείς της CRH καθώς και UCN1 εκφράζεται στο γαστρικό βλεννογόνο και το βλεννογόνο του παχέος εντέρου(45). Η κεντρική έγχυση τόσο CRH όσο και UCN1, προάγει τη μείωση της κινητικότητας του άντρου του στομάχου, αναστέλλει τις μεγάλοι εύρους γαστρικές συσπάσεις και αλλάζει τη δωδεκαδακτυλική δραστηριότητα από κινητικά πρότυπα νηστείας σε πρότυπα κορεσμού, μέσω απαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού. Η κεντρική έγχυση UCN2, έχει παρόμοια αποτελέσματα, μέσω όμως πρόσδεσης στον CRHR2 και ενεργοποίησης κεντρικών αδρενεργικών  $\alpha 1$  υποδοχέων που δε σχετίζονται με το πνευμονογαστρικό(43). Ομοίως, η ενεργοποίηση των CRHR2 υποδοχέων στη περιφέρεια από την UCN1, σε ζωικά μοντέλα, αναστέλλει τη γαστρική κένωση, όπως επίσης και τον φασικό περισταλισμό του ειλεού του λεπτού εντέρου(43,45). Σε αντίθεση με τις ανασταλτικές της κινητικότητας δράσεις στο λεπτό έντερο και τον στόμαχο, η ουροκορτίνη διεγείρει τη κινητικότητα του παχέος εντέρου, οδηγώντας σε ταχύτερη κένωση και υδαρείς κενώσεις. Επίσης, φαίνεται ότι η UCN1 διεγείρει και τη συστολική δραστηριότητα του δωδεκαδακτύλου, μέσω πρόσδεσής της στους CRHR1 υποδοχείς(43).

---

Ουροκορτίνη επίσης συνθέτουν και τα μακροφάγα στο χόριο του εντερικού βλεννογόνου, ρυθμίζοντας με αυτοκρινή/παρακρινή μηχανισμό το αμυντικό σύστημα του εντερικού βλεννογόνου, μέσω της επίδρασης στα κύτταρα της άμυνας του χορίου(42). Γαστρικές βιοψίες ατόμων με γαστρίτιδα από *Helicobacter pylori*, αποκάλυψαν αυξημένες συγκεντρώσεις ανοσοενεργού ουροκορτίνης, σε σύγκριση με μη πάσχοντα άτομα. Συνεπώς, φαίνεται ότι η έκφραση της UCN αυξάνεται σε διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις και ρυθμίζει την τοπική ανοσιακή απάντηση του οργανισμού(42).

Καρδιαγγειακό σύστημα: Το ανθρώπινο καρδιαγγειακό σύστημα εκφράζει σε μεγάλους αριθμούς τους CRHR2 υποδοχείς – τους ειδικούς υποδοχείς των UCNs. Μελέτες σε ανθρώπινα πειραματικά μοντέλα αρτηριολίων *in vitro*, έχουν δείξει ότι και τα τρία γνωστά πεπτίδια UCN, επάγουν ισχυρές, άμεσες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις, ανεξάρτητες του ενδοθηλίου(43). Οι εγγενής αυτή δράση των UCNs, ενέπνευσε πλήθος μελετών γύρω από τις πιθανές τους φαρμακευτικές χρήσεις στο ισχαιμικό/υποξικό μυοκάρδιο. Έτσι, η συστηματική ή *in vitro* έγχυση UCN έχει καρδιοπροστατευτική δράση, καθώς εμφανίζει παρατεταμένη θετική ινότροπο δράση, αυξάνοντας τη συσταλτικότητα, τον καρδιακό ρυθμό και την αορτική ροή αίματος, ανεξάρτητα από τις περιφερικές αγγειακές αλλαγές των αντιστάσεων(43). Οι παραπάνω δράσεις, συντελούνται μέσω της πρόσδεσης της UCN στους CRHR2 υποδοχείς και διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη προστασία του μυοκαρδιακού κυττάρου, τόσο από την ισχαιμία, όσο και από το σύνδρομο επαναιμάτωσης(45,82,83).

Όσον αφορά το ενδοθήλιο, τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν UCN1 σε απάντηση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) και η ιντερφερόνη  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ). Πιθανά η απόκριση αυτή να σχετίζεται με προσπάθεια αντιστάθμισης των βλαπτικών επιδράσεων του οξειδωτικού στρες στα κύτταρα του ενδοθηλίου(43).

Άλλες περιφερικές δράσεις: Η UCN3 έχει ανευρεθεί στα  $\beta$ -κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. *In vivo* και *in vitro* μελέτες, έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση UCN3, αυξάνει τα επίπεδα της γλυκαγόνης και της ινσουλίνης, οδηγώντας τελικά σε αύξηση της γλυκόζης

---

του αίματος. Η χρήση CRHR2 ανταγωνιστή, αναιρούσε τις ανωτέρω επιδράσεις, καταδεικνύοντας αυτοκρινή ή παρακρινή ρύθμιση της ομοιοστασίας της γλυκόζης, μέσω της παγκρεατικής UCN3(43).

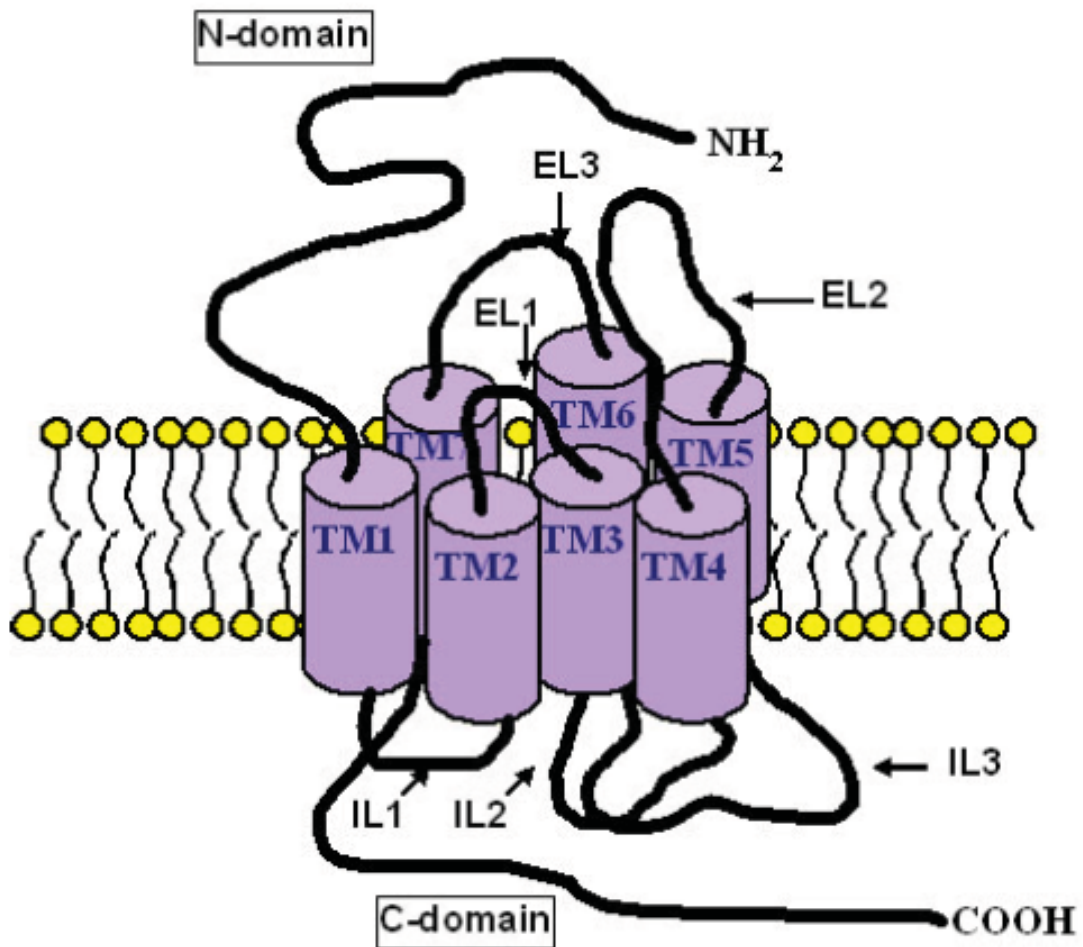
Τέλος, οι ουροκορτίνες, είναι δυνατό να επιδρούν άμεσα στα επινεφρίδια, αν και όχι προς διέγερση έκκρισης αδρενοκορτικοειδών: Τόσο η UCN1 και UCN3, όσο και οι υποδοχείς της CRH, έχουν παρατηρηθεί σε φυσιολογικούς ιστούς επινεφριδίων, όμως σε μειωμένα επίπεδα σε κακοήγη νεοπλασματικά κύτταρα φαιοχρωμοκυτώματος και σε επινεφριδιακά αδενώματα και καρκινώματα, υπονοώντας μια συσχέτιση ή και φυσιολογική ρύθμιση των επιπέδων τους(43,84).

### **Υποδοχείς της CRH τύπου 1 και 2 ή CRHR1 & CRHR2**

Οι δύο διαφορετικοί υποδοχείς στους οποίους δεσμεύεται η CRH, είναι ο CRHR1 και ο CRHR2 και ανήκουν στην οικογένεια των G-πρωτεϊνών. Ο CRHR1 αποτελείται από 415 αμινοξέα και συζευγνύεται λειτουργικά με την αδενυλική κυκλάση. Ο CRHR2 είναι μια πρωτεΐνη 411 αμινοξέων με 70% ομολογία με την CRHR1, ενώ επίσης ενεργοποιεί ενδοκυτταρίως την αδενυλική κυκλάση. Οι δύο αυτοί υποδοχείς, κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια και παρουσιάζουν αρκετές λειτουργικές παραλλαγές λόγω εναλλακτικού ματίσματος του mRNA (λόγου χάρη CRHR1α, CRHR1β, CRHR1c, CRHR1m και CRHR2α, CRHR2β, CRHR2γ)(61,65). Από τις παραπάνω παραλλαγές, ο CRHR1α υποδοχέας είναι ο κύριος, ο οποίος επιτελεί τις λειτουργίες της CRH και της UCN και εκφράζεται ευρέως στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι υπόλοιπες παραλλαγές του CRHR1, παρουσιάζουν ελαττωμένη πρόσδεση ή/και εξασθενημένες σηματοδοτικές ιδιότητες(61,75). Οι παραλλαγές της CRHR2, δε διαφέρουν σημαντικά φαρμακολογικά μεταξύ τους(53,85).

Η δομή των υποδοχέων αυτών στο χώρο, απαρτίζεται από επτά διαμεμβρανικά τμήματα α-ελίκων που ενώνονται μεταξύ τους μέσω τριών εξωκυττάρων και τριών ενδοκυττάρων πρωτεϊνικών βρόγχων. Τέλος, περιλαμβάνουν το εξωκυττάριο αμινοτελικό άκρο (N-domain), καθώς και το ενδοκυττάριο καρβοξυτελικό άκρο ή C-domain(61) *[Εικόνα 9]*.





*Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση του υποδοχέα CRHR1. Διακρίνονται το εξωκυττάριο αμινοτελικό άκρο, το ενδοκυττάριο καρβοξυτελικό άκρο, οι τρεις ενδοκυττάριοι (IL 1-3), καθώς και οι τρεις εξωκυττάριοι βρόγχοι (EL 4-6)(61)*

### Συγγένεια πρόσδεσης

Η ικανότητα πρόσδεσης των διάφορων πεπτιδίων της οικογένειας της CRH με τους υποδοχείς τους, διαφέρει σημαντικά. Για παράδειγμα, η CRH προσδέεται στον υποδοχέα CRHR1 με συγγένεια 10πλάσια εκείνης με την οποία συνδέεται στον CRHR2, αποτελώντας μάλιστα και τον πιο ειδικό συνδέτη αυτού του υποδοχέα(73). Από την άλλη, η UCN1, συνδέεται το ίδιο εύκολα και με τα δύο είδη υποδοχέων, ενώ η UCN2 και η UCN3 προσδέονται εκλεκτικά στον υποδοχέα CRHR2(61,65,73). Ωστόσο, οι ειδικότητες πρόσδεσης φαίνεται να είναι εξαρτώμενες από τη συγκέντρωση του συνδέτη, καθώς αυξημένες συγκεντρώσεις της CRH, ενεργοποιούν και τον υποδοχέα CRHR2(65).



### Εντόπιση

Τόσο ο CRHR1, όσο και ο CRHR2, εκφράζονται στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Στην υπόφυση και οι δύο υποδοχείς ανευρίσκονται σε αφθονία, ενώ παρόντες είναι επίσης σε ανθρώπινα ιστολογικά δείγματα αμυγδαλής, θαλάμου και ιπποκάμπου. Υψηλά επίπεδα CRHR1 έχουν ανευρεθεί επίσης στην παρεγκεφαλίδα και τον φλοιό, ενώ το χοριοειδές πλέγμα, ο οσφρητικός βολβός, ο πυρήνας της ραφής, ο διαφραγματικός και κλινοειδής πυρήνας, καθώς και η τελική ταινία, αποτελούν περιοχές με σημαντική έκφραση του CRHR2(75). Στη περιφέρεια, ο CRHR1 εκφράζεται στα επινεφρίδια, το δέρμα, την ωοθήκη και τους όρχεις, ενώ ο CRHR2 ανευρίσκεται κυρίως στους σκελετικούς μύες, το γαστρεντερικό σύστημα, το μυοκάρδιο και τα περιφερικά αγγεία(32,44). Παρόλα αυτά, γενικά θεωρείται ότι ο CRHR1 είναι ο κύριος κεντρικός υποδοχέας η ενεργοποίηση του οποίου επιφέρει ως επί το πλείστον αγχογόνες επιδράσεις, ενώ ο CRHR2 εκφράζεται καθ' υπερβολή σε περιφερειακούς ιστούς και παρουσιάζει αγχολυτικές ιδιότητες(32,53,86). Το παραπάνω, αν και επικυρώνεται κυρίως σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών, δε φαίνεται να είναι αληθές και για τον ανθρώπινο οργανισμό που εμφανίζει μεγαλύτερη πολυπλοκότητα και καθιστά την παραπάνω τοποθέτηση υπεραπλουστευμένη. Ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών υποδεικνύει ότι, τόσο τα κύτταρα στόχοι των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH και η εντόπισή τους, όσο και η συγκέντρωσή τους, καθώς και ο χρόνος έκθεσης των υποδοχέων σε αυτά και άλλοι τοπικοί παράγοντες, επηρεάζουν τη τελική τους επίδραση στον οργανισμό(53,65,73,87).

Στη περιφέρεια, ο CRHR1 εκφράζεται σε ένα ευρύ φάσμα ιστών στον άνθρωπο: στους όρχεις, στις ωοθήκες, στο ενδομήτριο, στο μυομήτριο, στον πλακούντα, στον λιπώδη ιστό, στα επινεφρίδια, στο δέρμα, στο σπλήνα, στην καρδιά και σε ορισμένα κύτταρα του συστήματος ανοσίας(87). Ο CRHR2, στους περιφερειακούς ιστούς ανευρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο δέρμα, στους σκελετικούς και λείους μυϊκούς ιστούς, καθώς και στο μυοκάρδιο.

### Βιολογική δράση

Η πρόσδεση κάποιου συνδέτη σε οποιονδήποτε από τους δύο εν λόγω υποδοχείς, έχει σαν αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωσή τους στο χώρο, οδηγώντας την πρωτεΐνη G (Ga υποομάδα) να ανταλλάξει ADP με ATP, ενεργοποιώντας τον υποδοχέα. Η σύνδεση της Ga

---

υποομάδας του υποδοχέα με ATP προκαλεί την αποσύνδεσή της από το διμερές Gβγ, επιτρέποντας στον υποδοχέα να ενεργοποιήσει ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια και συγκεκριμένα, κυρίως αλλά όχι αποκλειστικά, το μονοπάτι του κυκλικού AMP – πρωτεϊνική κινάση A (cAMP-PKA)(61,65,87,88). Οι υποδοχείς της οικογένειας της CRH, έχουν την ικανότητα να αλληλοεπιδρούνε και με G-πρωτεΐνες που φέρουν διαφορετικές Ga υποομάδες (όπως Gas, Gai, Gao, Gaq και Gaz), ρυθμίζοντας ένα ευρύ φάσμα σηματοδοτικών μονοπατιών, ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων. Έτσι, οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς μπορούν να αλληλοεπιδρούν με τα μονοπάτια της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), των διαφόρων παραλλαγών της φωσφολιπάσης C (PLC), της κινητοποίησης ενδοκυττάρων αποθηκών ασβεστίου, της κινάσης ελεγχόμενης από εξωκυττάριο μήνυμα (ERK 1,2), της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NOS/cGMP), των μιτογόνων πρωτεϊνικών κινασών p38 (p38 MAPK) και P44/P42, καθώς και του αποπτωτικού μονοπατιού παραγωγής του προσδέτη του FAS (FAS ligand ή FASL)(61,65,87,88). Φαίνεται τελικά, ότι εκτός από το είδος του ιστού – κυττάρου στόχου(87), το είδος του αγωνιστή που θα προσδεθεί στον εκάστοτε υποδοχέα, καθώς και η συγκέντρωσή του, καθορίζουν ως ένα βαθμό το σηματοδοτικό μονοπάτι που θα ενεργοποιηθεί(61,65).

Μάλιστα, η ενεργοποίηση ενός συγκεκριμένου σηματοδοτικού μονοπατιού μπορεί να δράσει ως ένα είδος διακόπτη, εξασθενίζοντας τη δράση ενός άλλου μονοπατιού: Στο μυομήτριο για παράδειγμα, η ενεργοποίηση της Gas μέσω της οδού του cAMP-PKA, οδηγεί στη φωσφορυλίωση του CRHR1 στη θέση Ser<sup>301</sup>, μια μεταμεταφραστική τροποποίηση που οδηγεί σε ασθενέστερη σύζευξη με τη πρωτεΐνη Gaq που ενεργοποιεί το μονοπάτι του ERK. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ενεργοποίηση του ERK, διαδραματίζει μείζονα ρόλο στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό(87). Η σημασία αυτής της λειτουργίας διακόπτη, έχει φανεί στην αναστολή της αύξησης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων αδενοκαρκινώματος ανθρώπινου ενδομητρίου Ishikawa, μέσω της πρόσδεσης της CRH στον CRHR1 και ενεργοποίησης του μονοπατιού του cAMP-PKA. Πιθανά, η αναστολή αυτή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού επιτελείται μέσω της αναστολής του μονοπατιού του ERK(75,89)

#### Σηματοδοτικό μονοπάτι του cAMP/PKA

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στα περισσότερα κύτταρα, οι πρωτεΐνες της οικογένειας της CRH ασκούν τη βιολογική τους δράση μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού

---

μονοπατιού του cAMP-PKA. Το μονοπάτι αυτό, δρομολογεί μεταβολές τόσο στο κυτταρόπλασμα – όπου και οδηγεί στη μεταμεταφραστική τροποποίηση πρωτεϊνών στόχων της PKA, όσο και στο πυρήνα, στο επίπεδο της ρύθμισης της μεταγραφής γονιδίων από πρωτεΐνες που αποκρίνονται στη πρόσδεση του cAMP (πρωτεΐνες CREB)(87). Οι κυριότερες βιολογικές δράσεις της CRH και των UCNs, επιτελούμενες μέσω του μονοπατιού του cAMP-PKA, μετά τη σύνδεσή τους στους υποδοχείς CRHR1 και CRHR2, συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.

<b>Βιολογικές Δράσεις μέσω cAMP-PKA</b>	<b>Τύπος εμπλεκόμενου υποδοχέα</b>
Έκκριση ACTH από την υπόφυση	CRHR1
Ρύθμιση έκκρισης κυτταροκινών και αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα από μαστοκύτταρα	CRHR1
Αύξηση της έκκρισης νευροτροφικού παράγοντα του εγκεφάλου σε παρεγκεφαλιδικούς νευρώνες	CRHR1
Ανασταλτική επίδραση στην αναπαραγωγή κυττάρων αδενοκαρκινώματος ενδομητρίου	CRHR1
Νευροπροστατευτική δράση σε περιοχές του εγκεφάλου εναντίων του β-αμυλοειδούς 25-35 και της τοξικότητας από γλουταμικό	CRHR1
Ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης στο ενδοθήλιο αρθρικών ιστών μέσω της υπο-οικογένειας NURR των πυρηνικών ορφανών υποδοχέων	CRHR1
Προκαλούμενη από UCN 1 αγγειοδιαστολή της αορτής και των νεφρικών αρτηριών	CRHR2
Διέγερση της έκκρισης νατριουρητικού πεπτιδίου των κόλπων και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου από τα κύτταρα του μυοκαρδίου σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	CRHR2

*Πίνακας 2: Κυριότερες βιολογικές δράσεις της CRH και των πεπτιδίων σχετικών με τη CRH, μέσω ενεργοποίησης του ενδοκυττάρου σηματοδοτικού μονοπατιού της cAMP-PKA-CREB. Τροποποιήθηκε από (87)*

### Σηματοδοτικά μονοπάτια ανεξάρτητα από το cAMP

Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον έχουν προσελκύσει σηματοδοτικά μόρια που ενεργοποιούνται από τους υποδοχείς CRHR1 και CRHR2 και δε σχετίζονται με το μονοπάτι του cAMP. Οι σηματοδοτικές αυτοί οδοί και κυρίως οι οδοί της ERK και της p38 MAPK, εμπλέκονται σε σημαντικές βιολογικές λειτουργίες της CRH και συναφών πεπτιδίων, όπως στη συμπεριφοριστική και μνημονική προσαρμογή στο στρες, στην αγγειοδιαστολή, στη συσταλτικότητα των λείων μυϊκών ινών και στη προστασία του μυοκαρδίου εναντίων του συνδρόμου επαναιμάτωσης μετά από ισχαιμία.

Ένα άλλο σηματοδοτικό μονοπάτι που ρυθμίζεται από την οικογένεια της CRH είναι εκείνο του νιτρικού οξειδίου – κυκλικού GMP (NO-cGMP) που αποτελεί τον κύριο σηματοδοτικό καταρράκτη για τον έλεγχο του αγγειακού τόνου: Η CRH και τα συγγενή της πεπτίδια, μπορούν να τροποποιούν την έκφραση και τη δραστικότητα της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NOS) και να επάγουν την ενεργοποίηση της διαλυτής μορφής της γουανυλικής κυκλάσης και την αξιοποίηση του cGMP ως δεύτερου αγγελιοφόρου. Η παθολογική ρύθμιση της έκφρασης των υποδοχέων της CRH – και συγκεκριμένα του CRHR2 - στον ανθρώπινο πλακούντα, έχει συσχετιστεί με την αυξημένη αντίσταση ροής στα αγγεία του πλακούντα εγκύων με προεκλαμψία(87).

Όπως οι περισσότεροι υποδοχείς που προσδένονται με G πρωτεΐνες, έτσι και οι CRHR1 και CRHR2, μετά τη σύνδεσή τους με το πεπτίδιο-αγωνιστή, υφίστανται «εσωτερικοποίηση» και είτε αποφωσφορυλιώνονται, επανευαισθητοποιούνται και επιστρέφουν στη κυτταρική μεμβράνη, είτε, μετά από μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις αγωνιστή, αποδομούνται στα λυσοσώματα, μειώνοντας τελικά τον αριθμό των διαθέσιμων μεμβρανικών υποδοχέων CRH/UCN(65).

### **Δεσμευτική πρωτεΐνη της CRH (CRH-BP)**

Η δεσμευτική πρωτεΐνη της CRH είναι μια εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη 322 αμινοξέων, η οποία δεσμεύει τη CRH και την UCN με μεγάλη συγγένεια, μεγαλύτερη εκείνης των CRHR1 και CRHR2, χωρίς να εμφανίζει δομική σχέση με τους παραπάνω υποδοχείς(43,44,90). Στον άνθρωπο, έκφραση της CRH-BP έχει εντοπιστεί στον εγκέφαλο, στην υπόφυση, το ήπαρ και τον πλακούντα. Η παράλληλη έκφραση στους ιστούς των CRH-

---

BP με την CRH και την UCN, υποδηλώνουν ότι η CRH-BP ίσως να ενέχεται στη ρύθμιση των συναπτικών ή ενδοκρινικών δράσεων των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH στον εγκέφαλο και την υπόφυση. Η CRH-BP δεσμεύει το 40-90% της ολικής CRH, ενώ τα επίπεδα της CRH-BP είναι περίπου δεκαπλάσια των αντίστοιχων της CRH στις περισσότερες περιοχές του ανθρώπινου εγκεφάλου(87). Οι βιολογικές δράσεις της γλυκοπρωτεΐνης αυτής μένει να αποσαφηνιστούν. Γενικά, μετά από μελέτες σε τρωκτικά, πιστεύεται ότι η CRH-BP δρα in vivo ως αρνητικός ρυθμιστής της CRH, μετριάζοντας τις επιδράσεις της CRH και της UCN1, ελαττώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά τους, αμβλύνοντας έτσι τις επιδράσεις τους σε αγχογόνες καταστάσεις και ρυθμίζοντας το ενεργειακό ισοζύγιο(87,90).

### **Αργινίνη-βασοπρεσίνη (AVP) ή αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)**

Η αντιδιουρητική ορμόνη είναι ένα μικρό πεπτίδιο αποτελούμενο από 9 αμινοξέα σε κυκλικό σχηματισμό. Συντίθεται στον παρακοιλιακό και τον υπεροπτικό πυρήνα του υποθαλάμου, ενώ αποθηκεύεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης(91). Η κύρια δράση της ορμόνης αυτής, αλλά όχι και η μοναδική, είναι η διατήρηση του ισοζυγίου των σωματικών υγρών, διατηρώντας την οσμωτικότητα του πλάσματος σταθερή σε ένα στενό εύρος τιμών, επιτρέποντας στους νεφρούς να προσαρμόζουν την απέκκριση ύδατος, ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού, σε συνδυασμό με το αίσθημα της δίψας(92).

Μέχρι σήμερα, έχουν χαρακτηριστεί τρεις υποδοχείς βασοπρεσίνης: ο V1a, ο V2 και ο V1b, οι οποίοι προσδέονται με G-πρωτεΐνες. Ο V1a υποδοχέας εκφράζεται κυρίως στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και το μυομήτριο όπου επάγουν αγγειοσυσπασση και μητροσυσπασση αντίστοιχα. V1a υποδοχείς ανευρίσκονται επίσης στα ηπατοκύτταρα και στα αιμοπετάλια, όπου ενέχονται στη γλυκογονόλυση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Στο ΚΝΣ, μέσω των V1a υποδοχέων ρυθμίζεται ο κερκάρδιος ρυθμός, η θερμοκρασία σώματος και η κοινωνική συμπεριφορά. Ο V1b υποδοχέας, εκφράζεται κυρίως στα κορτικοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης, ρυθμίζοντας την έκκριση ACTH. Τέλος, κυριότερη λειτουργία των υποδοχέων V2 εντοπίζεται στους νεφρούς, όπου και ανευρίσκονται στο αθροιστικό ουροφόρο σωληνάριο. Εκεί, διαμέσω

---

της υδροπορίνης-2 (aquaporin-2) και υπό την επίδραση της ADH, οδηγούν σε επανααρρόφηση ύδατος. Επίσης, υποδοχείς V2 εντοπίζονται και στο ενδοθήλιο(91).

Κατά τη διάρκεια οξέος στρες, η ADH εκκρίνεται και επιδρά με παρόμοιο τρόπο με τη CRH, δρώντας συνεργικά με αυτή και συνεισφέροντας στη συνολική απάντηση με έκκριση ACTH. Κατά τη διάρκεια χρόνιου στρες όμως, μελέτες έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς της ADH αυξάνονται, σε αντίθεση με εκείνους της CRH, υποδηλώνοντας ότι η ADH διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στη προσαρμογή του HPA άξονα σε νέα ερεθίσματα, υπό την επίδραση χρόνιου στρες(91).

## **Νευροπεπτίδιο Υ ή NPY**

Το νευροπεπτίδιο Υ, αποτελείται από 36 αμινοξέα και είναι ένα από τα ευρύτερα διαδεδομένα πεπτίδια στο ΚΝΣ. Η κατανομή του αυτή, υποδηλώνει την εμπλοκή του σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως της η ρύθμιση της σίτισης, του κερκάδιου ρυθμού, της ομοιόστασης της ενέργειας και τη νευρωνική διέγερση. Τέλος, έχει προταθεί ως μόριο κλειδί στην απόκριση του οργανισμού στο στρες, καθώς εμφανίζει αγχολυτικές ιδιότητες. Η δράση του πεπτιδίου μεσολαβείται μέσω της πρόσδεσής του σε έναν από τους πέντε γνωστούς υποδοχείς, τον Υ1 έως Υ5(93,94). Στον εγκέφαλο, οι υποδοχείς Υ1, Υ2 και Υ5 είναι πιο συχνοί, ενώ ο Υ4 εκφράζεται κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα και σε λιγότερο βαθμό στο ΚΝΣ(95)

Οι περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες ανευρίσκεται το νευροπεπτίδιο αυτό σε αυξημένες συγκεντρώσεις είναι ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου, το στέλεχος και ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης, όπου πιστεύεται ότι διαδραματίζει δύο σημαντικές λειτουργίες: τη διέγερση της πρόσληψης τροφής και τη ρύθμιση της αντίδρασης στο στρες, αμβλύνοντας τις επιδράσεις του στον οργανισμό. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα NPY στο ΚΝΣ, έχουν συσχετιστεί με αντιεπιληπτικές δράσεις, με αυξημένη αντοχή και φυσικές επιδόσεις σε στρεσογόνες καταστάσεις, με βελτίωση της μνήμης και αύξηση της νευρογένεσης(96).

Στη περιφέρεια, το NPY προέρχεται από τρεις κύριες πηγές: τους νευρώνες του συμπαθητικού συστήματος, το μυελό των επινεφριδίων και τα αιμοπετάλια. Στις κύριες

---

βιολογικές του δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, περιλαμβάνονται η αγγειοσυστολή προκαλούμενη σε απάντηση σε στρεσογόνα ερεθίσματα, η αγγειακή υπερπλασία και η αθηροσκλήρωση, οι οποίες επιτελούνται μέσω Y1 υποδοχέων(96,97). Στο ενδοθήλιο, συμμετέχει σε παρακρινείς / αυτοκρινείς μηχανισμούς, προάγοντας την αγγειογένεση και την αγγείωση ισχαιμούντων και φυσιολογικών ιστών (Y2 υποδοχείς). Μέσω σύνδεσης στους Y1 υποδοχείς των μακροφάγων, ενέχει επίσης προ- αλλά και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. Επιδρώντας στον λιπώδη ιστό, προάγουν τη λιπογένεση και τη παχυσαρκία που προκαλούνται λόγω στρες, ενώ τέλος το NPY που εκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό προκαλεί το αίσθημα του κορεσμού επιδρώντας σε Y2 υποδοχείς του υποθαλάμου, καταστέλλοντας τη πρόσληψη τροφής(96).

### **Ουσία P (Substance P)**

Η ουσία P είναι ένα νευροπεπτίδιο αποτελούμενο από 11 αμινοξέα, ανήκει στην οικογένεια της ταχυκινίνης και συνδέεται εκλεκτικά με τον υποδοχέα 1 της νευροκινίνης (NK1R), ενεργοποιώντας τον(98). Τόσο η ουσία P, όσο και ο υποδοχέας της ανευρίσκονται σε αφθονία στο ΚΝΣ. Οι περιοχές όμως, όπως η αμυγδαλή, το ραχιαίο και κοιλιακό ραβδωτό σώμα, ο ιππόκαμπος, η περιυδραγωγός φαιά ουσία, ο υπομέλας τόπος, ο πυρήνας της ραχιαίας ραφής και ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας, στις οποίες εκφράζονται κυρίως, υποδηλώνουν πιθανό τους ρόλο στην απάντηση στο στρες(98). Πράγματι, μελέτες έδειξαν αγχογόνες επιδράσεις της ενδοεγκεφαλικής έγχυσης ουσίας P, επιδράσεις οι οποίες αμβλύθηκαν μετά την έγχυση ανταγωνιστών των υποδοχέων NK1(93,99). Ακόμη, η ουσία P εμπλέκεται στον έλεγχο του αντανακλαστικού του εμέτου μέσω της δράσης της και της ενεργοποίησης νευρώνων στην έσχατη πτέρυγα και στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας.

Στην περιφέρεια, η έκκριση της ουσίας P έχει προ-φλεγμονώδεις επιδράσεις. Για παράδειγμα, προκαλεί την αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων και την εξαγγείωση πρωτεϊνών του πλάσματος, ενώ ενέχεται στη προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου. Η ουσία P, προκαλεί επίσης ένα πλήθος άλλων αντιδράσεων, οι οποίες είναι ειδικές ανάλογα με τους ιστούς στόχους. Έτσι, οι κυριότερες

---

δράσεις της περιλαμβάνουν: τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών και σύσπαση της ουροδόχου κύστης, του ουρητήρα και της ίριδας, θετική χρονότροπο και ινότροπο δράση στη καρδιά, ενώ στο αναπνευστικό σύστημα προκαλεί βρογχόσπασμο(100).

## Γαλανίνη

Η γαλανίνη είναι ένα νευροπεπτίδιο αποτελούμενο από 30 αμινοξέα. Για να επιτελέσει τη βιολογική της δράση, προσδένεται σε τρεις υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες τους GALR1, GALR2 και GALR3. Η παρουσία τους έχει διαπιστωθεί σε εγκεφαλικά κέντρα που σχετίζονται με το στρες, όπως στον ιππόκαμπο, στον επικλινή πυρήνα της τελικής ταινίας, στην αμυγδαλή και στον υπομέλανα τόπο. Αν και η γαλανίνη έχει υψηλή συγγένεια πρόσδεσης και για τους τρεις υποδοχείς, τα ετερογενή δομικά χαρακτηριστικά τους και οι διαφορετικές τους κατανομές, υποδηλώνουν ότι ενέχονται σε διαφορετικές βιολογικές διεργασίες(93). Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει τη συμμετοχή της γαλανίνης και των υποδοχέων της σε πληθώρα νευροβιολογικών λειτουργιών με σημαντικότερη ίσως εκείνη της ρύθμισης της αντίδρασης στο άγχος και το στρες, όπου εμφανίζει αγχολυτικές δράσεις. Ακόμη, συνεχώς αυξανόμενες βιβλιογραφικές αναφορές, εμπλέκουν τη γαλανίνη στη ρύθμιση του συστήματος της ανταμοιβής, της εξάρτησης και των διαταραχών πρόσληψης τροφής(101). Στη περιφέρεια, η γαλανίνη φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις αναγεννητικές διεργασίες που ακολουθούν τη νευρωνική βλάβη, ενώ στο γαστρεντερικό σύστημα συμμετέχει στη ρύθμιση των εκκρίσεων και της κινητικότητας του εντέρου. Στο πάγκρεας, αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και σωματοστατίνης και ενέχεται πιθανά στη παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αν και στη βιβλιογραφία εμφανίζονται αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών(101,102). Ακόμη, καταλύει την οστεοβλαστική δραστηριότητα και ενισχύει την αποτελεσματικότητα της οστικής πόρωσης μετά από βλάβη του οστίτη ιστού. Τέλος, αν και σε χαμηλά επίπεδα, η γαλανίνη και οι υποδοχείς ανευρίσκονται στο δέρμα όπου πιθανά επηρεάζει το σύστημα της τοπικής ανοσίας αφού τα επίπεδά της αυξάνουν επί παρουσίας δερματικής φλεγμονής(101).

---



## Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη 16 kDa, προερχόμενη από το λιπώδη ιστό. Έχουν περιγραφεί πολυάριθμες δράσεις της ορμόνης αυτής που σχετίζονται με την αύξηση, με το αίσθημα του κορεσμού που προέρχεται από το έντερο, με τη ρύθμιση του συστήματος ανοσίας και προφλεγμονωδών αποκρίσεων, την αναπαραγωγή, την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών, την αγγειογένεση και τη λιπόλυση. Οι δράσεις της λεπτίνης έχουν επίσης συσχετιστεί με τη διατήρηση του ενεργειακού ισοζυγίου και τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Μάλιστα τα επίπεδα της κυκλοφορούσης λεπτίνης είναι ανάλογα της μάζας του λιπώδους ιστού του σώματος του ατόμου και αντικατοπτρίζει τη διατροφική κατάσταση του ατόμου(103). Η λεπτίνη μπορεί και διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και προσδέεται στους υποδοχείς της (LepR) στον υποθάλαμο, εκλύοντας ένα σήμα αρνητικής ανατροφοδότησης ρυθμίζοντας το ενεργειακό ισοζύγιο. Έτσι, αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, σηματοδοτούν επαρκείς ενεργειακές αποθήκες και οδηγούν στη μείωση της όρεξης και την ευόδωση της κατανάλωσης ενέργειας(104). Μελέτες έχουν δείξει ότι λεπτίνη επιδρά στον άξονα HPA, ασκώντας τονική ή ανασταλτική δράση στη λειτουργία του. Αντιθέτως, το τελικό προϊόν του άξονα HPA, τα κορτικοστεροειδή, αναστέλλουν την έκκριση της λεπτίνης. Μελέτες σε τρωκτικά, έχουν δείξει ότι η εξωγενώς χορηγούμενη λεπτίνη, ενδεχομένως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την άμβλυνση της αντίληψης τους στρες(104).

## Οξυτοκίνη

Η οξυτοκίνη συντίθεται κυρίως στον επικουρικό, στους παρακοιλιακούς, και στους υπεροπτικούς πυρήνες του υποθαλάμου των θηλαστικών. Ανοσοαντιδραστικοί νευρώνες που παράγουν οξυτοκίνη, βρίσκονται επίσης διασκορπισμένοι και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (υπερχιασματικός πυρήνας, επικλινής πυρήνας της τελικής ταινίας, υπομέλας τόπος). Βιβλιογραφικά, συσσωρεύονται όλο και περισσότερες ενδείξεις, ότι η έκθεση σε διάφορους στρεσογόνους παράγοντες οδηγεί όχι μόνο στην έκλυση CRH, αλλά επίσης και στην έκλυση οξυτοκίνης στη περιφερειακή κυκλοφορία των τρωκτικών. Ανάλογα με τον τύπο του στρεσογόνου παράγοντα που προκαλεί την απάντηση, η εκλυόμενη οξυτοκίνη,

---

είτε μειώνει την επίδραση της ήδη ενεργού αντίδρασης στο στρες, είτε εκλύεται παράλληλα, ρυθμίζοντας το αποτέλεσμα της απόκρισης στο στρες. Η οξυτοκίνη, η οποία εκλύεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το στρες, ρυθμίζει τη λειτουργία του HPA άξονα, συμμετέχοντας στην αρνητική του ανατροφοδότηση από τα γλυκοκορτικοειδή(105).

Η ανάπτυξη των σύνθετων κοινωνικών αλληλεπιδράσεων και των πολλαπλών μορφών σύνδεσης μεταξύ των σεξουαλικών συντρόφων, των ατόμων μιας οικογένειας ή μιας ομάδας, αλλά και μεταξύ ατόμων διαφορετικών ομάδων, φαίνεται ότι είναι μια από τις κινητήριες δυνάμεις για την ανάπτυξη των σύνθετων εγκεφαλικών δομών. Όλα τα είδη των κοινωνικών συνδέσεων παρέχουν ένα αίσθημα ασφάλειας, μειώνοντας το άγχος και τα επίπεδα στρες, προάγοντας τη γενική καλή κατάσταση και τις συνθήκες για αναπαραγωγή. Η οξυτοκίνη έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες, καθώς και στη ρύθμιση των παραπάνω, ειδικών των διαφόρων ειδών, κοινωνικών συμπεριφορών. Μελέτες σε τρωκτικά, ήδη από τη δεκαετία του '60 και του '70, έδειξαν τις επιδράσεις της οξυτοκίνης αλλά και της αντιδιουρητικής ορμόνης στις λειτουργίες της μάθησης, της μνήμης και στη προώθηση της μητρικής συμπεριφοράς. Σήμερα, είναι γενικώς παραδεκτό, ότι η ενδορινική χορήγηση οξυτοκίνης στον άνθρωπο προωθεί πολλαπλές πτυχές της κοινωνικο – συναισθηματικής και κοινωνικο – σεξουαλικής συμπεριφοράς. Ειδικότερα, βελτιώνει την ικανότητα μάθησης και μνήμης, ρυθμίζει τη λειτουργία της σίτισης, της συμπεριφοράς αναζήτησης φαρμάκων και της αυτοφροντίδας, όπως επίσης και τη δραστηριότητα του συστήματος του στρες και της ρύθμισης του πόνου. Λεπτομερής αναφορά της επίδρασης της οξυτοκίνης στην ανθρώπινη συμπεριφορά ανευρίσκεται στην εξαιρετική ανασκόπηση των *Benjamin Jurek* και *Inga Neumann*(105).

## **Γλυκοκορτικοειδή**

Τα γλυκοκορτικοειδή ή κορτικοστεροειδή, προέρχονται από τη χοληστερόλη και αποτελούν τα τελικά προϊόντα του άξονα HPA. Είναι πλειοτροπικές στεροειδείς ορμόνες οι οποίες επιτελούν ένα τεράστιο εύρος δράσεων μέσω της πρόσδεσής τους σε ενδοκυττάριους υποδοχείς, στα περισσότερα όργανα και ιστούς του σώματος, τόσο στο

---

ΚΝΣ, όσο και στη περιφέρεια(27,32). Τα γλυκοκορτικοειδή εκκρίνονται με παλμικό, κερκάρδιο ρυθμό. Όμως, υπό την επίδραση διάφορων στρεσογόνων παραγόντων, πυροδοτείται μια ταχεία αιχμή έκκρισης κορτικοστεροειδών, η οποία υπερκαλύπτει το ρυθμό και τις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις της βασικής έκκρισης(52).

Ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών (GR), ελλείπει προσδέτη, βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων υπό μορφή σύμπλοκου μορίου πολλών πρωτεϊνών. Η πρόσδεση του συνδέτη στον GR, προάγει την απελευθέρωση του υποδοχέα από το σύμπλοκο αυτό και τη μεταφορά του στο πυρήνα του κυττάρου. Εκεί, με τη μορφή ομοδιμερούς, ενώνεται με στοιχεία που απαντούν στα γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoid-response elements - GREs) τα οποία εντοπίζονται στους υποκινητές των γονιδίων στόχων, ρυθμίζοντας την έκφρασή τους άλλοτε θετικά και άλλοτε αρνητικά και καλούνται «γονιδιακές δράσεις» των γλυκοκορτικοειδών. Ακόμη, οι GRs, μπορούν να διαφοροποιήσουν τη γονιδιακή έκφραση, ανεξάρτητα από τη πρόσδεσή τους στους GREs, αλληλοεπιδρώντας ευθέως με μεταγραφικούς παράγοντες, όπως η ενεργοποιητική πρωτεΐνη 1 (AP-1) και ο πυρηνικός παράγων κΒ (NF-κΒ)(27,32).

Όμως, οι δράσεις των γλυκοκορτικοειδών δεν επιτελούνται μόνο μέσω ρύθμισης έκφρασης γονιδίων. Επικρατεί η υπόθεση ότι υπάρχουν επίσης υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών οι οποίοι εντοπίζονται στη κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί, μετά τη σύνδεσή τους με τους προσδέτες τους, ευοδώνουν την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών πρωτεϊνικών κινασών, όπως πχ το μονοπάτι της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιούμενης από μιτογόνα και της κινάσης φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3 (PI3K). Οι δράσεις αυτές των γλυκοκορτικοειδών ανεξάρτητα από τη ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης αναφέρονται με τον όρο «μη γονιδιακές»(27).

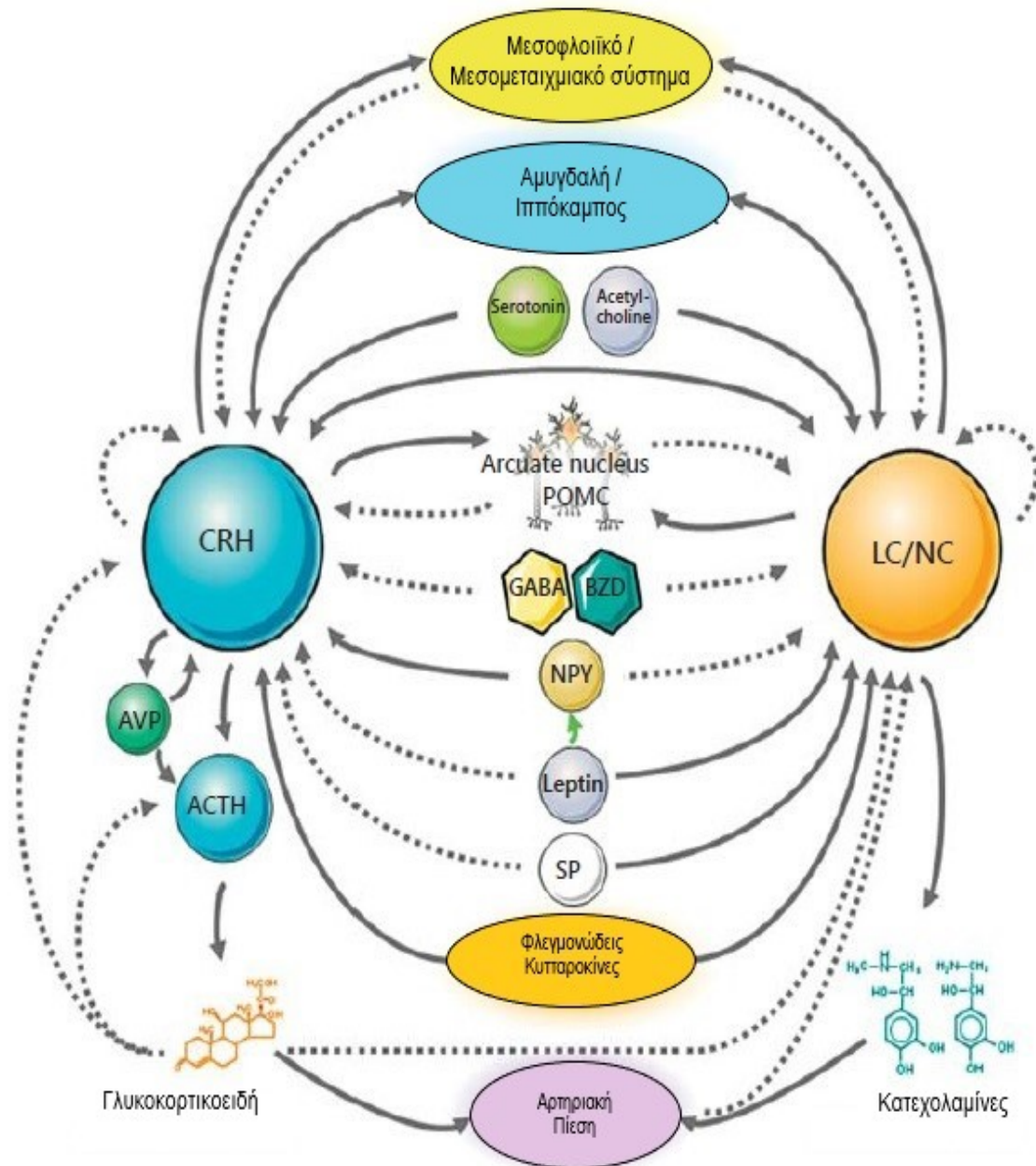
Η πολυπλοκότητα της ρύθμισης των δράσεων των κορτικοστεροειδών στο ΚΝΣ αυξάνεται αφού αυτές επιτελούνται μέσω ενός συστήματος «διπλού υποδοχέα»: Του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών τύπου I ή υποδοχέα των μεταλλοκορτικοειδών (MR) και του «κλασσικού» υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (GR) ή τύπου II(32,52). Ο υποδοχέας τύπου I, έχει συγγένεια πρόσδεσης δεκαπλάσια σε σχέση με τον τύπου II, επομένως, είναι ο κύριος υποδοχέας κατά τη βασική έκκριση μικρών συγκεντρώσεων γλυκοκορτικοειδών. Κατά τις αιχμές έκκρισης γλυκοκορτικοειδών σε απάντηση στο στρες, και οι δύο υποδοχείς

---

συμμετέχουν δεσμεύοντας τους προσδέτες τους(32,52). Η κατανομή των υποδοχέων MR στον εγκέφαλο συμπίπτει με τη κατανομή των υποδοχέων CRHR1, ενώ οι GRs, αν και είναι ευρέως διαδεδομένοι στο ΚΝΣ, ανευρίσκονται σε πληθώρα στον ιππόκαμπο, το πλευρικό διάφραγμα και τον παρακοιλιακό πυρήνα(52). Όλα τα κύτταρα του ΚΝΣ εκτίθενται στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών, σε αντίθεση με τις μονοαμίνες και τα πεπτίδια, τα οποία εκκρίνονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Ωστόσο, η ρύθμιση των περιοχών του εγκεφάλου που απαντούν σε αυτές, επιτελείται μέσω της κατανομής των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών(52). Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, οι βασικές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών στον εγκέφαλο είναι η ρύθμιση της βασικής δραστηριότητας ηρεμίας του άξονα HPA και ο τερματισμός της αντίδρασης στο στρες, ασκώντας αρνητική ανάδραση στον υποθάλαμο και την υπόφυση. Με τον τρόπο αυτό, τερματίζεται η διάρκεια της συνολικής έκθεσης των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή, ελαχιστοποιώντας τις αρνητικές της ανοσοκατασταλτικές, λιπογόνες, καταβολικές και αντι-αναπαραγωγικές επιπτώσεις της μακροχρόνιας έκθεσης του οργανισμού σε αυτά(32).

Και στη περιφέρεια όμως, οι στεροειδείς ορμόνες ρυθμίζουν ένα ευρύτατο φάσμα βασικών για την επιβίωση λειτουργιών: Τα μόρια αυτά, εμπλέκονται στο συντονισμό των λειτουργιών του μεταβολισμού, μέσω καταβολικών δράσεων στο ήπαρ, τον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό και επηρεάζουν το μέγεθος και τη ποιότητα της φλεγμονώδους αντίδρασης και της ανοσιακής απόκρισης. Υπό τον γονιδιακό ή μη-γονιδιακό τους έλεγχο βρίσκονται επίσης βασικές βιολογικές λειτουργίες όπως η αναπαραγωγή, η αύξηση, η συμπεριφορά, η γνωστική λειτουργία, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός καθώς και η επιβίωση του οργανισμού. Τέλος, συνεισφέρουν στην ομοιόσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών(27).

---



**Εικόνα 10:** Σχηματική αναπαράσταση των κεντρικών και περιφερικών συνιστωσών του συστήματος του στρες, των αλληλεπιδράσεών τους με άλλους ομοιοστατικούς μηχανισμούς και των μορίων που ενέχονται στην απόκριση του οργανισμού στο στρες(27)  
 (POMC: Προ-οπιομελανοκορορτίνη, BZD: Βενζοδιαζεπίνες, NPY: Νευροπεπτίδο Y, GABA: γ-αμινο-βουτυρικό οξύ, SP: Ουσία P, AVP: Αργινίνη-Βαζοπρεσσίνη)



## ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ FAS / FAS-L

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο περιορισμός της κυτταρικής απόπτωσης ή η αυξημένη επιβίωση των κυττάρων, διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην καρκινογένεση και την ανάπτυξη των νεοπλασιών, ήδη από τα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης. Η πρωτεΐνη Fas, μέλος της οικογένειας των «υποδοχέων του θανάτου», έχει καθοριστικό ρόλο στη σηματοδότηση του αποπτωτικού μονοπατιού, σε πολλούς κυτταρικούς τύπους στο ανθρώπινο σώμα(106).

Η πρωτεΐνη Fas (Apo-1 ή CD95), είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη 319 αμινοξέων που ανήκει στην οικογένεια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) και την οικογένεια των νευροτροφικών παραγόντων ανάπτυξης. Εκφράζεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε αρκετά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιημένων T και B λεμφοκυττάρων, των κυττάρων φυσικών φονέων (NK cells), των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Η πρωτεΐνη συνδέτης της Fas ή FasL (CD95L), είναι επίσης μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη της οικογένειας TNF και εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων αλλά και σε κύτταρα που δεν ανήκουν στο σύστημα ανοσιακής απόκρισης, όπως τα κύτταρα Sertoli στους όρχεις, στο επιθήλιο του κερατοειδούς και στα κύτταρα του ενδοθηλίου του οφθαλμού(69) Η έκφραση του FasL από αυτά τα κύτταρα που ευρίσκονται σε «ανοσοπρονομιούχες» περιοχές του σώματος, τα προστατεύει από επιθέσεις ενεργοποιημένων ή αυτοαντιδραστικών T λεμφοκυττάρων(107). Ο FasL, ευρίσκεται αποθηκευμένος σε κοκκία στο σύστημα Golgi των T και των NK κυττάρων, τα οποία και τον διανέμουν στην επιφάνεια του κυττάρου μετά από μη ειδική ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων άμυνας(108,109).

Τόσο η Fas όσο και ο FasL διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσοανοχής. Κύριο βιολογικό αποτέλεσμα της πρόσδεσης της Fas με τον FasL, είναι η επαγωγή της απόπτωσης των ενεργοποιημένων κυττάρων που φέρουν την πρωτεΐνη Fas στη κυτταρική τους μεμβράνη(69). Η αποπτωτική οδός που ενεργοποιείται συμπεριλαμβάνει την ενεργοποίηση των αποπτωτικών πρωτεϊνών caspase-8 και caspase-10(107). Ειδικότερα, παρομοίως με τους υπόλοιπους «υποδοχείς κυτταρικού θανάτου», η πρωτεΐνη Fas φέρει μια καλά διατηρημένη ενδοκυττάρια περιοχή, τον «τομέα θανάτου», η οποία είναι ουσιώδης για την έναρξη της κυτταρικής απόπτωσης. Η σύνδεση του

---

υποδοχέα στον Fas, οδηγεί στη συναρμογή του αποπτωτικού σηματοδοτικού συμπλόκου (DISC) που αποτελείται από τον τομέα θανάτου, το μόριο προσαρμογέα FADD (Fas – associated with a death domain), τη προκασπάση – 8, τη προκασπάση – 10 και τον ρυθμιστή της κασπάσης – 8/10, c-FLIP. Τέλος, η ενεργοποιημένη κασπάση – 8, εκκινεί τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο κατακερματίζοντας διάφορες ενδοκυττάρια πρωτεΐνες(110).

Ο κυτταρικός θάνατος μέσω της απόπτωσης, μετά την ενεργοποίηση του συστήματος Fas/FasL, έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης. Αυτό εξυπηρετεί δύο κυρίως λόγους:

- Τον περιορισμό της εξάπλωσης των κλώνων των T λεμφοκυττάρων, μετά την εξουδετέρωση του αντιγόνου και
- Την αδρανοποίηση των αυτοαντιδραστικών περιφερικών T λεμφοκυττάρων που διέφυγαν την αρνητική επιλογή για αυτοευσαισθητοποίηση στον θύμο αδέννα(111).

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών με εξασθενημένη αποπτωτική δράση του συστήματος Fas/FasL, έδειξαν δυσλειτουργία των T κυττάρων και την εμφάνιση αυτοάνοσων βλαβών σε πολλαπλά όργανα(107). Τέλος, έχει αποδειχτεί ο σημαντικός ρόλος του συστήματος Fas/FasL στη μεσολάβηση της αναδιαμόρφωσης ιστών του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως ο μαστικός αδέννας, το ενδομήτριο και ο ωοθηκικός ιστός, σε απάντηση ορμονικών μεταβολών(109,112).

Επίσης, το ανθρώπινο έμβρυο, κατά την εμφύτευση στο μητρικό ενδομήτριο, αποτελεί ουσιαστικά ένα ημι-αλλομόσχευμα για τον οργανισμό της μητέρας. Εντούτοις, τις περισσότερες περιπτώσεις, καταφέρνει να διαφύγει των μηχανισμών άμυνας και να αποφύγει την αντίδραση απόρριψης αλλομοσχεύματος. Αυτή η σημαντική για την αναπαραγωγή και τη διαιώνιση των ειδών ανοσοανοχή φαίνεται να επιτελείται ως ένα βαθμό από το σύστημα των πρωτεϊνών Fas και FasL(64,69). Έτσι λοιπόν, ενώ η φλεγμονώδης αντίδραση του μητρικού φθαρτού είναι έντονη στο σημείο της εμφύτευσης, τα κύτταρα της πλακουντιακής τροφοβλάστης εκφράζουν τον συνδέτη της πρωτεΐνης Fas (FasL) στην κυτταρική τους μεμβράνη. Η σύνδεση αυτή της Fas με τον FasL, οδηγεί τα ενεργοποιημένα μητρικά T κύτταρα σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο,

---



προσδίδοντας στην περιοχή της εμφύτευσης ανοσοπρονομικά χαρακτηριστικά. Την παραπάνω διαπίστωση, ενισχύει η ανεύρεση αποπτωτικών T λεμφοκυττάρων στη διασύνδεση μεταξύ φθαρού και πλακουντιακής τροφοβλάστης(113).

Η παρουσία όμως της πρωτεΐνης Fas στη μεμβράνη των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων που χρησιμεύει στην «τιθάσευση» της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορεί να αποτελεί και την «αχίλλειο πτέρνα» του συστήματος ανοσίας, καθώς κύτταρα τα οποία εκφράζουν τον FasL, μπορούν να επάγουν την απόπτωση των T κυττάρων, οδηγώντας σε τοπική «ανοσοανοχή» ή ανοσοδιαφυγή. Ένας τέτοιος μηχανισμός έχει ήδη υπονοηθεί από τα αποτελέσματα αρκετών μελετών, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθοφυσιολογικές λειτουργίες, όπως η εμβρυική ανοσοδιαφυγή, η καρκινογένεση και εξέλιξη του όγκου(114).

Για παράδειγμα, ο έλεγχος της έκφρασης των Fas και FasL από κύτταρα έκτοπου ενδομητριωσικού ιστού, οδήγησε στη διαπίστωση ότι τα κύτταρα αυτά, εκφράζουν σε υψηλότερα επίπεδα τον FasL και σε χαμηλότερα την Fas, σε σχέση με κύτταρα φυσιολογικού ενδομητρίου γυναικών που δεν πάσχουν από ενδομητρίωση. Η ρύθμιση αυτή των επιπέδων των συγκεκριμένων πρωτεϊνών, ήταν ανεξάρτητη της φάσης του κύκλου, σε αντίθεση με το φυσιολογικό ενδομήτριο(109). Τα ευρήματα αυτά, συνηγορούν στο ότι ο έκτοπος ενδομητριωσικός ιστός αποτελεί «ανοσοπρονομιούχο» ιστό, ανοσοδιαφεύγοντας από τα κύτταρα της άμυνας του οργανισμού, πιθανά μέσω της ενεργοποίησης του Fas στα T κύτταρα του περιτοναίου, αλλά και τη μειωμένη απόπτωση των έκτοπων ενδομητριωσικών κυττάρων, λόγω της μειωμένης έκφρασης της πρωτεΐνης Fas στη κυτταρική τους μεμβράνη.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, εκτός από τις προ-αποπτωτικές της ιδιότητες, η πρωτεΐνη Fas μπορεί και προκαλεί επίσης και κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε διάφορους τύπους κυττάρων όπως είναι τα ηπατοκύτταρα, τα T κύτταρα και οι νευρώνες. Σε σχέση με καρκινικές κυτταρικές σειρές, είναι πλέον παραδεκτό, ότι μόλις τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα αποκτήσουν ανοχή στην απόπτωση που μεσολαβείται από την Fas, περεταίρω διέγερση της έκφρασης του Fas, είναι ογκογενετική(110).

Τέλος, η απώλεια μεσεγχυματικών κυττάρων μέσω της οδού Fas, ενέχεται στη παθοφυσιολογία αρκετών φλεγμονωδών παθήσεων, όπως στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto,

---

στην ελκώδη κολίτιδα, στην αυτοάνοση ραγοειδίτιδα, στο σύνδρομο Sjogren, στην ιογενή και αλκοολική ηπατίτιδα, στην αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα και στην αυτοάνοση καταστροφή των κυτταρικών νησιδίων που οδηγεί στην εκδήλωση διαβήτη τύπου Ι(115).

### **Καρκινικές σειρές που εκφράζουν FasL**

Από την απομόνωση του έως και σήμερα, ο ρόλος του FasL στη καρκινογένεση και την εξέλιξη του όγκου, έχει μελετηθεί διεξοδικά. Η παρουσία του FasL έχει διαπιστωθεί σε πολλά καρκινώματα, όπως σε εκείνο του παχέος εντέρου, του ήπατος, του μαστικού αδένου, του εγκεφάλου (αστροκύττωμα), του οισοφάγου, του στόμαχου, του πνεύμονα, του νεφρού, των ωοθηκών και στον καρκίνο του τραχήλου(108,114). Ειδικά στον καρκίνο του τραχήλου, η έκφραση του FasL, υπό το πρίσμα της αποπτωτικής δράσης στα T κύτταρα και την προκαλούμενη ανοσοδιαφυγή των καρκινικών κυττάρων, φαίνεται να ευοδώνει τη καρκινογένεση και την εξέλιξη του καρκινώματος. Έτσι, η έκφραση του FasL προοδευτικά εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της τραχηλικής καρκινογένεσης, από την ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση στο καρκίνωμα του τραχήλου(114,116). Μάλιστα, τα τραχηλικά καρκινώματα που εκφράζουν FasL, συσχετίζονται με δυσμενή έκβαση της νόσου (μικρότερος χρόνος ελεύθερος νόσου)(114). Ομοίως, η υπερέκφραση του FasL στην επιφάνεια καρκινικών κυττάρων που προέρχονται από διάφορους ιστούς, ενδεικτικά στον καρκίνο του παχέος εντέρου και στα γλοιώματα, συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιθετικότητα του όγκου και χειρότερη πρόγνωση(117,118).

Τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, έχουν εξελίξει και άλλους τρόπους ανοσοδιαφυγής από την άμυνα του οργανισμού, καθιστώντας τα σχετικά ανθεκτικά στην απόπτωση μέσω του συστήματος Fas/FasL. Έτσι, για παράδειγμα, τα κύτταρα του καρκίνου του παχέος εντέρου, ελαττώνουν την έκφραση της πρωτεΐνης Fas στην επιφάνειά τους, αποκτώντας έτσι ανοχή σε αυτόν το μηχανισμό προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που μεσολαβείται από τη πρόσδεση του FasL στον υποδοχέα Fas(119). Το αποπτωτικό σήμα του Fas, μπορεί επίσης να ανασχεθεί στο επίπεδο του DISC, μέσω της αύξησης της έκφρασης της ανασταλτικής του FLICE κυτταρικής πρωτεΐνης

---

(cFLIP), η οποία αναστέλλει την αλληλεπίδραση των κασπασών 8 και 10 με το DISC, ή μέσω μειωμένης έκφρασης του FADD ή της κασπάσης 8(110,115).

Η έκφραση της Fas στα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, έχει τελευταία αναφερθεί ως θετικός προγνωστικός δείκτης. Αυτό εξηγείται καθώς, όπως ήδη αναφέρθηκε, στα καρκινώματα, η έκφραση της Fas περιορίζεται καθώς ο όγκος εξελίσσεται, περιορίζοντας και την πιθανότητα να υποστεί απόπτωση(110). Για παράδειγμα, τα επίπεδα του εκφραζόμενου από κύτταρα καρδιακού καρκινώματος Fas, βρέθηκαν υψηλότερα σε δείγματα καλά διαφοροποιημένων καρκινικών κυττάρων, σε σχέση με εκείνα χαμηλής διαφοροποίησης(120).

### **Επίταση FasL από CRH**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κατά την εμφύτευση της αναπτυσσόμενης βλαστοκύστης στο μητρικό ενδομήτριο, επιστρατεύονται μηχανισμοί ανοσοανοχής, ένας από τους οποίους, αλλά όχι και ο μοναδικός, είναι και το σύστημα Fas/FasL(69,121,122). Μελέτες από τις ίδιες ερευνητικές ομάδες έχουν δείξει ότι η CRH, ενισχύει την έκφραση του FasL στα κύτταρα της τροφοβλάστης αλλά και στα κύτταρα του φθαρτού, μια δράση που επιτελείται μέσω των CRHR1 υποδοχέων και οδηγεί στην απόπτωση των γειτονικών T κυττάρων. Μάλιστα, η προσθήκη ανταλαρμίνης, έναν ανταγωνιστή της CRHR1, αναστρέφει αυτή τη δράση της CRH(69,122). Αν και το σύστημα Fas/FasL ενέχεται στη προαγωγή της ανοσοδιαφυγής του αναπτυσσόμενου εμβρύου, εντούτοις, όπως έχει φανεί από μελέτες σε ζωικά μοντέλα, η έλλειψή του δεν καθιστά το άτομο στείρο, αλλά υπογόνιμο, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι συντελούν στην ανοσοανοχή στη περιοχή της εμφύτευσης του εμβρύου(69).

Με αφετηρία αυτή τη σχέση της CRH με το σύστημα Fas/FasL και την επαγόμενη ανοσοδιαφυγή της βλαστοκύστης από τα μητρικά κύτταρα της άμυνας, διερευνήθηκε εάν οι ορμόνες που ενέχονται στην απόκριση στο στρες, η CRH και η UCN, έχουν κάποια εμπλοκή στη διαφαινόμενη επαγόμενη ανοσοανοχή που εμφανίζουν ορισμένοι τύποι καρκινικών κυττάρων. Έτσι, βρέθηκε αρχικά σε *in vitro* μελέτες, ότι η CRH ρυθμίζει την έκφραση του FasL, αυξάνοντας την παραγωγή της πρωτεΐνης σε κύτταρα καρκίνου του

---

τραχήλου της μήτρας(114). Η θετική αυτή σχέση μεταξύ της CRH και του FasL, μέσω των υποδοχέων CRHR1, επιβεβαιώθηκε και σε μεταγενέστερες μελέτες σε κύτταρα ανθρώπινου καρκινώματος ωοθηκών(108). Στην ίδια μελέτη μάλιστα, το μεγαλύτερο στάδιο του καρκινώματος συσχετίστηκε με την αυξημένη ανοσοϊστοχημική θετικότητα των κυττάρων του στις πρωτεΐνες CRH και FasL, ενώ επιβεβαιώθηκε η CRH επαγόμενη επίταση της αποπτωτικής επίδρασης των καρκινωμάτων μέσω του συστήματος Fas/FasL, στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα(108). Τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών αυτών υποδεικνύουν, ότι η CRH πιθανά ενέχει αυτοκρινή - παρακρινή δράση, μέσω των υποδοχέων CRHR1, η οποία ευοδώνει την έκφραση του FasL. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αυξημένη έκφραση της FasL από τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, πιθανά βελτιώνει σημαντικά την αντίσταση των καρκινωμάτων στις επιθέσεις του συστήματος ανοσίας, ευνοώντας έτσι την επιβίωση και την εξέλιξή τους σε μεγαλύτερο στάδιο(108).

Η θετική επίδραση της CRH στις διάφορες σειρές καρκινικών κυττάρων δεν είναι καθολική. Για παράδειγμα, ο *Graziani et al.* έδειξε με μελέτες *in vitro*, ότι η CRH καταστέλλει την ανάπτυξη κυττάρων αδενοκαρκινώματος ενδομητρίου, μέσω των CRHR1 υποδοχέων και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο και χρονοεξαρτώμενο τρόπο(89). Αυτή η δυσαρμονία των αποτελεσμάτων στη βιβλιογραφία, μπορεί να οφείλεται πιθανώς είτε στις διαφορετικές επιδράσεις της CRH ανάλογα με το είδος του ιστού στον οποίο ασκεί τις δράσεις της, είτε στη διαφορετική βιολογική δράση των διάφορων καρκινικών κυτταρικών σειρών. Απαιτούνται σίγουρα μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας και σε διαφορετικά είδη καρκινωμάτων προκειμένου να αποσαφηνιστεί τελικώς πλήρως η σχέση της CRH με τη καρκινογένεση και την ανάπτυξη των καρκινωμάτων.

## **Σχέση Fas/FasL με CRHR2 & UCN**

Όσον αφορά στην ουροκορτίνη και τον υποδοχέα της CRHR2 και την επίδρασή της ή όχι στον αποπτωτικό μηχανισμό Fas/FasL σε κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η πιθανή αυτή σχέση, έχει μελετηθεί σε περιορισμένο βαθμό κυρίως στα κύτταρα του καρκίνου του παχέος εντέρου. Έτσι, στο καρκίνωμα του παχέος εντέρου έχει αποδειχθεί μειωμένη ή καθόλου έκφραση του CRHR2,

---

σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα του εντερικού επιθηλίου(123). Ακόμη, η μειωμένη αυτή έκφραση του CRHR2, φαίνεται να ευνοεί την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και την αναπαραγωγή τους, ενώ έχει συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση και απομακρυσμένες μεταστάσεις(123). Αντιθέτως, η χορήγηση Ucn2, επανευαισθητοποιεί τα κύτταρα του καρκινώματος του παχέος εντέρου στην απόπτωσή τους μέσω του συστήματος Fas/FasL, ρυθμίζοντας ανοδικά την έκφραση του Fas στη κυτταρική τους μεμβράνη(124).

---



## Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ Ή ΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ

Αν και η έννοια του «στρες» προκαλεί στους περισσότερους ανθρώπους αρνητικούς συνειρμούς, εντούτοις βρίσκεται σε αφθονία στη σύγχρονη κοινωνία μας, αποτελώντας μάλιστα μια αρκετά οικεία όψη της καθημερινότητάς μας. Όπως όμως έχει ήδη αναφερθεί, η αντίδραση κάθε ατόμου ξεχωριστά στους διάφορους στρεσογόνους παράγοντες, έχει έναν πρωτόγονο τύπο ειδικότητας, με διαφορετικές αποκρίσεις του συμπαθητικού νευρικού και του επινεφριδιακού ορμονικού συστήματος, που εξαρτώνται από το είδος, την ένταση και τη διάρκεια του στρεσογόνου παράγοντα που επιδρά, όπως αυτά γίνονται αντιληπτά από το άτομο και όπως ερμηνεύονται από αυτό, υπό το πρίσμα των ατομικών εμπειριών και μνημών(125).

Έτσι, το οξύ, βραχυχρόνιο στρες, θεωρείται γενικά ευεργετικό για τον οργανισμό, καθώς ενεργοποιεί και προετοιμάζει τα διάφορα βιολογικά συστήματα ώστε να αυξήσει τις πιθανότητες επιβίωσης του ατόμου, όταν απειλείται η ομοιοστασία του. Από την άλλη, το παρατεταμένο, χρόνιο στρες, μπορεί να έχει πολυάριθμες δυσμενείς επιδράσεις στον οργανισμό. Το χρόνιο στρες, έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργία του HPA άξονα, οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση κορτιζόλης και κατεχολαμινών και σε δυσλειτουργία της ανοσιακής απόκρισης(38,125). Γενικά, το βραχυχρόνιο στρες ορίζεται ως η επίδραση ενός στρεσογόνου παράγοντα η οποία διαρκεί από λεπτά έως μερικές ώρες, ενώ το στο χρόνιο στρες, η επίδραση του στρεσογόνου παράγοντα εμμένει για αρκετές ώρες την ημέρα επί εβδομάδες ή και μήνες(126).

Η ιδέα ότι οι διάφορες ψυχολογικές καταστάσεις μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση μιας ασθένειας, δεν είναι καινούργια. Ήδη, από το 200 προ Χριστού, ο Galen είχε παρατηρήσει ότι οι μελαγχολικές γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε «οιδήματα» των μαστών σε σχέση με τις πιο αισιόδοξες(38). Σήμερα, ύστερα από σειράς μελετών, γνωρίζουμε ότι η επίδραση χρόνιου στρες οδηγεί σε καταστολή ή δυσλειτουργία της ανοσοποιητικής λειτουργίας(126).

Απόδειξη αυτής της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ΚΝΣ και του ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος είναι ότι νευροδιαβιβαστές (όπως η σεροτονίνη, η

---

νορεπινεφρίνη, η ντοπαμίνη και η ακετυλοχολίνη), νευροπεπτίδια (όπως η ουσία P, η CRH και το νευροπεπτίδιο Υ), ορμόνες (όπως η αυξητική ορμόνη, η ACTH και η προλακτίνη), καθώς και επινεφριδιακές ορμόνες (όπως τα κορτικοστεροειδή και η επινεφρίνη), επηρεάζουν την ανοσιακή απάντηση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Επίσης, υποδοχείς των παραπάνω μορίων, ανευρίσκονται σε λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι το ανοσοποιητικό και το νευροενδοκρινικό σύστημα, μοιράζονται κοινά σηματοδοτικά μόρια και υποδοχείς, υπονοώντας ότι ο εγκέφαλος έχει έναν ανοσορυθμιστικό ρόλο και το ανοσοποιητικό σύστημα μια αισθητήρια λειτουργία. Οι κυτταροκίνες ιντερλευκίνη 1, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), η ιντερφερόνη  $\alpha$  και η ιντερφερόνη  $\gamma$  με τη σειρά τους εκκρινόμενες από τα ενεργοποιημένα κύτταρα ανοσίας, μπορούν να μεταβάλλουν τη λειτουργία του HPA άξονα(38).

Έρευνες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι το χρόνιο στρες, μπορεί να καταστείλει πολλές διαφορετικές παραμέτρους της ανοσιακής απόκρισης όπως τη κυτταρική ανοσία, την παραγωγή αντισωμάτων, τη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών – φονέων (NK), τον πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων, τη φαγοκυταρική δράση των ουδετερόφιλων κ.α.(38,126). Άτομα τα οποία αναφέρουν ότι ευρίσκονται υπό την επίδραση χρόνιου στρες ή πάσχουν από κατάθλιψη, έχουν λευκοκυττάρωση, ήπια ελάττωση του απόλυτου αριθμού των κυττάρων φυσικών φονέων, οριακή αύξηση του λόγου των CD4 προς τα CD8 κύτταρα και υψηλότερες συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων(38). Ακόμη ένας σημαντικός μηχανισμός με τον οποίο το χρόνιο στρες καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, είναι η επιτάχυνση του γηρασμού των λεμφοκυττάρων, μέσω καταστολής της δραστηριότητας των τελομερασών των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των μικρότερων τελομερών που αυτή η καταστολή συνεπάγεται(126).

### **Χρόνιο στρες και καρκινογένεση – ανάπτυξη του όγκου**

Ο ρόλος του χρόνιου στρες στην καρκινογένεση και την ανάπτυξη του όγκου, αποτέλεσε και αποτελεί πεδίο έρευνας για πολυάριθμες μελέτες, δεδομένων των ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων του χρόνιου στρες, καθώς και της σημασίας της

---



κυτταρικής ανοσίας στη καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων. Ο όρος «καρκίνος», αποτελείται από μια ομάδα ασθενειών μεγάλης ετερογένειας, ποικίλων αιτιολογιών και διαφορετικής συμμετοχής του συστήματος ανοσίας σε κάθε τύπο καρκίνου. Έτσι, οι καρκίνοι οι οποίοι προκαλούνται ύστερα από έκθεση σε περιβαλλοντικά χημικά καρκινογόνα, πιθανά να επηρεάζονται λιγότερο από ψυχολογικούς, συμπεριφοριστικούς και ανοσιακούς παράγοντες, σε σχέση με τύπους καρκίνου που οφείλονται σε ογκογόνους DNA ιούς, στην ενσωμάτωση γενετικού υλικού ρετροϊού πλησίον ενός κυτταρικού ογκογονιδίου ή τέλος σε άλλους ανοσοτρόπους ιούς, όπως ο Epstein Barr(38).

Επιπροσθέτως, μελέτες σε πειραματόζωα, έδειξαν ότι το χρόνιο στρες, αυξάνει την ευπάθεια και προδιάθεση του οργανισμού για την εμφάνιση καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων (squamous cell carcinoma, SCC), προκαλούμενο από έκθεση σε UV ακτινοβολία. Η επίδραση αυτή, επιτελείται μέσω της καταστολής της ανοσιακής απόκρισης του δέρματος και των κυτταροκινών που παράγονται από Th1 κύτταρα (IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12 & TNF-b), ενώ ταυτόχρονα διεγείρονται ενεργοί ανοσοκατασταλτικοί μηχανισμοί που επιτελούνται μέσω ρυθμιστικών/κατασταλτικών T κυττάρων(126). Ομοίως, τα άτομα με φαινότυπο αγχώδους συμπεριφοράς, που είναι πιο πιθανό να σχετίζονται με αυξημένη επιδεκτικότητα στο χρόνιο στρες, σχετίζονται με καταστολή της «αντι-ογκογόνου» κυτταρικής ανοσίας και αυξημένη ευπάθεια στην εμφάνιση και στην εξέλιξη καρκίνου δέρματος εκ πλακωδών κυττάρων(126).

Πλέον των μελετών που έχουν εστιάσει στον τρόπο με τον οποίο το χρόνιο στρες επιδρά σε βιολογικές διεργασίες που ρυθμίζουν την επιβίωση ή όχι του όγκου, όπως η ανοσολογική επαγρύπνηση, θα πρέπει να στρέψουμε τη προσοχή μας επίσης στους μηχανισμούς με τους οποίους το στρες επηρεάζει βιολογικά γεγονότα, τροποποιώντας την εμφάνιση και τη συσσώρευση σωματικών μεταλλάξεων και την εγκατάσταση γενετικής αστάθειας. Βιολογικές διεργασίες όπως η αύξηση του αριθμού των βλαβών του DNA, μεταβολές στην επισκευή των βλαβών του DNA και καταστολή της απόπτωσης μπορούν να εξηγήσουν τις διάφορες διακυμάνσεις στην έκβαση της ίδιας νόσου. Έτσι, στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται ενδείξεις ότι διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες μπορούν να έχουν δυσμενείς επιδράσεις στο επιδιορθωτικό δυναμικό των βλαβών του DNA. Παρόλα αυτά απαιτείται ακόμη σημαντική έρευνα στο πεδίο αυτό, καθώς αποτελέσματα αρκετών

---

μελετών φαίνονται να είναι αντικρουόμενα. Η μεγάλη όμως ετερογένεια των πληθυσμών που εξετάστηκαν καθώς και των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε περίπτωση, δεν επιτρέπει τη σύγκρισή τους για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος(38).

Αν και βιβλιογραφικά, δεν υπάρχει ακόμη βεβαιότητα για την επίδραση κάποιου συγκεκριμένου ψυχολογικού παράγοντα στη καρκινογένεση, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πιο συνεπή σχέση μεταξύ στρεσογόνων καταστάσεων και ευόδωσης της εξέλιξης ήδη γνωστών όγκων, καθώς και της αποτελεσματικότητας ή μη της χορηγούμενης θεραπείας(38,125).

### **Σχέση χρόνιας φλεγμονής με καρκινογένεση και ανάπτυξη/μετάσταση όγκου**

Ένα είδος χρόνιου στρες, αποτελεί σε επίπεδο κυττάρου αλλά και σε επίπεδο οργανισμού, η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση. Η σχέση μεταξύ της φλεγμονώδους αντίδρασης και της καρκινογένεσης, έχει ήδη αναγνωριστεί από τον 17<sup>ο</sup> αιώνα. Πολλά από τα κύτταρα, τις κυτταροκίνες και τις φυσιολογικές διεργασίες που πρωταγωνιστούν, είναι κοινά τόσο στη φλεγμονή, όσο και στον καρκίνο. Εκτιμάται ότι περίπου το 20% των διάφορων τύπων καρκίνων υποκινείται από χρόνιες φλεγμονές ή επίμονες λοιμώξεις(127,128). Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και κύτταρα φλεγμονής που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και την εξέλιξη του όγκου, έχουν εκτενώς καταγραφεί σε κακοήθειες του στομάχου, του παχέος εντέρου, του δέρματος, του ήπατος, του μαστού, των πνευμόνων και της κεφαλής/τραχήλου(127).

Για παράδειγμα, η επίμονη γαστρίτιδα που προκαλείται λόγω λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου έως κατά 75%, ενώ η ηπατίτιδα Β και C προάγουν την εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και η χρόνια λοίμωξη με υψηλού κινδύνου υποτύπους του ιού HPV, ευθύνεται για την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας(129,130). Όμως, και μη μολυσματικές ασθένειες μπορεί να ενέχονται στην εμφάνιση καρκίνου. Χαρακτηριστικά, ο καρκίνος του παγκρέατος και του προστάτη συνήθως εμφανίζεται ύστερα από χρόνια φλεγμονή των οργάνων αυτών. Τέλος, στενή σχέση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονής και της εμφάνισης

---

κακοήθειας μπορεί να παρατηρηθεί στη νόσο του Crohn, η οποία δεκαπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου(129).

Αν και δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως όλα τα βιολογικά μονοπάτια εκείνα που συνδέουν τη φλεγμονή με την καρκινογένεση, εντούτοις ορισμένα από αυτά έχουν αναγνωριστεί. Στο μικροπεριβάλλον της φλεγμονής ανευρίσκονται αυξημένες συγκεντρώσεις του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ), κυτταροκινών, προσταγλανδινών, δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου (RONS) και microRNAs, οι οποίες επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τον κυτταρικό θάνατο και γηρασμό, το ρυθμό μεταλλάξεων και μεθυλίωσης του DNA, καθώς και την αγγειογένεση. Κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη (IL-6), ανευρίσκονται σε πολλά είδη καρκίνων και εμπλέκονται στην καρκινογένεση και την μετάσταση, μέσω της ρύθμισης του NF-κΒ και του STAT3(127).

Οι παραγόμενες δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου στις περιοχές έντονης φλεγμονής, προκαλούν βλάβες όχι μόνο στο DNA αλλά και σε άλλα βιομακρομόρια όπως πρωτεΐνες και λιπίδια, προκαλώντας τη δυσλειτουργία τους. Η προκαλούμενη δυσλειτουργία μορίων με αντιοξειδωτική δράση, ίσως προκαλεί περεταίρω οξειδωτικό στρες. Έτσι, πιθανά να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος οξειδωτικού στρες που οδηγεί στην εμφάνιση κακοήθειας. Επίσης, η συσσώρευση επιγενετικών αλλαγών, όπως για παράδειγμα η μεθυλίωση του DNA και η απορρύθμιση των microRNAs, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη καρκινογένεση, ιδίως τύπων καρκίνου που σχετίζονται με χρόνιες φλεγμονώδεις αντιδράσεις(131).

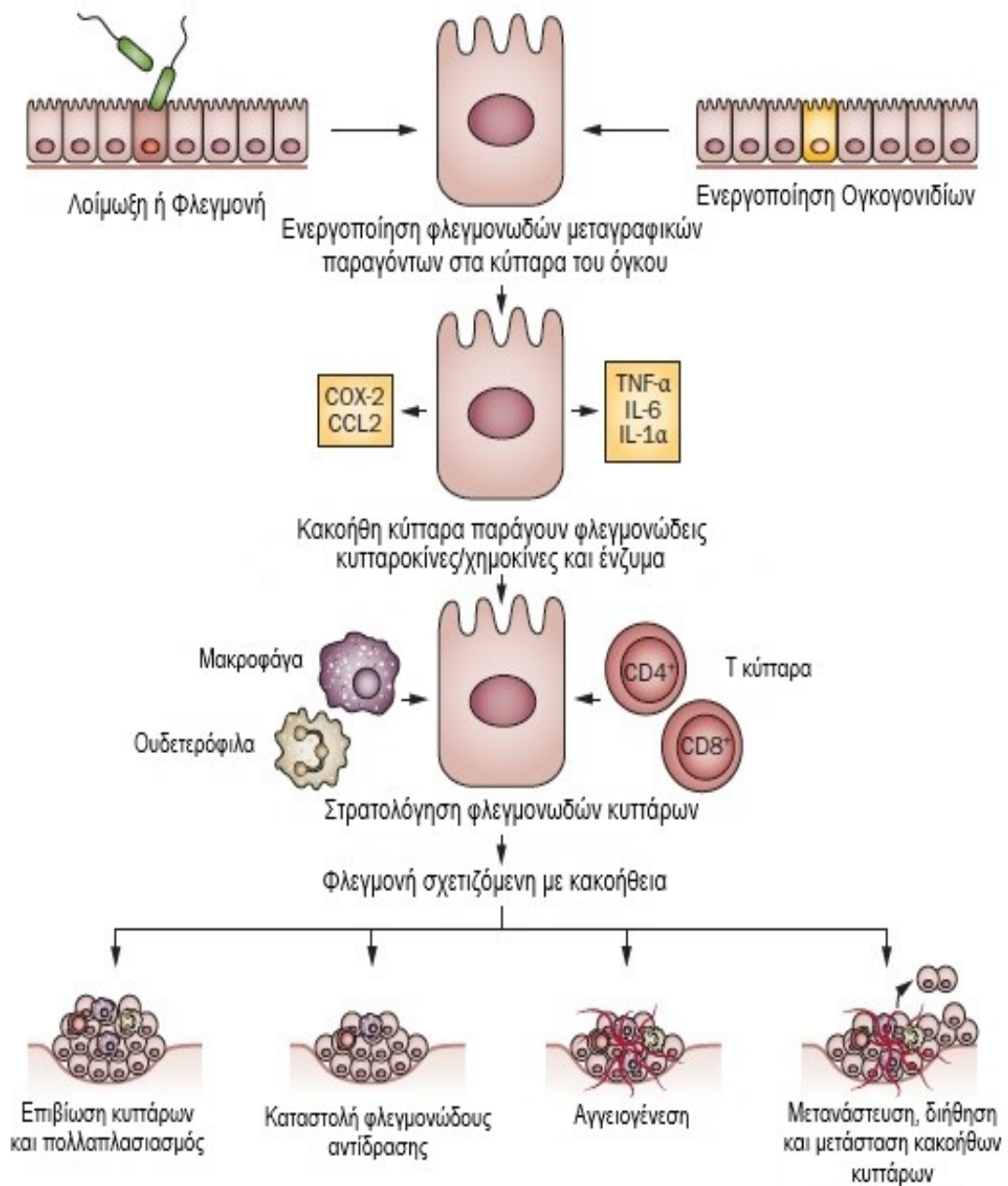
Γενικά, η καρκινογένεση μπορεί να διαχωριστεί σε δύο διακριτά στάδια: Το πρώτο στάδιο ή στάδιο της «έναρξης» και το δεύτερο στάδιο ή στάδιο της «προαγωγής». Κατά το στάδιο της έναρξης (initiation), τα φυσιολογικά κύτταρα υφίστανται μετάλλαξη. Συνήθως μία μόνο σημειακή μετάλλαξη του DNA είναι ανεπαρκής, όμως η συσσώρευση 4-5 μεταλλάξεων μπορεί να οδηγήσει το κύτταρο προς το μονοπάτι της μετάλλαξης προς νεοπλασία. Σημαντικό ρόλο σε αυτό το στάδιο διαδραματίζουν τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου, προκαλώντας βλάβες στο DNA των κυττάρων και γενετική αστάθεια, όπως έχει ήδη αναφερθεί(129).

---

Το στάδιο της έναρξης, διαρκεί έως ότου επιδράσει ένας επιπρόσθετος παράγοντας, ο οποίος θα οδηγήσει στην ανάπτυξη από μεμονωμένα κύτταρα σε έναν πλήρως ανεπτυγμένο πρωτογενή καρκινικό όγκο, σηματοδοτώντας την έναρξη του σταδίου της προαγωγής (promotion). Η αρχική ανάπτυξη της κακοήθειας βασίζεται στον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη περιορισμένη κυτταρική απόπτωση, δύο βιολογικές διεργασίες που διεγείρονται από μηχανισμούς που σχετίζονται στενά με τη φλεγμονώδη αντίδραση. Στην ουσία, οι περισσότεροι μεσολαβητές της φλεγμονής που επηρεάζουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, επιδρούν κατά το στάδιο της προαγωγής του όγκου, προάγοντας εκτός από τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αυξημένη επιβίωση, την αγγειογένεση και τη μετάσταση.(129).

Ακόμα και σε περιπτώσεις κακοήθειας που αναπτύσσεται σε ιστούς που δε φλεγμαίνουν, η ίδια η παρουσία του όγκου προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση. Η έκταση, η ένταση και η φύση της προκαλούμενης φλεγμονής φυσικά διαφέρει, αλλά γενικά τείνει να ευοδώνει την ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου. Τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα εκκρίνοντας κυτταροκίνες στρατολογούν ουδετερόφιλα και μακροφάγα τα οποία με τη σειρά τους ενισχύουν τη φλεγμονώδη απόκριση. Επίσης, η άμεση βλάβη που επιφέρει ο αναπτυσσόμενος όγκος στους παρακείμενους ιστούς, ενεργοποιεί εγγενείς φλεγμονώδεις μηχανισμούς αποκατάστασης της ιστικής βλάβης. Τέλος, η ασκούμενη πίεση του αναπτυσσόμενου όγκου σε παρακείμενους ιστούς και αγγεία, προκαλεί τοπική υποξία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στη παραγωγή κυτταροκινών και αγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων, στρατολογώντας μακροφάγα και προκαλώντας νεοαγγείωση. Σε αντίθεση με την οξεία φλεγμονή, οι παραπάνω φλεγμονώδεις αντιδράσεις εμμένουν για όσο η καρκινική μάζα συνεχίζει να προκαλεί βλάβες σε παρακείμενες φυσιολογικές δομές και παράγονται οι σχετικές κυτταροκίνες, οδηγώντας σε αντίδραση τύπου χρόνιας φλεγμονής(127).

---



Εικόνα 11: Απεικόνιση της μοριακής βάσης της σχετιζόμενης με κακοήθεια φλεγμονής(128)



## ΠΑΡΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥΣ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Μέχρι σήμερα, τα πεπτίδια που σηματοδοτούν τα βιολογικά μονοπάτια απόκρισης στο στρες έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών και η έκφρασή τους έχει μελετηθεί σε πολλούς ιστούς, τόσο του ΚΝΣ αλλά και της περιφέρειας. Η CRH και οι υποδοχείς της, ως η κύρια ορμόνη που ενέχεται στο σύστημα του στρες, αλλά και εκείνη που ανακαλύφθηκε πρώτη, έχει μελετηθεί διεξοδικότερα, σε αντίθεση με την ουροκορτίνη. Ωστόσο, η διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την έκφραση των ορμονών αυτών στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας και στις σχετιζόμενες με αυτό παθολογικές καταστάσεις, είναι σχετικά περιορισμένη.

Όσον αφορά στην έκφραση της CRH σε υγιείς ιστούς, έχει μελετηθεί η έκφραση της CRH σε υγιή κύτταρα του ενδομητρίου, τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όσο και κατά τη διάρκεια των διαφόρων φάσεων του κύκλου. Πιο συγκεκριμένα, έχει εντοπιστεί, τόσο το mRNA, όσο και το τελικό πεπτίδιο της CRH σε κύτταρα του αδενικού επιθηλίου του ενδομητρίου. Ωστόσο, η CRH εκφράζεται επίσης στα κύτταρα του στρώματος εκείνα τα οποία έχουν υποστεί φθαρτοποίηση(132,133). Οι υποδοχείς της CRH εκφράζονται και στα κύτταρα του στρώματος αλλά και του επιθηλίου. Επίσης, τα κύτταρα του μυομητρίου, εκφράζουν τόσο CRH, όσο και τους υποδοχείς της CRHR1 και CRHR2 και πιθανά έχουν ρόλο στη ρύθμιση της συστατικότητας του μυομητρίου(132,133). Η CRH, διεγείρει τη φθαρτοποίηση του ενδομητρίου τόσο άμεσα, όσο και έμμεσα, επιδρώντας σε τοπικά παραγόμενους προφλεγμονώδεις παράγοντες (προσταγλανδίνη E2 και κυτταροκίνες IL-1, IL-6) και τελικά τροποποιώντας το δυναμικό φθαρτοποίησης της προγεστερόνης(134).

Κατά τη διάρκεια της κύησης, CRH διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο. Από μελέτες σε τρωκτικά, έχει εντοπιστεί αυξημένη έκφραση της CRH κατά 3,5 φορές, στα σημεία της εμφύτευσης της βλαστοκύστης, υποκρύπτοντας πιθανή επίδραση της CRH στη σημαντική αυτή βιολογική διεργασία(134). Κατά την εμφύτευση, η απάντηση του ενδομητρίου στην εμφυτευόμενη βλαστοκύστη έχει χαρακτήρες άσηπτης φλεγμονής, παρόλα αυτά το έμβρυο καταφέρνει τις περισσότερες περιπτώσεις να καταστείλει τη φλεγμονώδη απόκριση και να αποτρέψει την απόρριψή του. Το σύστημα Fas/FasL είναι ένας από τους

---

μηχανισμούς που ενέχονται στην ανοσοδιαφυγή. Η CRH επάγει την έκφραση του αποπτωτικού πεπτιδίου FasL στα κύτταρα της τροφοβλάστης και του φθαρτού και αυξάνει την απόπτωση των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων επάγοντας τον FasL, συμμετέχοντας στην ανοσοανοχή του αναπτυσσόμενου εμβρύου.

Εκτός όμως από την ανίχνευση των «ορμονών του στρες» σε υγιείς ιστούς του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, η CRH και η ουροκορτίνη, καθώς και οι υποδοχείς τους CRHR1 και CRHR2, έχουν επίσης εντοπιστεί σε σημεία φλεγμονής δρώντας σαν προφλεγμονώδεις παράγοντες. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι τα κύτταρα ενδομητριωσικών εστιών εκφράζουν τα mRNA της CRH και της UCN και εμφανίζουν έντονη θετική χρώση για τις δύο αυτές ορμόνες(64). Ακόμη, η ίδια μελέτη έδειξε ότι τα κύτταρα του ενδομητρίου των γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση, υπερεκφράζουν τους υποδοχείς CRHR1 και CRHR2, σε σχέση με τα κύτταρα του ενδομητρίου υγιών γυναικών, καθώς και ότι η έκφραση αυτή τόσο των υποδοχέων όσο και των CRH και UCN, είναι αυξημένη στις ενδομητριωσικές εστίες, σε σχέση με το φυσιολογικό ενδομήτριο των πάσχουσων γυναικών(64). Τόσο ο χρόνιος πυελικός πόνος, όσο και η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση που ενέχονται στην ενδομητρίωση, δρουν σαν στρεσογόνου παράγοντες, απορυθμίζοντας την ομοιόσταση προς μια κατάσταση αυξημένου στρες. Η υπερέκφραση των ορμονών τους στρες και των υποδοχέων τους λοιπόν στις ενδομητριωσικές εστίες, πιθανά να διαδραματίζει κάποιο αυτοκρινή/παρακρινή ρόλο στη παθογένεια της ενδομητρίωσης, συντηρώντας ένα μικροπεριβάλλον χρόνιας φλεγμονής και υπογονιμότητας(64).

Δεδομένου ότι και οι κακοήθεις παθήσεις αποτελούν ένα είδος στρες απειλώντας την ομοιόσταση του οργανισμού, η έκφραση των πεπτιδίων που μεσολαβούν την απόκριση στο στρες, έχει μελετηθεί επίσης σε ορισμένα είδη γυναικολογικών καρκίνων, με προεξέχοντα τον συχνότερο γυναικολογικό καρκίνο στις ανεπτυγμένες χώρες, εκείνον του ενδομητρίου. Όπως πρώτος έδειξε ο *Μακρυγιαννάκης Α. και συνεργάτες*(132), κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα ενδομητρίου της κυτταρικής σειράς του Ishikawa – ένα καλά διαφοροποιημένο αδenoκαρκίνωμα ενδομητρίου – παράγουν in vitro CRH η οποία και εντοπίζεται ανοσοϊστοχημικά με τη μορφή κόκκων στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων. Μετά την εντόπιση της CRH στα καρκινικά κύτταρα του ενδομητρίου, έμενε να

---



προσδιοριστεί και η επίδρασή της ή μη, στην ανάπτυξη του όγκου. Έτσι, αρχικά ο *Graziani και συνεργάτες*, χρησιμοποιώντας καρκινικά κύτταρα Ishikawa, έδειξε ότι η CRH αναστέλλει *in vitro* την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μέσω της πρόσδεσής της στους CRHR1 υποδοχείς και ενεργοποίησης του μονοπατιού του cAMP-PKA(89). Σε μελέτες όμως που ακολούθησαν από τον ίδιο, αν και περιορισμένης έκτασης, φάνηκε ότι τα καρκινικά κύτταρα Ishikawa εκείνα που εκφράζουν τον υποδοχέα CRHR1 – και άρα επηρεάζονται από την CRH – χαρακτηρίζουν κακοήθειες με επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά(135).

Η παραπάνω τοποθέτηση επιβεβαιώθηκε επίσης από τον *Jo και συνεργάτες*(136) ο οποίος έδειξε ότι αν και η CRH αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου των καρκινικών κυττάρων, χωρίς αυτή η αναστολή να σχετίζεται με απόπτωση κυττάρων, εντούτοις σχετίζεται με αυξημένη διεισδυτικότητα και μετρίως αυξημένο δυναμικό μετανάστευσης. Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα αποδόθηκαν εν μέρη στην έμμεση αλληλεπίδραση άλλων παραγόντων, όπως προφλεγμονωδών κυτταροκινών και πεπτιδίων(136). Εκτός όμως από τις μελέτες σε κυτταρικές σειρές Ishikawa, η έκφραση των CRH, CRHR1 και CRHR2, όπως επίσης και η υποκυτταρική τους εντόπιση, μελετήθηκε επίσης σε μια σειρά από καρκινώματα ενδομητρίου από τον *Miceli και συνεργάτες*(137). Στη μελέτη αυτή, επιβεβαιώθηκε η έκφραση του CRH στα κύτταρα του καρκίνου του ενδομητρίου, η οποία και εντοπίστηκε στο κυτταρόπλασμα με τη μορφή δύο διαφορετικών προτύπων: διάχυτη και ακιδωτή. Η ακιδωτή κυτταροπλασματική εντόπιση της CRH ανευρίσκεται κυρίως σε φυσιολογικά κύτταρα του αδενικού επιθηλίου του ενδομητρίου, ενώ η διάχυτη εντόπιση συσχετίστηκε βιολογικές αλλαγές που επιφέρει η κακοήθη μετάλλαξη των κυττάρων(137). Επίσης, η έκφραση του τύπου-R1 υποδοχέα της CRH, συσχετίστηκε με όγκους που εκφράζουν προγεστερονικούς υποδοχείς και επομένως με καλύτερα διαφοροποιημένο και λιγότερο επιθετικό φαινότυπο. Αντιθέτως, η έκφραση του CRHR2 υποδοχέα, εντοπίστηκε κυρίως στο κυτταρόπλασμα όγκων μεγαλύτερου σταδίου (II – IV), σε σχέση με τα κύτταρα όγκων σταδίου I και προτάθηκε η συσχέτιση της αυξημένης έκφρασης του CRHR2 με χειρότερη πρόγνωση της νόσου. Τέλος, παρατηρήθηκε για πρώτη φορά πυρηνική εντόπιση του CRHR2 υποδοχέα, σε υγιή κύτταρα πέριξ των νεοπλασματικών, με άγνωστη λειτουργική σημασία(137). Πάντως, ο *Hao και συνεργάτες*(138), με μελέτες τόσο

---

in vitro όσο και in vivo σε κύτταρα καρκινώματος του πνεύμονα (Lewis Lung Carcinoma Cells – LLCC), έδειξαν ότι η UCN2, μέσω της πρόσδεσής της στον υποδοχέα της CRHR2, προάγει την αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, τόσο άμεσα, όσο και έμμεσα μέσω της κατασταλτικής της επίδρασης στην αγγείωση του αναπτυσσόμενου όγκου.

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των μελετών που ανευρίσκεται στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της CRH και συγγενών πεπτιδίων στην ανάπτυξη των διάφορων όγκων, πιθανότατα εξαρτάται από το είδος του ιστού πάνω στον οποίο ασκεί την επίδρασή της. Επίσης, η παρατηρούμενη αυτή επίδραση in vitro, μπορεί να διαφέρει αισθητά από την επίδραση της CRH in vivo, λόγω της συνεισφοράς πλήθους άλλων παραγόντων.

Επιπρόσθετα, με χρήση τεχνικών ανοσοϊστοχημείας, αποδείχθηκε η έκφραση των πεπτιδίων CRH, CRHR1, CRHR2 καθώς και FasL σε κύτταρα καρκίνου των ωοθηκών. Μάλιστα, το μεγαλύτερο στάδιο του όγκου, συσχετίστηκε με αυξημένη έκκριση των πεπτιδίων CRH και FasL(108). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι η CRH προάγει την υπερέκκριση του FasL χωρίς όμως να έχει κάποια επίδραση στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Η υπόθεση της μελέτης αυτής, ότι η CRH επιδρώντας με αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο προάγει την επιβίωση και την εξέλιξη του όγκου, ρυθμίζοντας την αύξηση της έκκρισης του FasL, προάγοντας τελικά την ανοσοδιαφυγή των καρκινικών κυττάρων από τα κύτταρα της άμυνας του οργανισμού(108), φάνηκε να επαληθεύεται επίσης από μελέτες σε καρκίνωμα του τραχήλου.

Κατά την in vitro μελέτη της έκφρασης της CRH σε κύτταρα καρκινώματος τραχήλου (HeLa cells), διαπιστώθηκε η έκφραση και η κυτταροπλασματική εντόπιση της CRH στα κύτταρα HeLa, η έκφραση των υποδοχέων CRHR1 και CRHR2, καθώς και η CRH – εξαρτώμενη αύξηση της έκφρασης του FasL, προάγοντας πιθανότατα την ανοσοδιαφυγή των καρκινικών κυττάρων. Περιπτώσεις καρκινωμάτων τραχήλου που εκφράζουν τον FasL, συσχετίστηκαν επίσης με δυσμενέστερη έκβαση της νόσου(114).

Σε συνέχεια των μελετών σε κύτταρα καρκινωμάτων ενδομητρίου, μια κακοήθια οιστρογονοεξαρτώμενη, η ίδια ομάδα του Graziani και συνεργατών(139), μελέτησαν την in vitro έκφραση και την επίδραση της CRH σε κύτταρα καρκινώματος μαστού με θετικούς

---

οιστρογονικούς υποδοχείς. Στη μελέτη αυτή, βρέθηκε ότι η CRH αναστέλλει τον επαγόμενο από οιστρογόνα πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, μέσω της πρόσδεσής της στον CRHR1 υποδοχέα της. Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε και από άλλη μια μελέτη σε κύτταρα καρκινώματος μαστού. Έτσι, η *Ανδρουλιδάκη και συνεργάτες*(140) έδειξαν ότι τα κύτταρα καρκινώματος μαστού εκφράζουν κυρίως τον CRHR1 υποδοχέα και μόνο σε μικρές ποσότητες τον CRHR2 και η CRH ασκεί κατασταλτική επίδραση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, με ταυτόχρονη αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης και προαγωγή τόσο της διεισδυτικότητας όσο και του μεταναστευτικού δυναμικού των καρκινικών κυττάρων. Οι παραπάνω δράσεις υπονοούν ίσως ότι στρεσογόνες καταστάσεις που οδηγούν σε έκκριση CRH, ίσως ευνοούν την εξέλιξη του όγκου και προωθούν τη μετάστασή του(140).

---



# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη συλλογή των προς μελέτη ιστολογικών υλικών, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στα ηλεκτρονικά αρχεία του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Τα κριτήρια αναζήτησης περιελάμβαναν τα ιστολογικά δείγματα αιδοίου (βιοψίες και εκτομές), ασθενών όλων των ηλικιακών ομάδων που διαγνώσθηκαν το χρονικό διάστημα 2005 - 2015. Στη συνέχεια, επιλέχθηκαν εκείνες οι περιπτώσεις οι οποίες είχαν διαγνωσθεί ως ομαλός/σκληρυντικός λειχήνας, πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση και πλακώδες καρκίνωμα αιδοίου.

Η επιλογή έγινε με την προϋπόθεση ότι υπήρχε επαρκές υλικό ώστε να πραγματοποιηθεί πολυπαραμετρική ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Συνολικά, από τη βάση δεδομένων αξιοποιήθηκαν 73 περιπτώσεις, εκ των οποίων 31 περιπτώσεις αφορούσαν σε λειχήνα αιδοίου, 27 σε ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση αιδοίου και 29 σε πλακώδες καρκίνωμα αιδοίου.

Από τους εγκλεισμένους σε κύβους παραφίνης ιστούς παρασκευάστηκαν ιστολογικές τομές πάχους 3 μm με τη χρήση περιστροφικού μικροτόμου, οι οποίες προωθήθηκαν προς ανοσοϊστοχημική μελέτη.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση των δειγμάτων για τα αντισώματα CRH, UCN και Fas πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το αυτόματο σύστημα ανοσοϊστοχημικής χρώσης DAKO Autostainer LINK48, ενώ το πλήρως αυτόματο σύστημα ανοσοϊστοχημικής χρώσης VENTANA Benchmark XT, χρησιμοποιήθηκε για την χρώση με τα αντισώματα CRHR1, CRHR2 και Fas-L.

Τα πρωτοταγή πολυκλωνικά αντισώματα κουνελιών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα εξής:

- Anti-CRH/Pro Crh Picoband™ Antibody A00629
- Anti-Urocortin Antibody A01807 και
- Anti-FAS Antibody PB9252,

η προμήθεια των οποίων έγινε από τη Boster Biological Technology U.S.A. καθώς και τα:

---

- Rabbit CRHR1 Polyclonal Antibody MBS2552261, MyBioSource Inc., U.S.A.
- Anti- CRHR2 Antibody FNab01975, FineTest, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, CN
- Anti-FAS-L Antibody PA1576, Boster Biological Technology U.S.A.

## **Πρωτόκολλο ανοσοϊστοχημικής χρώσης CRH, UCN και Fas**

Η αποπαραφίνωση των ιστολογικών τομών πραγματοποιήθηκε επωάζοντας τες στους 60°C για 20 λεπτά και στη συνέχεια εμβαπτίζοντας τες δις σε ξυλόλη για 10 λεπτά τη κάθε φορά. Η ενυδάτωση των τομών πραγματοποιήθηκε με εμβάπτισή τους διαδοχικά σε:

- Κρύα ξυλόλη για 2 λεπτά
- Διάλυμα αλκοόλης 100% και ξυλόλης, σε αναλογία 1:1, για 2 λεπτά
- 100% αλκοόλη για 1 λεπτό
- 96% αλκοόλη για 1 λεπτό

Μετά την ενυδάτωσή του, οι ιστολογικές τομές τοποθετήθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα (Envision Flex wash buffer, Dako). Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε ανάκτηση των αντιγονικών επιτόπων με την εμβάπτισή τους σε διάλυμα κιτρικού (PH=6) και τη χρήση μικροκυμάτων για 5 λεπτά, επί 4 διαδοχικές φορές και ακολούθως επώαστηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 20 λεπτά.

Ο αποκλεισμός ενδογενών υπεροξειδασών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Envision FLEX Peroxidase Blocking Reagent R.T.U. (DAKO) για 5 λεπτά. Στη συνέχεια τα δείγματα επώαστηκαν διαδοχικά για 30 λεπτά με το πρωτογενές αντίσωμα και εν συνεχεία για άλλα 30 λεπτά με το δευτερογενές αντίσωμα (Secondary reagent FLEX+ mouse LINKER DAKO). Μετά από διαδοχικά ξεπλύματα ακολούθησε τοποθέτηση του χρωμογόνου FLEX DAB (DAKO) σε αραιώση 1:50. Εν συνεχεία έγινε χρώση με αιματοξυλίνη 10%, ακολούθησε αφυδάτωση (εμβάπτισή σε ανιόντα διαλύματα αλκοόλης 95%, 95%, 100% και 100%) και κατόπιν κάλυψη των αντικειμενοφόρων πλακών με καλυπτρίδες.

Οι ανοσοχρώσεις πραγματοποιήθηκαν σε συγκέντρωση 1:200, 1:100 και 1:200 για τα αντισώματα CRH, UCN και FAS. Σε όλες τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις και σε κάθε

---



running, χρησιμοποιήθηκαν θετικοί και αρνητικοί μάρτυρες. Ως θετικοί μάρτυρες για την εκτίμηση της ανοσοχρώσης στις πρωτεΐνες CRH και UCN χρησιμοποιήθηκαν ιστολογικές τομές πλακούντα και για την εκτίμηση της ανοσοχρώσης FAS, ιστολογικές τομές καρκινώματος πνεύμονα. Ως αρνητικοί μάρτυρες, χρησιμοποιήθηκαν ιστολογικές τομές με παράληψη της προσθήκης του πρωτογενούς αντισώματος.

## **Πρωτόκολλο ανοσοϊστοχημικής χρώσης CRHR1, CRHR2 και Fas-L**

Η ανοσοϊστοχημική χρώση των τομών για τις πρωτεΐνες CRHR1, CRHR2 και Fas-L, πραγματοποιήθηκε στο πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα VENTANA Benchmark XT Autostainer (Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ, USA). Η αναγνώριση της θέσης πρόσδεσης των αντισωμάτων, πραγματοποιήθηκε αυτόματα με τη χρήση του OptiView DAB IHC Detection Kit (Roche Diagnostics, Catalog No. 760-700), σύμφωνα με τις οδηγίες του προμηθευτή. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε περιγράφεται παρακάτω:

Οι τομές υπέστησαν αυτόματη αποπαραφινολοποίηση με τη χρήση EZ Prep (Pre-dilute) (Roche Diagnostics, Catalog No. 950-101) και εν συνεχεία επώαση για 30 λεπτά σε κυτταρικό διάλυμα Cell Conditioning 1 (Roche Diagnostics, Catalog No. 950-124), ένα ρυθμιστικό διάλυμα με ελαφρώς βασικό PH βασισμένο στο Tris, το οποίο δρα διακόπτοντας τους ομοιοπολικούς δεσμούς που σχηματίζονται στους ιστούς από τη φορμόλη, επιτρέποντας έτσι την έκθεση των αντιγονικών επιτόπων. Η αναστολή της δράσης της ενδογενούς υπεροξειδάσης πραγματοποιήθηκε με το συστατικό OptiView Peroxidase Inhibitor (3.0% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) του OptiView DAB IHC Detection Kit.

Στη συνέχεια, αφού πραγματοποιήθηκε η αυτόματη πλύση των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα Reaction Buffer (Roche Diagnostics, Catalog No 950-300), πραγματοποιήθηκε η επώαση με το πρωτογενές αντίσωμα στους 37°C για 8 λεπτά. Η αναγνώριση των σημείων πρόσδεσης των αντισωμάτων πραγματοποιήθηκε με το OptiView DAB IHC Detection Kit (Roche Diagnostics, Catalog No. 760-700) **[Εικόνα 12]**, το οποίο περιέχει τα κάτωθι:

- **OptiView HQ Universal Linker:** περιέχει ένα μίγμα HQ-σημασμένων αντισωμάτων κατόπικας εναντίων των πρωτογενών αντισωμάτων κουνελιού (το HQ
-

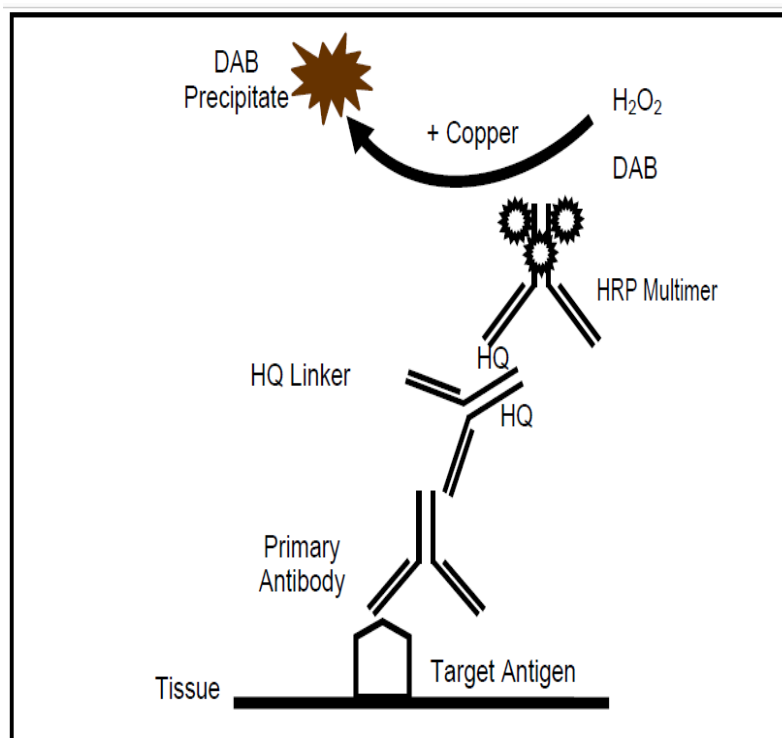
είναι ένα απτένιο, συνδεδεμένο με ομοιοπολικό δεσμό στο αντίσωμα κασίικας) (<50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), σε ένα πρωτεϊνικό ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει ProClin 300, ένα συντηρητικό.

- **OptiView HRP Multimer:** περιέχει ένα τριτοταγές HRP σημασμένο (Horseradish Peroxidase – Υπεροξειδάση Αγριοραπανίδας) μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικίου έναντι του HQ-σημασμένου αντισώματος (<40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) σε ένα πρωτεϊνικό ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει ProClin 300, ένα συντηρητικό.
- **OptiView H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Περιέχει 0.04% Υπεροξειδίου του Υδρογόνου σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών
- **OptiView DAB:** Περιέχει 0.2% χρωμογόνου 3,3' διαμινοβενζιδίνη (DAB)
- **OptiView Copper:** Περιέχει θειικό χαλκό (5.0 g/L) σε ρυθμιστικό διάλυμα οξικού οξέως.

Μετά από κάθε βήμα, οι τομές ξεπλένονταν αυτόματα σε ρυθμιστικό διάλυμα Reaction Buffer (Roche Diagnostics, Catalog No 950-300)

Τέλος, μετά το τελικό ξέπλυμα, οι ιστολογικές τομές χρώστηκαν με αιματοξυλίνη. Οι ανοσοχρώσεις πραγματοποιήθηκαν σε συγκέντρωση 1:100, 1:200 και 1:300 για τα αντισώματα CRHR1, CRHR2 και Fas-L. Σε όλες τις ανοσοιστοχημικές χρώσεις και σε κάθε running, χρησιμοποιήθηκαν θετικοί και αρνητικοί μάρτυρες. Ως θετικοί μάρτυρες για την εκτίμηση της ανοσοχρώσης στις πρωτεΐνες CRHR1, CRHR2 και Fas-L, χρησιμοποιήθηκαν ιστολογικές τομές θυρεοειδούς αδένου, ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και καρκινώματος εντέρου αντίστοιχα. Ως αρνητικοί μάρτυρες, χρησιμοποιήθηκαν ιστολογικές τομές με παράληψη της προσθήκης του πρωτογενούς αντισώματος.

---



*Εικόνα 12: Σχηματική απεικόνιση σήμανσης συγκεκριμένου επιτόπου μέσω του συστήματος OptiView DAB IHC Detection Kit (Roche Diagnostics) που χρησιμοποιήθηκε στο αυτοματοποιημένο σύστημα Ventana. Πηγή: Διαφημιστική καμπάνια της Roche Diagnostics.*

## Αξιολόγηση των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων

Η αξιολόγηση των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων πραγματοποιήθηκε σε διοφθάλμιο οπτικό μικροσκόπιο, διπλής συμπαρατήρησης (Nikon Eclipse 50i), από δύο παθολογοανατόμους. Σε κάθε περίπτωση, η εκτίμηση των ανοσοχρώσεων πραγματοποιήθηκε σε καλά διατηρημένο ιστό, χωρίς artifacts ή νέκρωση. Η εκτίμηση της έκφρασης των πρωτεϊνών έγινε με ημιποσοτικό τρόπο, χρησιμοποιώντας το **H - score** (Hirsch - Score), όπως έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία(141). Σε κάθε περίπτωση, αξιολογήθηκαν η ένταση της ανοσοχρώσης ως: 0 = αρνητική χρώση, 1 = ασθενής, 2 = μέτρια και 3 = έντονη χρωστική αντίδραση, καθώς και το επί τοις εκατό ποσοστό των θετικών κυττάρων, σε κάθε μια από τις παραπάνω κατηγορίες. Το τελικό H-score υπολογίστηκε με βάση τον μαθηματικό τύπο:

**H-score = [1 × (% cells 1+) + 2 × (% cells 2+) + 3 × (% cells 3+)],** το οποίο και κυμαίνεται από **0** έως και **300**.

Οι ανοσοχρώσεις ήταν κυτταροπλασματικές για τις πρωτεΐνες CRH, CRHR1, CRHR2, Fas και Fas-L, ενώ για την UCN η ανοσοχρώση ήταν κυτταροπλασματική και πυρηνική.

## Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το διαδεδομένο στατιστικό λογισμικό SPSS έκδοση 22 (IBM SPSS version 22, Armonk, NY, USA), όπως αυτό διατίθεται από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Για τη στατιστική σύγκριση των αποτελεσμάτων του H-score για κάθε μια από τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις (CRH, UCN, CRHR1, CRHR2, Fas και FasL), μεταξύ των τριών κατηγοριών νόσου (λειχήνας, VIN, πλακώδες καρκίνωμα), χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό test Kruskal – Wallis H-test. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου το test οδηγούσε στην απόρριψη της αρχικής μηδενικής υπόθεσης, ότι δεν υπήρχε δηλαδή στατιστικώς σημαντική διακύμανση των κατανομών του H score των ανοσοχρώσεων μεταξύ των τριών κατηγοριών νόσων, πραγματοποιήθηκε Mann Whitney U test. Για όλες τις παραπάνω αναλύσεις, ως όριο στατιστικής σημαντικότητας επιλέχθηκε το  $p < .05$ .

Τέλος, ειδικά για τη χρώση με το αντίσωμα έναντι της UCN, αξιολογήθηκε και η πυρηνική χρώση των κυττάρων στις διάφορες κατηγορίες νόσων.

---

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 1. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης CRH

Ανοσοϊστοχημική χρώση για την CRH πραγματοποιήθηκε συνολικά σε 26 περιπτώσεις λειχήνα, 26 περιπτώσεις VIN και 29 περιπτώσεις διηθητικού καρκινώματος, με τους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις που αναφέρονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 3).

CRH	N	H score		Mean	Std. Error	Std. Deviation
		Min	Max			
Λειχήνας	26	5	80	36.2	4.5	23.1
VIN	26	20	150	89.4	7.2	36.7
Καρκίνος	29	10	240	127.4	8.1	43.5

Πίνακας 3: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση CRH

Για να εξετάσουμε εάν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω μέσων όρων, πραγματοποιήθηκε το Kruskal – Wallis H Test ώστε να αναλυθούν οι διαφορές της έκφρασης της CRH στις τρεις διαφορετικές κατηγορίες νόσου. Το test εντόπισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Chi square = 44.9,  $p < .001$ ,  $df = 2$ ) μεταξύ των δειγμάτων λειχήνα, VIN και διηθητικού καρκίνου (Πίνακας 4 & Πίνακας 5), οπότε πραγματοποιήθηκαν Mann Whitney U Tests μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών, για τον εντοπισμό των διαφορών.

CRH	
Chi – square	44.9
df	2
Asymp. Significance	< .001

Πίνακας 4: CRH, αποτελέσματα Kruskal – Wallis H Test

CRH	N	Mean Rank
Λειχήνας	26	17.6
VIN	26	43.3
Καρκίνος	29	59.9
Σύνολο	81	

Πίνακας 5: CRH, Kruskal – Wallis H Test, μη παραμετρική βαθμολόγηση

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση μεταξύ της έκφρασης της CRH σε περιπτώσεις λειχήνα και ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Το Mann – Whitney Test έδειξε, ότι η έκφραση της CRH στις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της έκφρασης στα δείγματα λειχήνα ( $U = 77.5$ ,  $Z = -4.8$ ,  $p < .001$  two tailed) (Πίνακας 6).

Ομοίως, μεταξύ ιστικών δειγμάτων λειχήνα και διηθητικού καρκινώματος αιδοίου, η έκφραση της CRH στον καρκίνο του αιδοίου είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της έκφρασης στα δείγματα λειχήνα ( $U = 30$ ,  $Z = -5.9$ ,  $p < .001$  two tailed) καθώς και της έκφρασης στις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις αιδοίου ( $U = 175$ ,  $Z = -3.4$ ,  $p = .001$  two tailed) (Πίνακας 7 & 8).

Λειχήνας - VIN	CRH
Mann-Whitney U	77.5
Z	-4.8
Asymp. Sig. (2-tailed)	< .001

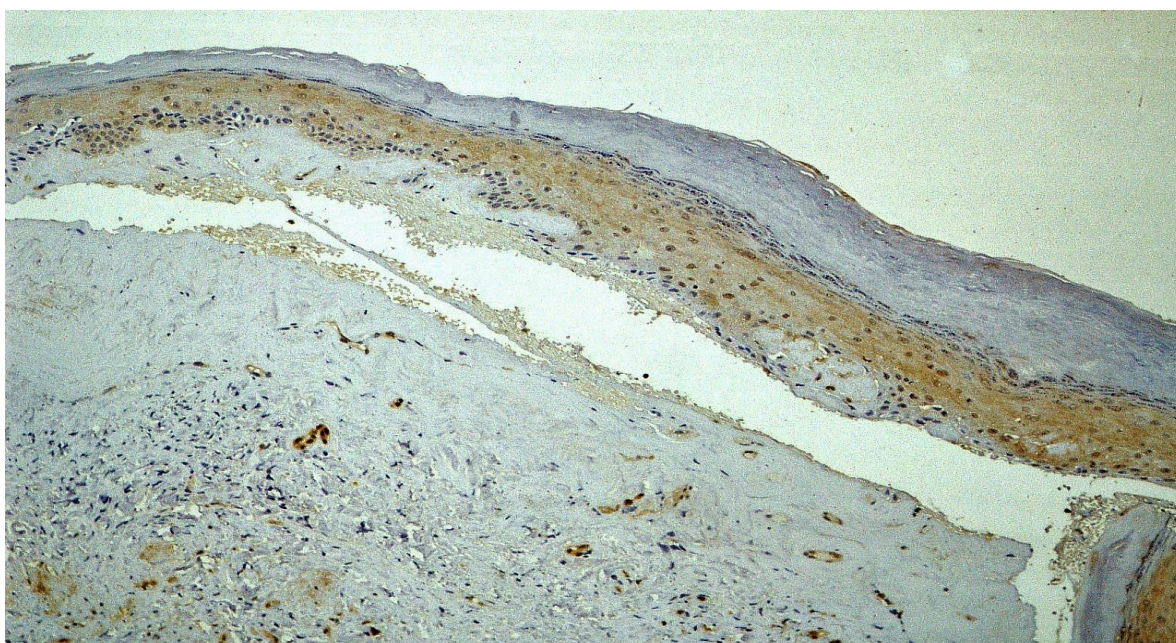
Πίνακας 6: CRH, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και VIN

VIN – Καρκίνος	CRH
Mann-Whitney U	1
Z	-3.4
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

Πίνακας 7: CRH, Mann – Whitney U Test μεταξύ VIN και πλακώδους καρκινώματος

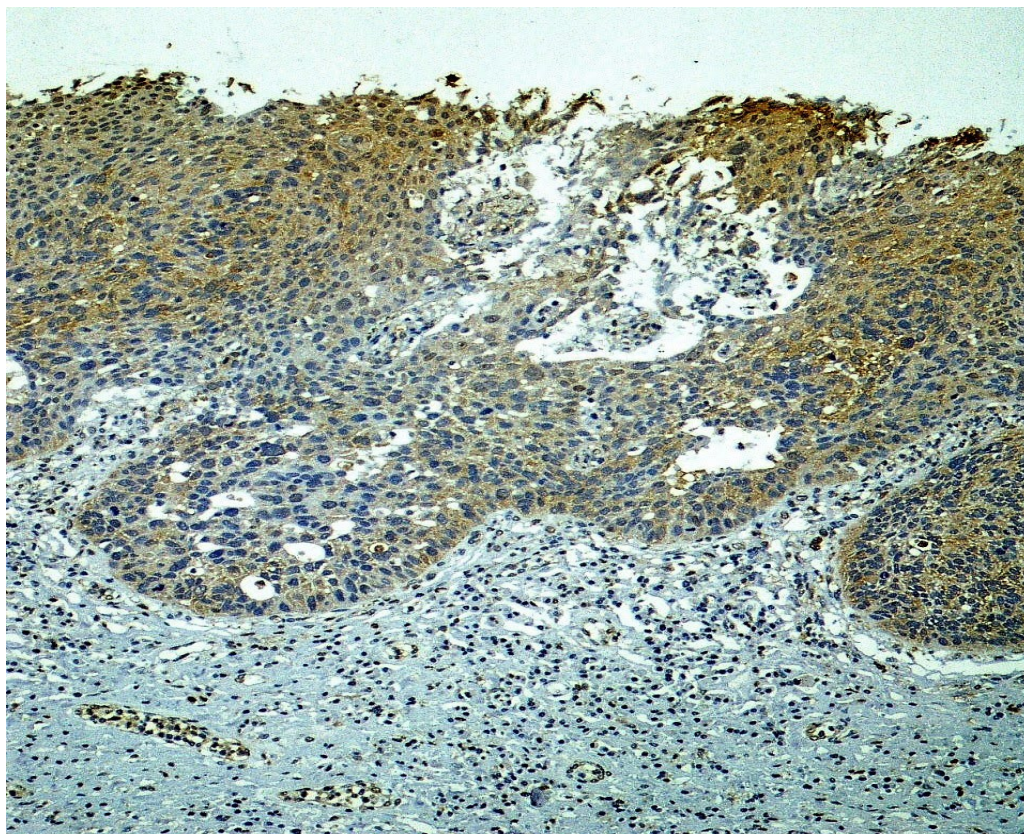
Λειχήνας – Καρκίνος	CRH
Mann-Whitney U	30
Z	-5.9
Asymp. Sig. (2-tailed)	< .001

Πίνακας 8: CRH, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και πλακώδους καρκινώματος

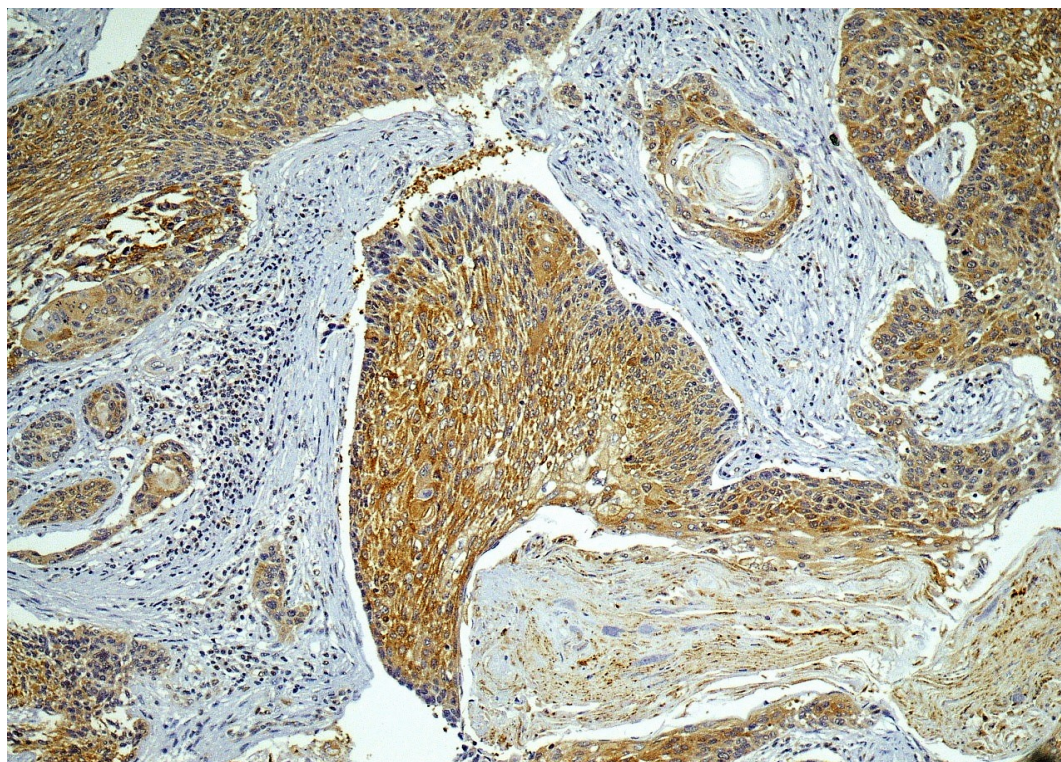


Εικόνα 13: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRH σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x100. Η ανοσοχρώση εμφανίζεται ασθενής και διάχυτη κυτταροπλασματική.



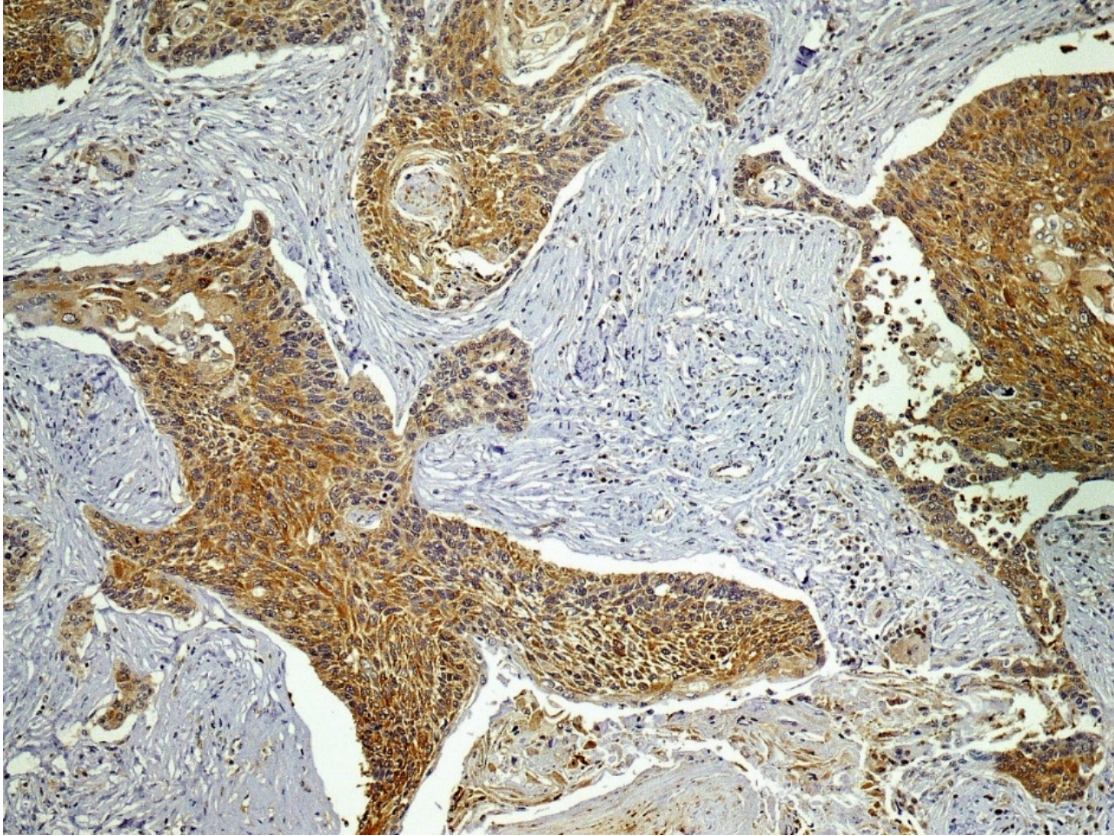


*Εικόνα 14: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRH σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x100. Η ένταση της ανοσοχρώσης εμφανίζεται ασθενής και διάχυτη κυτταροπλασματική, με εντονότερο όμως σήμα σε σχέση με την ένταση της ανοσοϊστοχημικής χρώσης στις περιπτώσεις λειχήνα.*

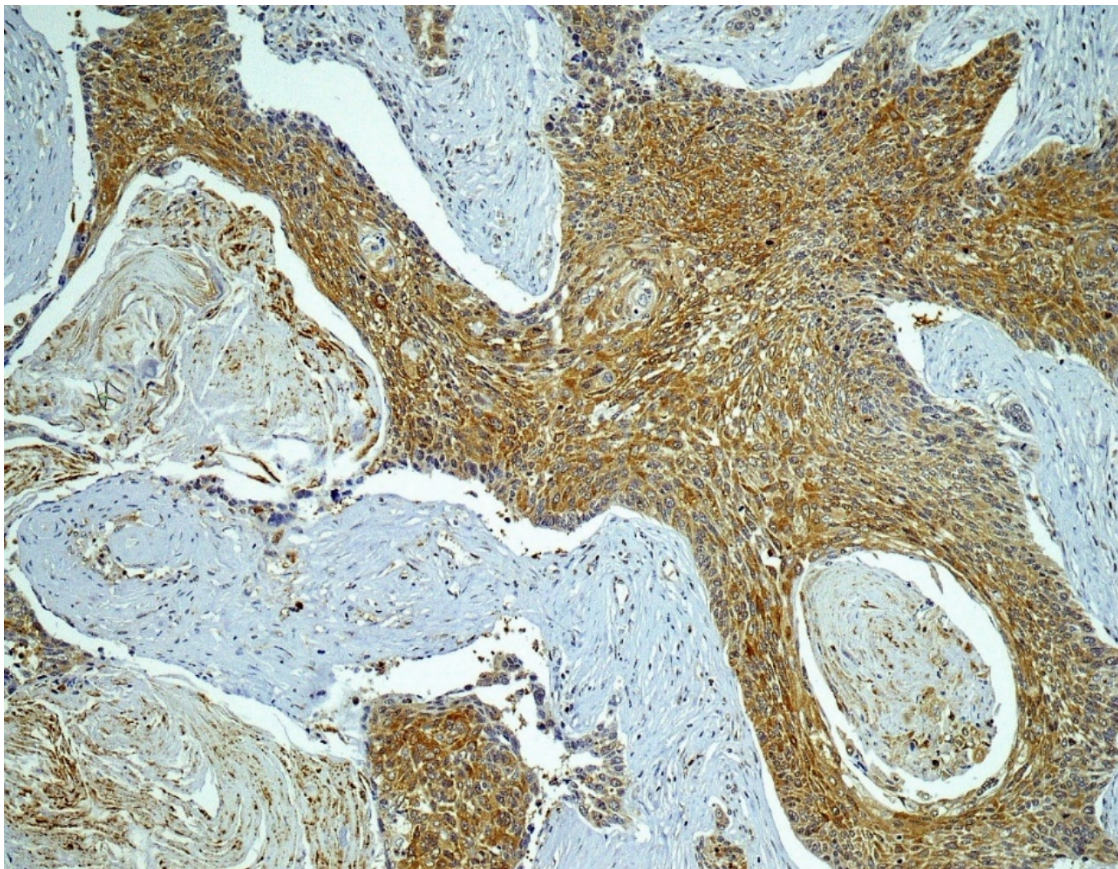


*Εικόνα 15: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRH σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x100. Διάχυτη κυτταροπλασματική ανοσοχρώση, με εντονότερο σήμα σε σχέση με τις περιπτώσεις λειχήνα αιδοίου και VIN.*





*Εικόνα 16: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRH σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x100.*



*Εικόνα 17: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRH σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x100.*



## 2. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης UCN

Ανοσοϊστοχημική χρώση για την UCN πραγματοποιήθηκε συνολικά σε 31 περιπτώσεις λειχήνα, σε 27 VIN και σε 29 πλακώδους καρκινώματος, με τους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις που αναφέρονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 9).

UCN	N	H score	H score	Mean	Std. Error	Std. Deviation
		Min	Max			
Λειχήνας	31	70	280	162.4	9.1	50.4
VIN	27	40	240	149.6	10.9	56.6
Καρκίνος	29	30	240	153.8	9.8	52.7

Πίνακας 9: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση UCN

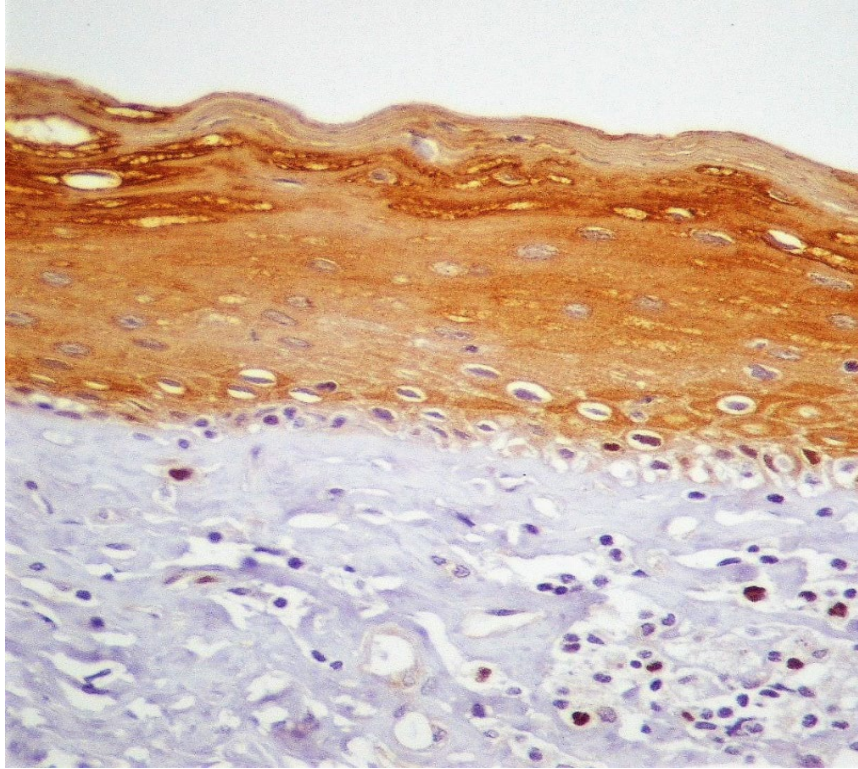
Για να εξετάσουμε εάν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω μέσων όρων, πραγματοποιήθηκε το Kruskal – Wallis H Test ώστε να αναλυθούν οι διαφορές της έκφρασης της UCN στις τρεις διαφορετικές κατηγορίες νόσου. Το test δεν εντόπισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Chi square = 0.402,  $p = .818$ ,  $df = 2$ ) μεταξύ των περιπτώσεων λειχήνα, VIN και πλακώδους καρκίνου (Πίνακας 10 & 11).

UCN	
Chi – square	0.402
df	2
Asymp. Significance	.818

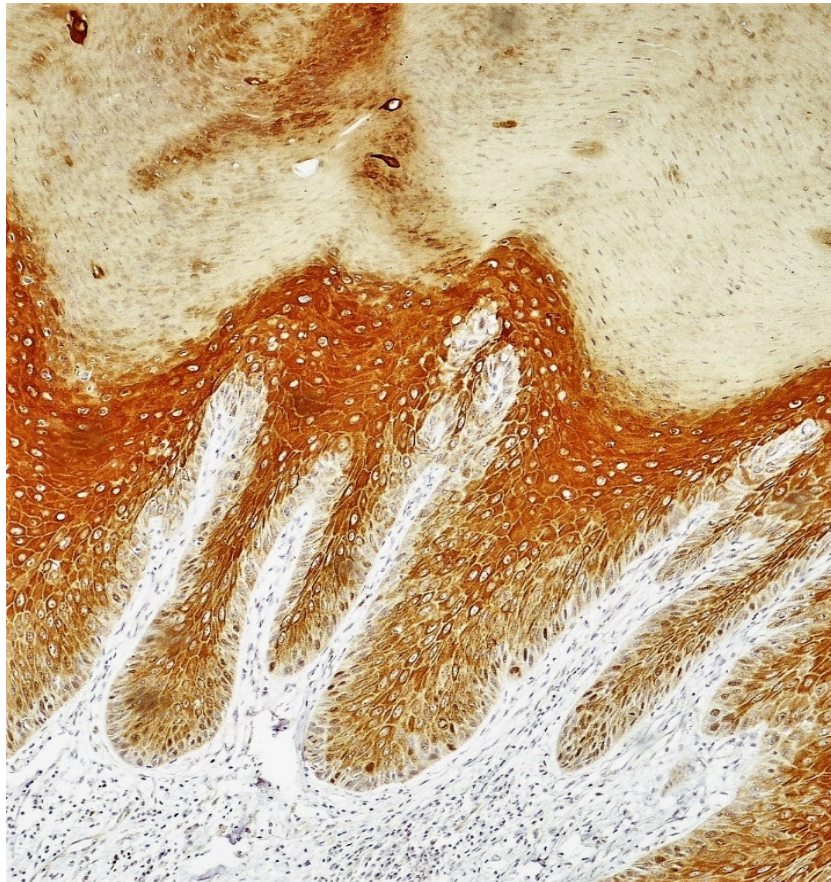
Πίνακας 10: UCN, αποτελέσματα Kruskal – Wallis H Test

UCN	N	Mean Rank
Λειχήνας	31	46
VIN	27	41.8
Καρκίνος	29	44
Σύνολο	87	

Πίνακας 11: UCN, Kruskal – Wallis H Test, μη παραμετρική βαθμονόμηση

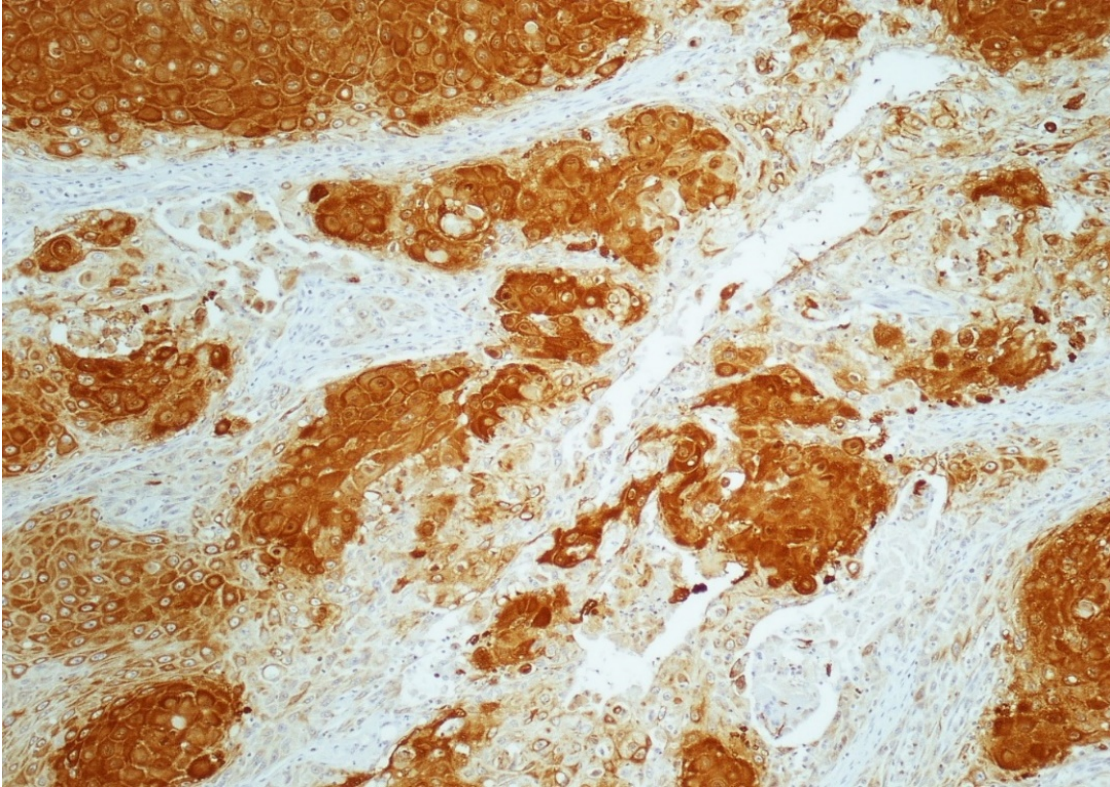


*Εικόνα 18: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x400. Η ανοσοχρώση εμφανίζεται έντονη και διάχυτη κυτταροπλασματική.*

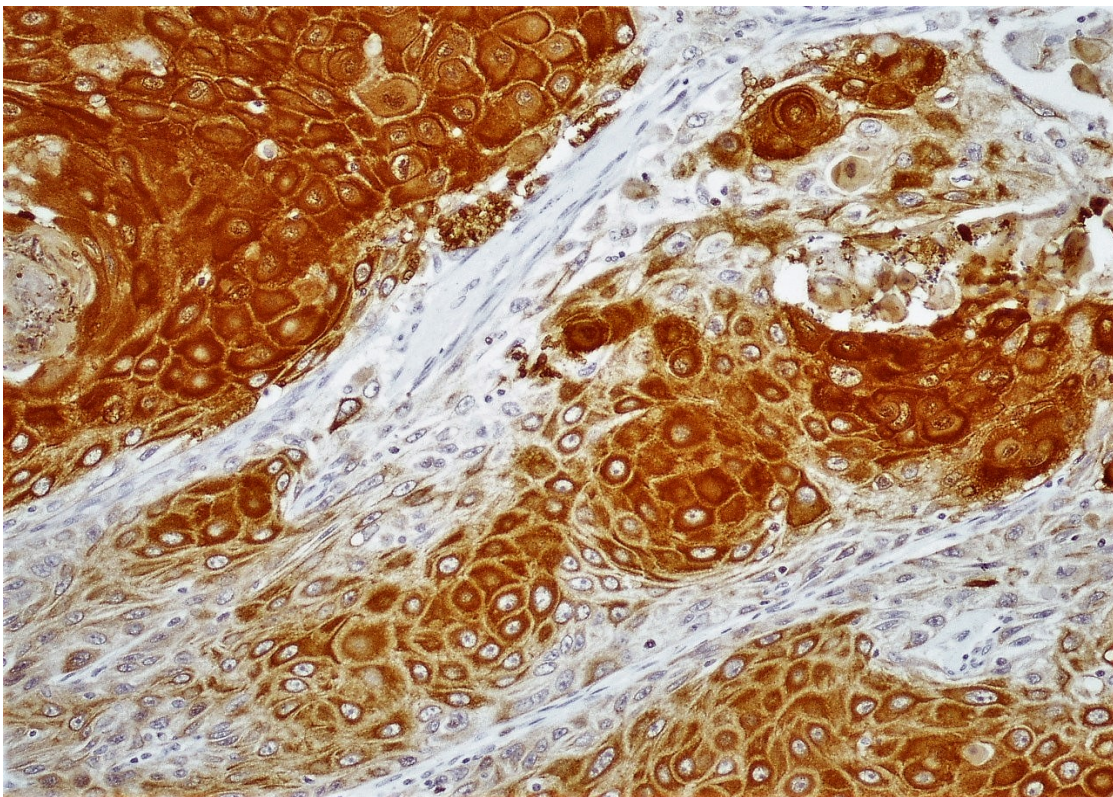


*Εικόνα 19: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x100. Η ανοσοχρώση εμφανίζεται επίσης έντονη, διάχυτη και κυρίως κυτταροπλασματική.*





**Εικόνα 20:** Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x100. Η ένταση του σήματος της ανοσοχρώσης διακρίνεται ομοίως μέτρια προς έντονη, με διάχυτη κυτταροπλασματική εντόπιση.



**Εικόνα 21:** Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x200. Είναι εμφανής η μέτρια/έντονη ανοσοχρώση, διάχυτα στο κυτταρόπλασμα των καρκινικών κυττάρων.

### Πυρηνική ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης UCN

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι της UCN, αξιολογήθηκε επίσης τον πυρήνα των κυττάρων σε συνολικά σε 31 περιπτώσεις λειχήνα, σε 27 VIN και σε 29 πλακώδους καρκινώματος, με τους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις που αναφέρονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 12).

Nuclear UCN	N	H score		Mean	Std. Error	Std. Deviation
		Min	Max			
Λειχήνας	31	0	130	6.5	4.3	24.1
VIN	27	0	200	20.6	7.9	40.9
Καρκίνος	29	0	90	26	4.7	25.3

Πίνακας 12: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση πυρηνικής UCN

Για να εξετάσουμε εάν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω μέσων όρων, πραγματοποιήθηκε το Kruskal – Wallis H Test ώστε να αναλυθούν οι διαφορές της πυρηνικής έκφρασης της UCN στις τρεις διαφορετικές κατηγορίες νόσου. Το test εντόπισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Chi square = 23.2,  $p < .001$ ,  $df = 2$ ) μεταξύ των περιπτώσεων λειχήνα, VIN και παλκώδους καρκίνου (Πίνακας 13 & 14), οπότε πραγματοποιήθηκαν Mann Whitney U Tests μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών, για τον εντοπισμό των διαφορών.

Nuclear UCN	
Chi – square	21.1
df	2
Asymp. Significance	< .001

Πίνακας 13: Πυρηνική UCN, αποτελέσματα Kruskal – Wallis H Test

Nuclear UCN	N	Mean Rank
Λειχήνας	31	30.6
VIN	27	44.3
Καρκίνος	29	58.1
Σύνολο	87	

Πίνακας 14: Πυρηνική UCN, Kruskal – Wallis H Test, μη παραμετρική βαθμονόμηση



Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση μεταξύ της πυρηνικής έκφρασης της UCN σε περιπτώσεις λειχήνα και VIN. Το Mann – Whitney Test έδειξε, ότι η έκφραση της UCN στον πυρήνα των κυττάρων στις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου, είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της έκφρασης στις περιπτώσεις λειχήνα (U = 293, Z = -2.4, p = .015 two tailed) (Πίνακας 15).

Ομοίως, η πυρηνική έκφραση της UCN στο πλακώδες καρκίνωμα είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της έκφρασης στις περιπτώσεις, τόσο VIN (U = 274, Z = -2, p = .047 two tailed), όσο και λειχήνα (U = 159.5, Z = -4.7, p < .001 two tailed) (Πίνακας 16 & 17).

Λειχήνας - VIN	Nuclear UCN
<b>Mann- Whitney U</b>	293
<b>Z</b>	-2.4
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	.015

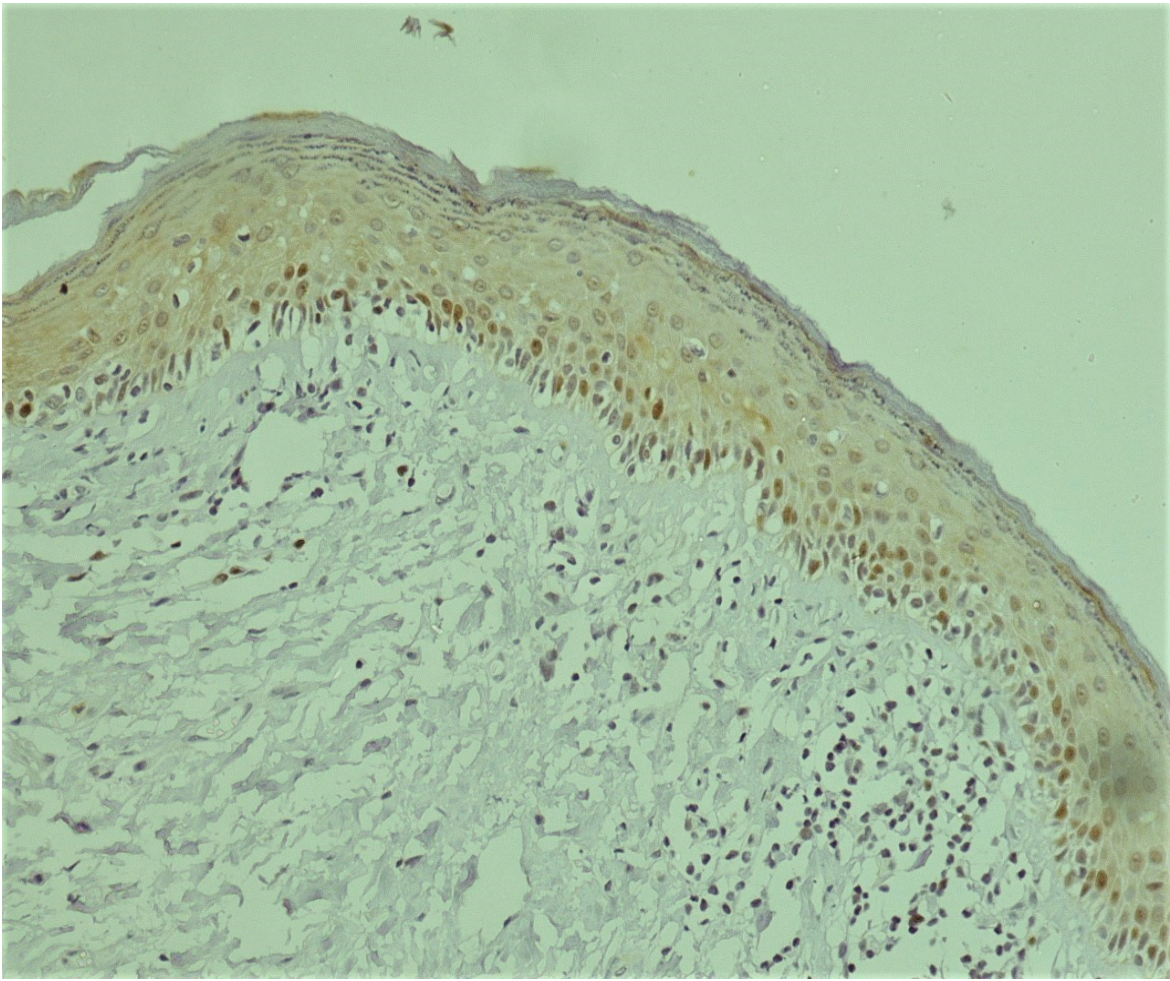
Πίνακας 15: Πυρηνική UCN,  
Mann – Whitney U Test μεταξύ  
λειχήνα και VIN

VIN – Καρκίνος	Nuclear UCN
<b>Mann- Whitney U</b>	274
<b>Z</b>	-2
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	.047

Πίνακας 16: Πυρηνική UCN,  
Mann – Whitney U Test μεταξύ  
VIN και πλακώδους καρκινώματος

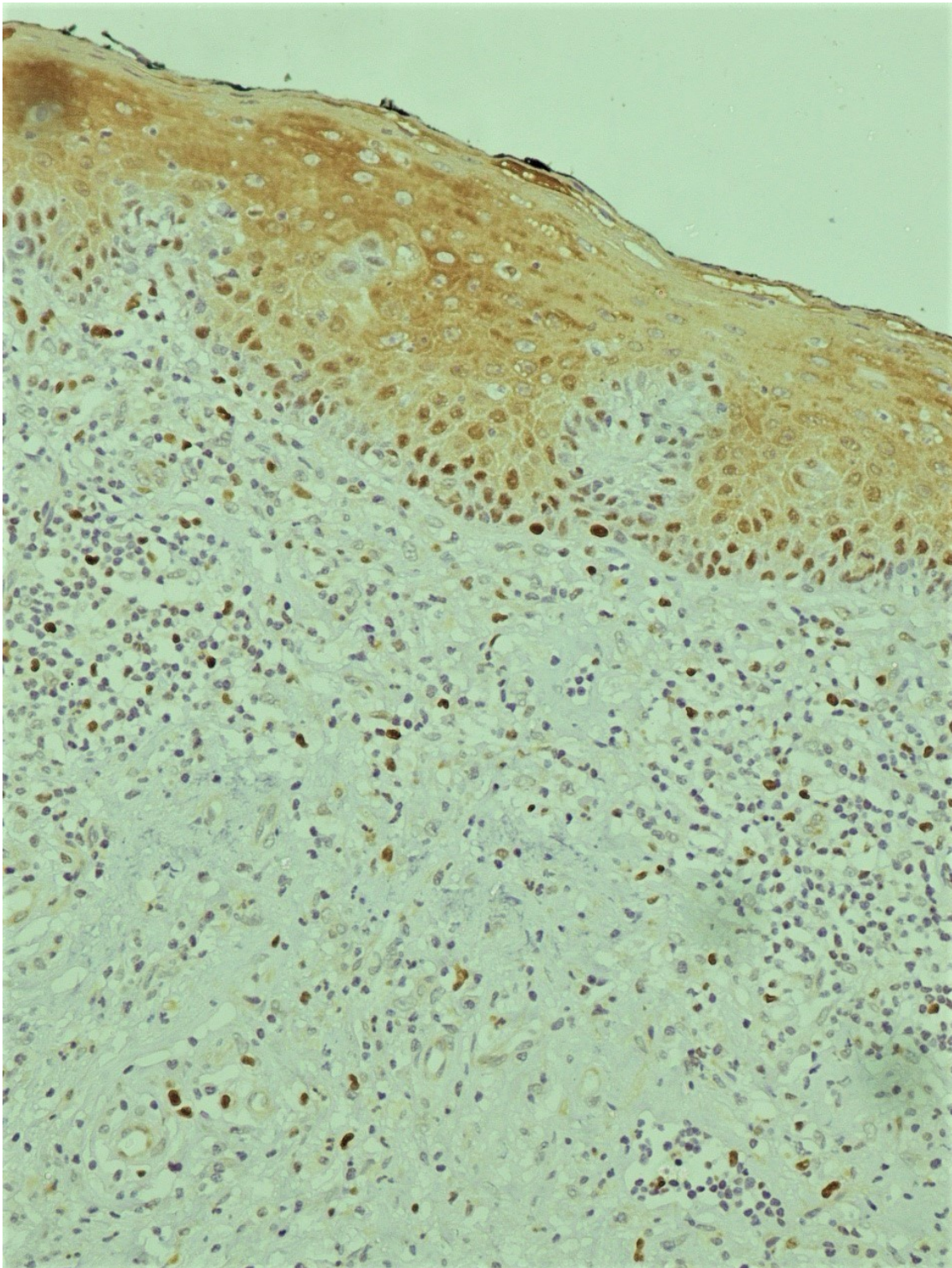
Λειχήνας – Καρκίνος	Nuclear UCN
<b>Mann- Whitney U</b>	159.5
<b>Z</b>	-4.7
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	< .001

Πίνακας 17: Πυρηνική UCN,  
Mann – Whitney U Test μεταξύ  
λειχήνα και πλακώδους  
καρκινώματος



*Εικόνα 22: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x200. Διακρίνεται η ασθενής διάχυτη κυτταροπλασματική ανοσοχρώση των κυττάρων των ανώτερων στιβάδων και η έντονη πυρηνική εντόπιση της χρωστικής στα κύτταρα της βασικής στιβάδας.*



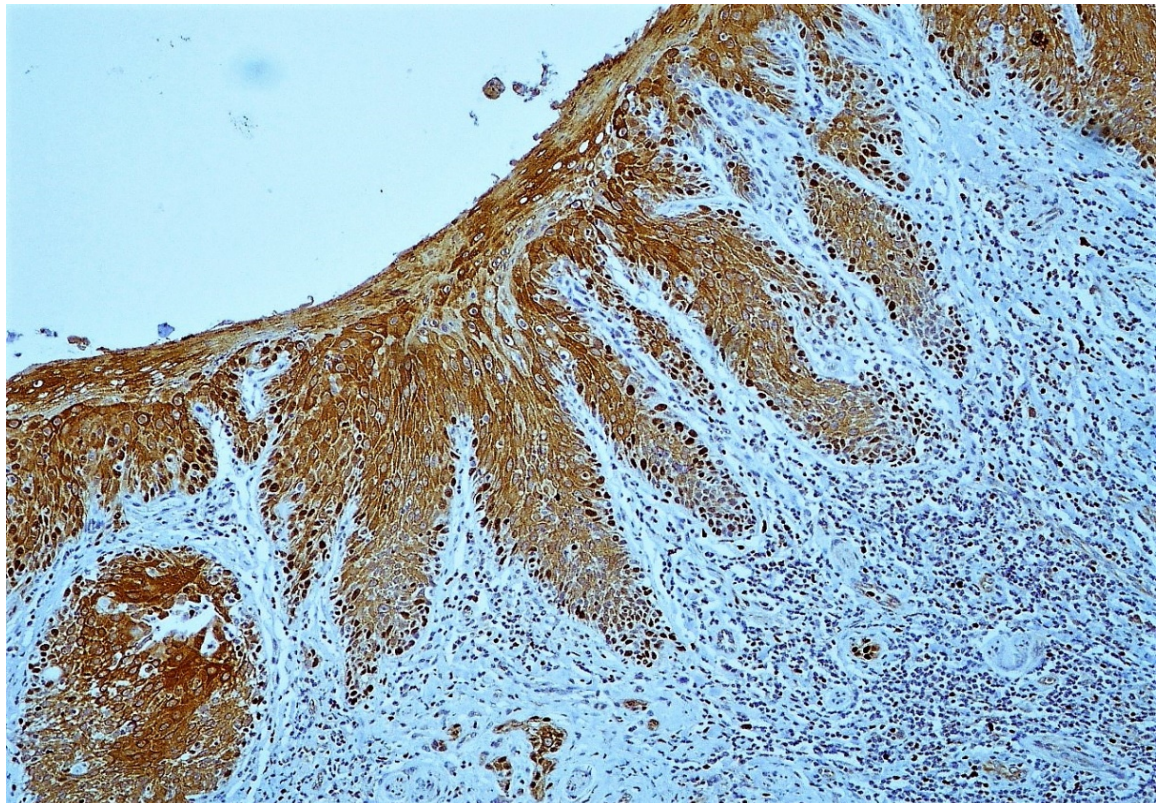


*Εικόνα 23: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x200*



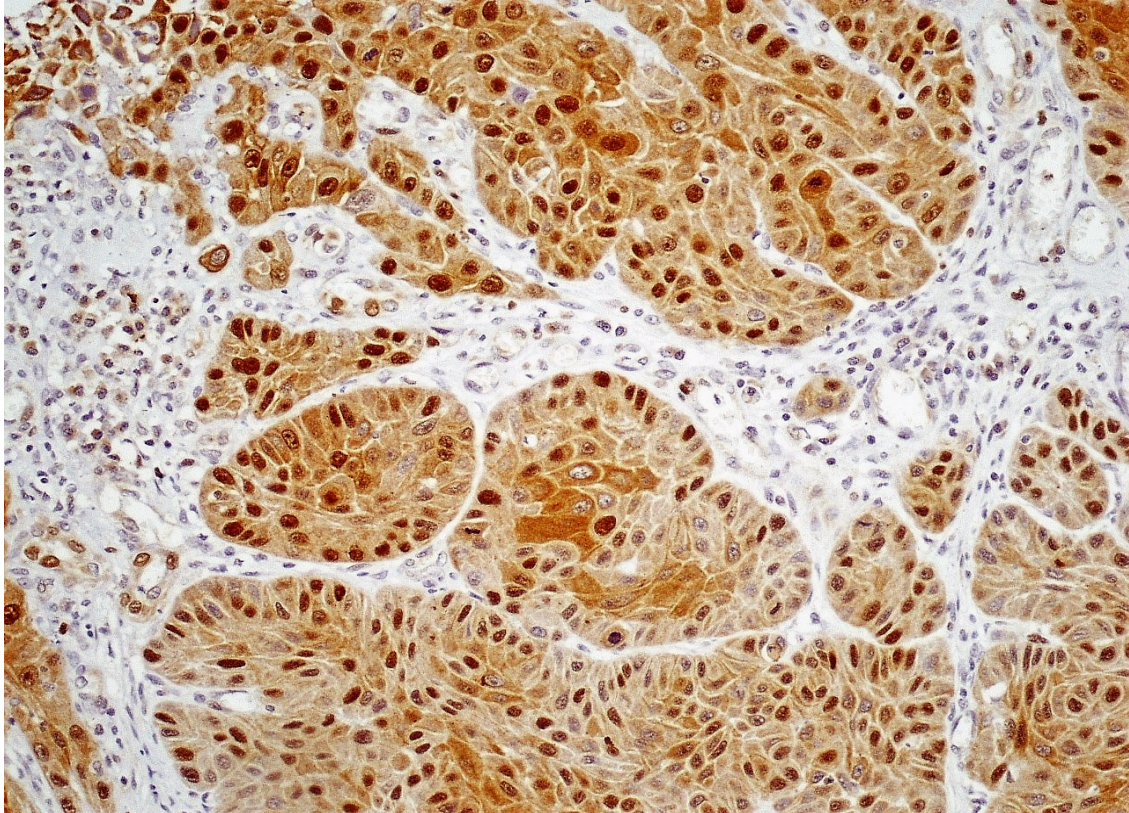


**Εικόνα 24:** Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x100. Η ανοσοχρώση εμφανίζεται έντονη, διάχυτη και κυρίως κυτταροπλασματική. Προς τη βασική μεμβράνη, το κυτταροπλασματικό σήμα εξασθενεί και εμφανίζεται πυρηνική χρώση μόνο σε κύτταρα της βασικής στοιβάδας (βέλη).

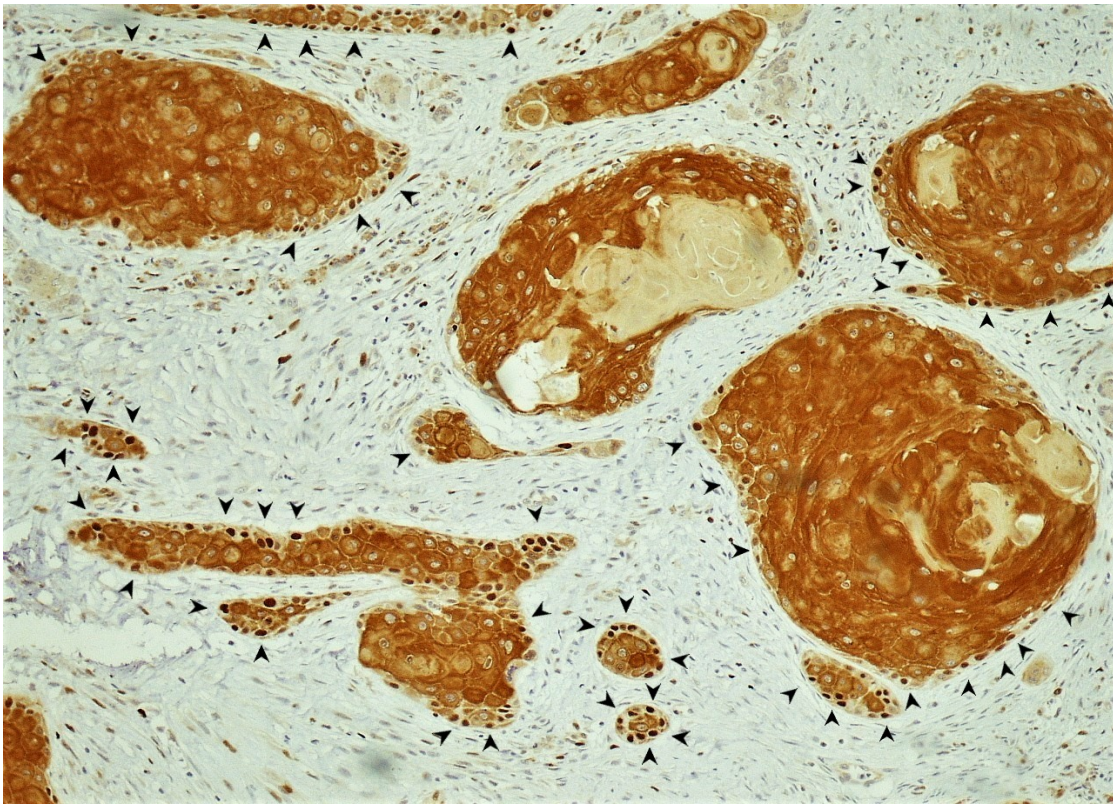


**Εικόνα 25:** Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x100. Ομοίως, διακρίνεται η πυρηνική ανοσοχρώση των κυττάρων της βασικής στοιβάδας.





*Εικόνα 26: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x200. Παρατηρείται τόσο το κυτταροπλασματικό, όσο και το έντονο πυρηνικό σήμα της ανοσοχρώσης.*



*Εικόνα 27: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της UCN σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x100. Στο μέτωπο της διήθησης και σε αθροίσεις καρκινικών κυττάρων χαμηλής διαφοροποίησης, το κυτταροπλασματικό σήμα εμφανίζεται ασθενές ή απουσιάζει, ενώ η ανοσοχρώση των πυρήνων παρατηρείται έντονη (βέλη).*



### 3. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης CRHR1

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι του CRHR1, αξιολογήθηκε σε συνολικά σε 31 περιπτώσεις λειχήνα, σε 27 VIN και σε 29 πλακώδους καρκινώματος, με τους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις που αναφέρονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 18).

CRHR1	N	H score		Mean	Std. Error	Std. Deviation
		Min	Max			
Λειχήνας	31	0	0	0	0	0
VIN	27	0	20	0.8	0.7	3.9
Καρκίνος	29	0	60	6.5	2.6	13.9

Πίνακας 18: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση CRHR1

Για να εξετάσουμε εάν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω μέσων όρων, πραγματοποιήθηκε το Kruskal – Wallis H Test ώστε να αναλυθούν οι διαφορές της έκφρασης του CRHR1 στις τρεις διαφορετικές κατηγορίες νόσου. Το test εντόπισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Chi square = 16.3,  $p < .001$ ,  $df = 2$ ) μεταξύ των περιπτώσεων λειχήνα, VIN και πλακώδους καρκίνου (Πίνακας 19 & 20), οπότε πραγματοποιήθηκαν Mann Whitney U Tests μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών, για τον εντοπισμό των διαφορών.

CRHR1	
Chi – square	16.3
df	2
Asymp. Significance	< .001

Πίνακας 19: CRHR1, αποτελέσματα Kruskal – Wallis H Test

CRHR1	N	Mean Rank
Λειχήνας	31	38
VIN	27	41.1
Καρκίνος	29	53.1
Σύνολο	87	

Πίνακας 20: CRHR1, Kruskal – Wallis H Test, μη παραμετρική βαθμονόμηση

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση μεταξύ της έκφρασης του CRHR1 στις περιπτώσεις λειχήνα και VIN. Το Mann – Whitney Test έδειξε, ότι η έκφραση του CRHR1 στις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου δε διαφέρει στατιστικώς σημαντικά της έκφρασης στις περιπτώσεις λειχήνα ( $U = 387.5$ ,  $Z = -1.5$ ,  $p = .126$  two tailed) (Πίνακας 21).

Λειχήνας - VIN	CRHR1
Mann-Whitney U	387.5
Z	-1.5
Asymp. Sig. (2-tailed)	.126

Πίνακας 21: CRHR1, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και VIN

Αντίθετα, μεταξύ περιπτώσεων VIN, πλακώδους καρκινώματος και λειχήνα, η έκφραση του CRHR1 στον καρκίνο του αιδοίου είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της έκφρασης, τόσο στις περιπτώσεις VIN ( $U = 283$ ,  $Z = -2.5$ ,  $p = .013$  two tailed), όσο και στις περιπτώσεις λειχήνα ( $U = 294.5$ ,  $Z = -3.5$ ,  $p < .001$  two tailed) (Πίνακας 22 & 23).

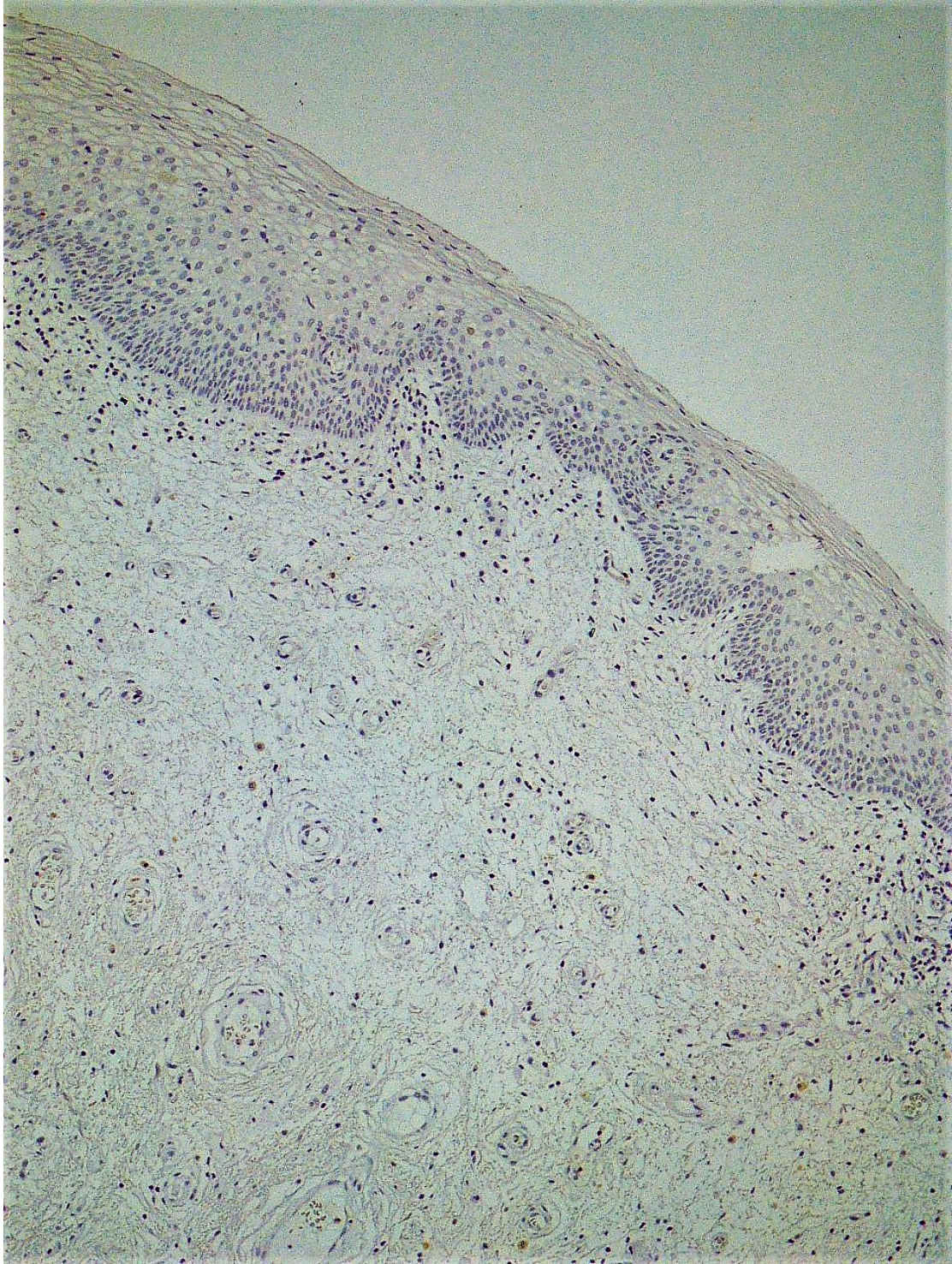
VIN – Καρκίνος	CRHR1
Mann-Whitney U	283
Z	-2.5
Asymp. Sig. (2-tailed)	.013

Πίνακας 22 CRHR1, Mann – Whitney U Test μεταξύ VIN και πλακώδους καρκινώματος

Λειχήνας – Καρκίνος	CRHR1
Mann-Whitney U	294.5
Z	-3.5
Asymp. Sig. (2-tailed)	< .001

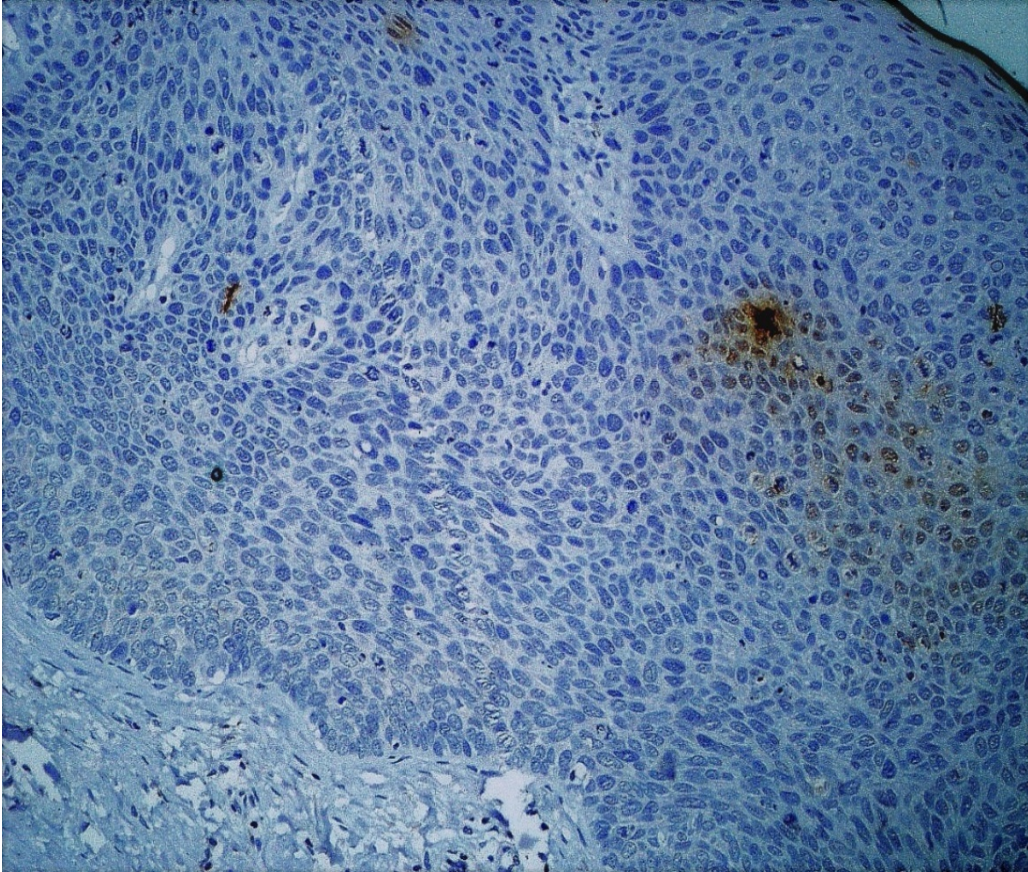
Πίνακας 23: CRHR1, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και πλακώδους καρκινώματος



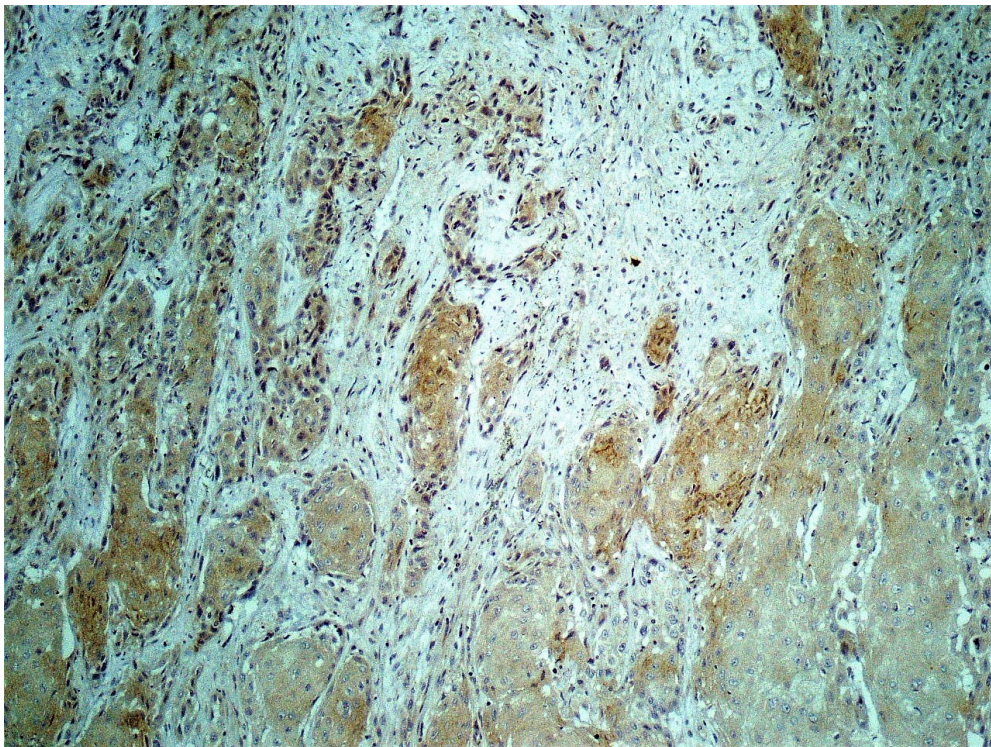


*Εικόνα 28: Αρνητική ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη CRHR1 σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x100.*



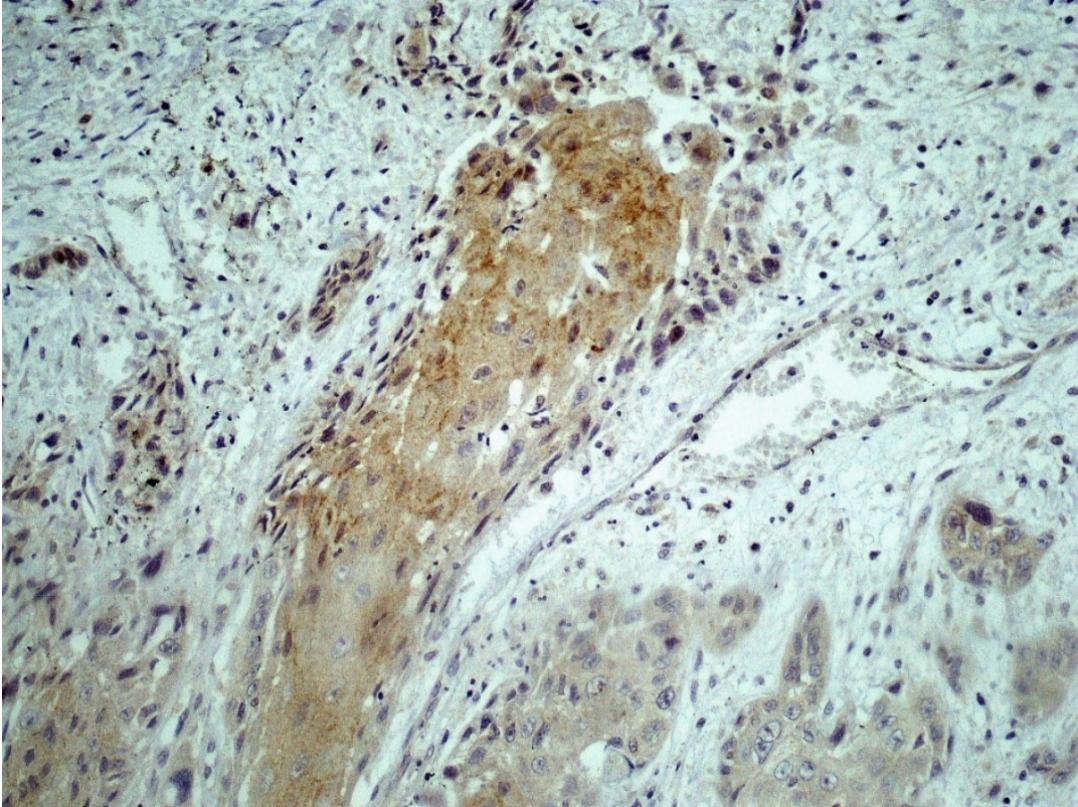


*Εικόνα 29: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR1 σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x200. Η χρωστική αντίδραση αν και ορατή, είναι ιδιαίτερα ασθενής, χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με την αντίστοιχη στις περιπτώσεις λειχήνα.*

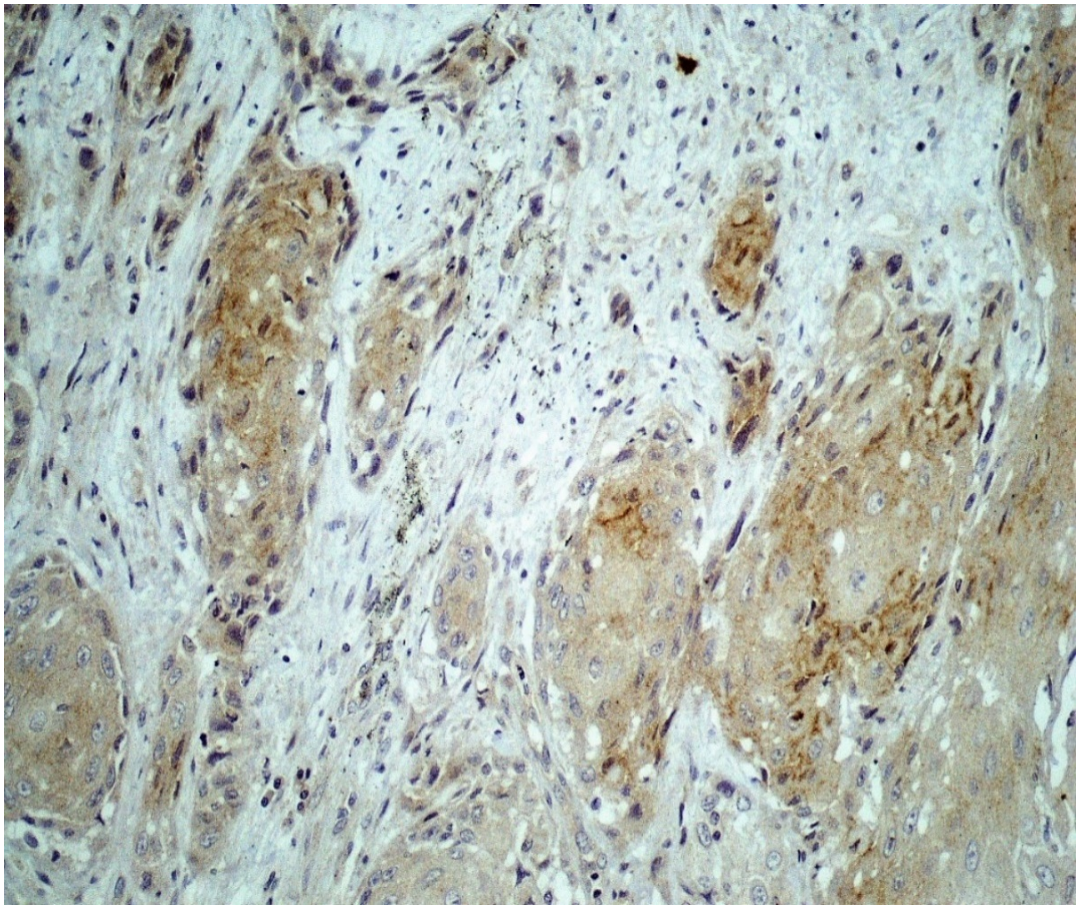


*Εικόνα 30: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR1 σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x100. Παρατηρείται εντονότερη, διάχυτη κυτταροπλασματική χρωστική αντίδραση σε σχέση με περιπτώσεις VIN ή λειχήνα.*





*Εικόνα 31: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR1 σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x200.*



*Εικόνα 32: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR1 σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x200.*

#### 4. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης CRHR2

Η ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι του CRHR2, αξιολογήθηκε σε συνολικά σε 31 περιπτώσεις λειχήνα, σε 26 περιπτώσεις VIN και σε 29 πλακώδους καρκινώματος, με τους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις που αναφέρονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 24).

CRHR2	N	H score Min	H score Max	Mean	Std. Error	Std. Deviation
Λειχήνας	31	0	30	3,5	1,6	8,7
VIN	26	0	15	2,8	0,9	4,5
Καρκίνος	29	0	20	4,1	1	5,4

Πίνακας 24: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση CRHR2

Για να εξετάσουμε εάν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω μέσων όρων, πραγματοποιήθηκε το Kruskal – Wallis H Test ώστε να αναλυθούν οι διαφορές της έκφρασης του CRHR2 στις τρεις διαφορετικές κατηγορίες νόσου. Το test δεν εντόπισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Chi square = 4,5,  $p = .108$ ,  $df = 2$ ) μεταξύ των περιπτώσεων λειχήνα, VIN και πλακώδους καρκινώματος (Πίνακας 25 & 26)

CRHR2	
Chi – square	4,5
df	2
Asymp. Significance	.108

Πίνακας 25: CRHR2, αποτελέσματα Kruskal – Wallis H Test

CRHR2	N	Mean Rank
Λειχήνας	31	37,8
VIN	26	43,8
Καρκίνος	29	49,4
Σύνολο	86	

Πίνακας 26: CRHR2, Kruskal – Wallis H Test, μη παραμετρική βαθμολόγηση



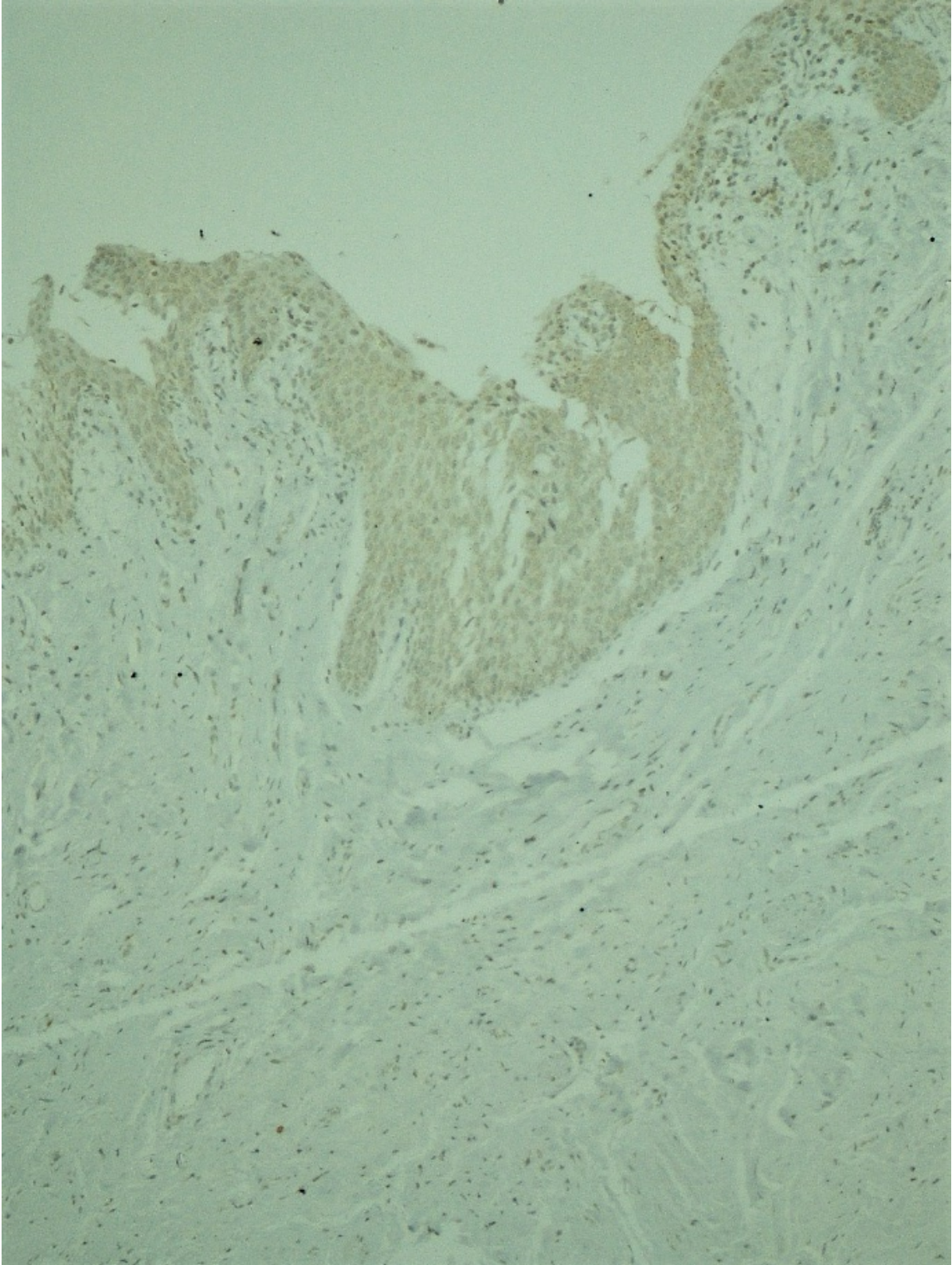


*Εικόνα 33: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR2 σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x100. Διακρίνεται η διάχυτη, ασθενής χρωστική αντίδραση.*



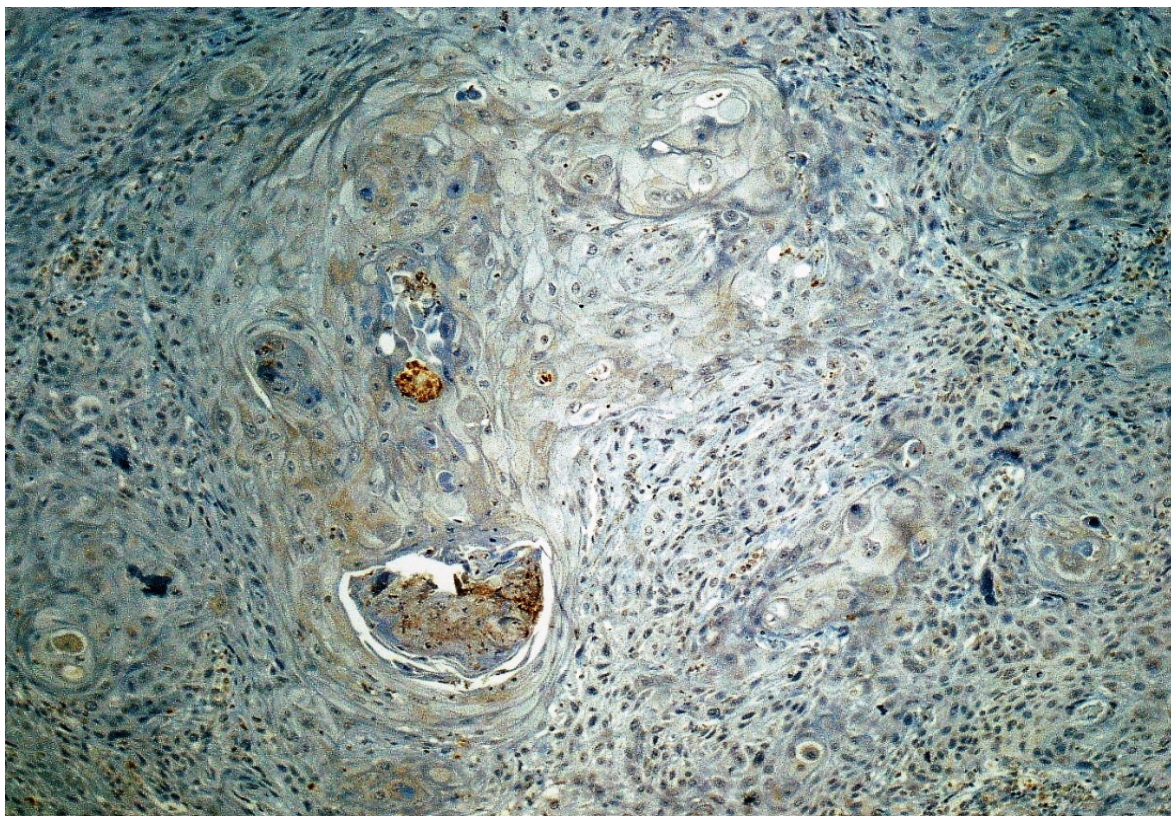
*Εικόνα 34: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR2 σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x40. Είναι εμφανής η ασθενής ένταση της χρωστικής αντίδρασης.*



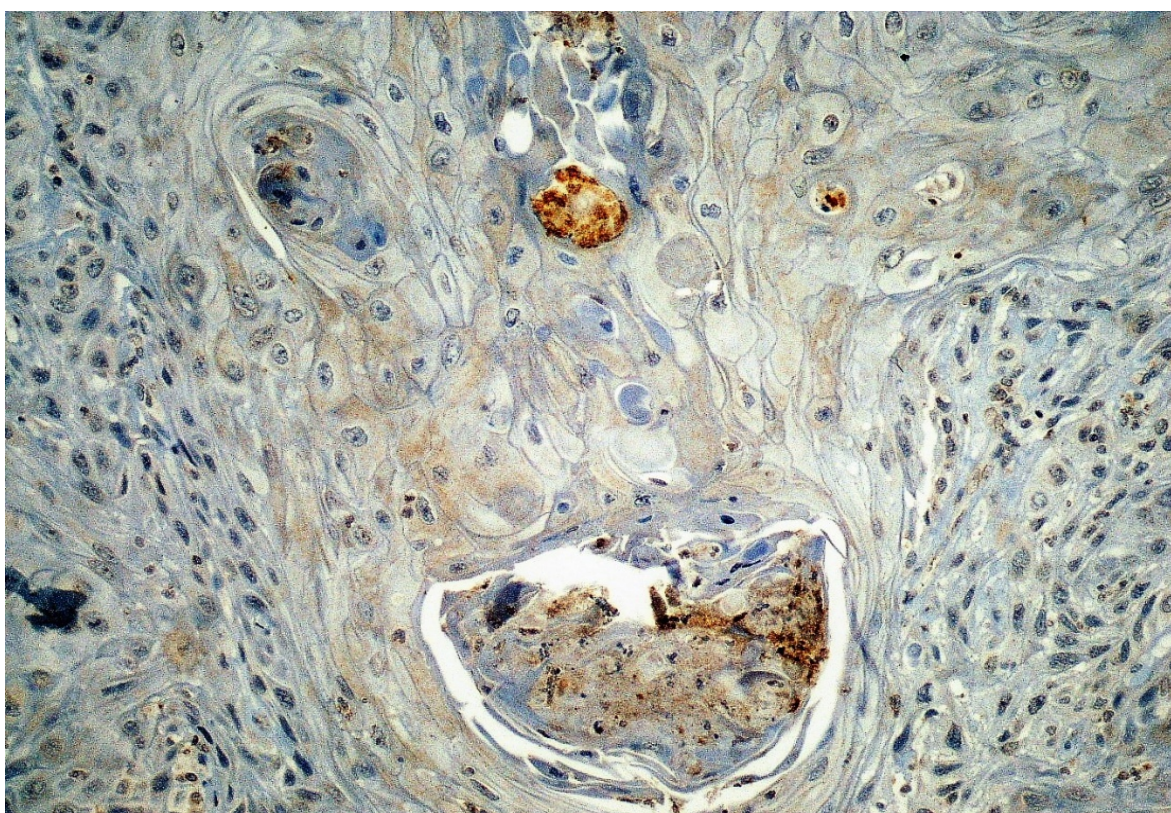


*Εικόνα 35: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR2 σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x100. Δε διακρίνονται ουσιαστικές διαφορές στην ένταση ή την εντόπιση της χρωστικής αντίδρασης σε σχέση με τις περιπτώσεις λειχήνα.*





*Εικόνα 36: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR2 σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x100. Η ένταση της χρωστικής αντίδρασης διακρίνεται ασθενής και διάχυτα κυτταροπλασματική.*



*Εικόνα 37: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της CRHR2 σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x200. Το ιστοικό δείγμα της προηγούμενης εικόνας σε μεγαλύτερη μεγέθυνση. Χωρίς σημαντική διαφορά σε σχέση με την ένταση της χρωστικής αντίδρασης σε αντίστοιχα δείγματα VIN και λειχήνα.*



## 5. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης FAS

Ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι του FAS πραγματοποιήθηκε συνολικά σε 26 περιπτώσεις λειχήνα, σε 25 VIN και σε 27 πλακώδους καρκινώματος, με τους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις που αναφέρονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 27).

FAS	N	H score		Mean	Std. Error	Std. Deviation
		Min	Max			
Λειχήνας	26	0	80	20.2	4.6	23.6
VIN	25	10	190	69.2	10.6	52.8
Καρκίνος	27	0	210	110	12.1	62.8

Πίνακας 27: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση FAS

Για να εξετάσουμε εάν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω μέσων όρων, πραγματοποιήθηκε το Kruskal – Wallis H Test ώστε να αναλυθούν οι διαφορές της έκφρασης του FAS στις τρεις διαφορετικές κατηγορίες νόσου. Το test εντόπισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Chi square = 28.9,  $p < .001$ ,  $df = 2$ ) μεταξύ των περιπτώσεων λειχήνα, VIN και πλακώδους καρκινώματος (Πίνακας 28 & 29), οπότε πραγματοποιήθηκαν Mann Whitney U Tests μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών, για τον εντοπισμό των διαφορών.

FAS	
Chi – square	28.9
df	2
Asymp. Significance	< .001

Πίνακας 28: FAS, αποτελέσματα Kruskal – Wallis H Test

FAS	N	Mean Rank
Λειχήνας	26	21.2
VIN	25	42.8
Καρκίνος	27	54.1
Σύνολο	78	

Πίνακας 29: FAS, Kruskal – Wallis H Test, μη παραμετρική βαθμονόμηση

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση μεταξύ της έκφρασης του FAS σε περιπτώσεις λειχήνα και VIN. Το Mann – Whitney Test έδειξε ότι η έκφραση του FAS στις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του αιδοίου είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της έκφρασης στα δείγματα λειχήνα ( $U = 116.5, Z = -4, p < .001$  two tailed) (Πίνακας 30).

Ομοίως, μεταξύ των περιπτώσεων πλακωδών καρκινωμάτων, VIN και λειχήνα, η έκφραση του FAS στον καρκίνο του αιδοίου είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από την έκφραση στα VIN ( $U = 211.5, Z = -2.3, p = .021$  two tailed), καθώς και στα ιστικά δείγματα λειχήνα ( $U = 83,5, Z = -4.8, p < .001$  two tailed) (Πίνακας 31 & 32).

Λειχήνας - VIN	FAS
<b>Mann-Whitney U</b>	116.5
<b>Z</b>	-4
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	< .001

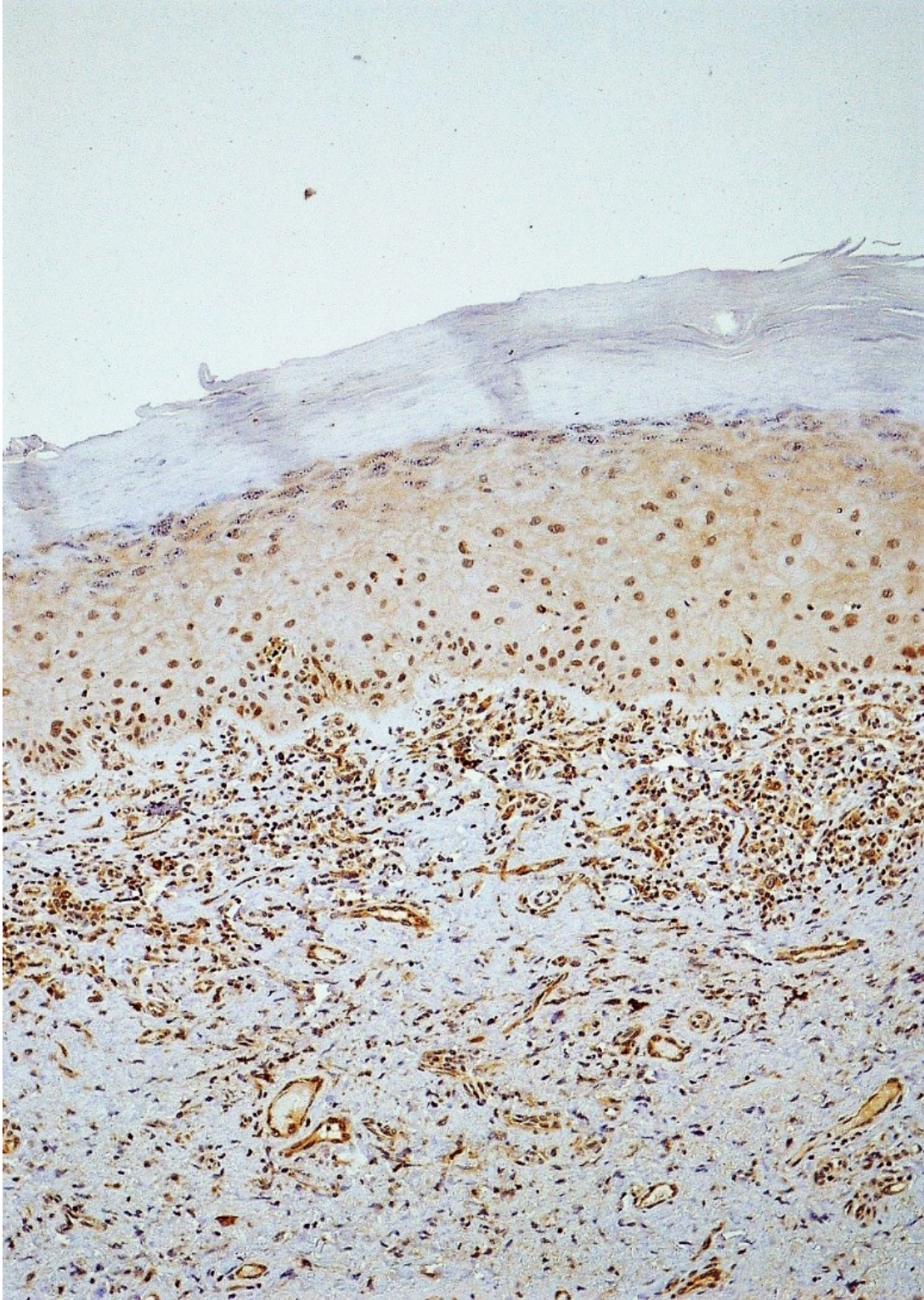
Πίνακας 30: FAS, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και VIN

VIN – Καρκίνος	FAS
<b>Mann-Whitney U</b>	211.5
<b>Z</b>	-2.3
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	.021

Πίνακας 31: FAS, Mann – Whitney U Test μεταξύ VIN και πλακώδους καρκινώματος

Λειχήνας – Καρκίνος	FAS
<b>Mann-Whitney U</b>	83,5
<b>Z</b>	-4.8
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	< .001

Πίνακας 32: FAS, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και πλακώδους καρκινώματος



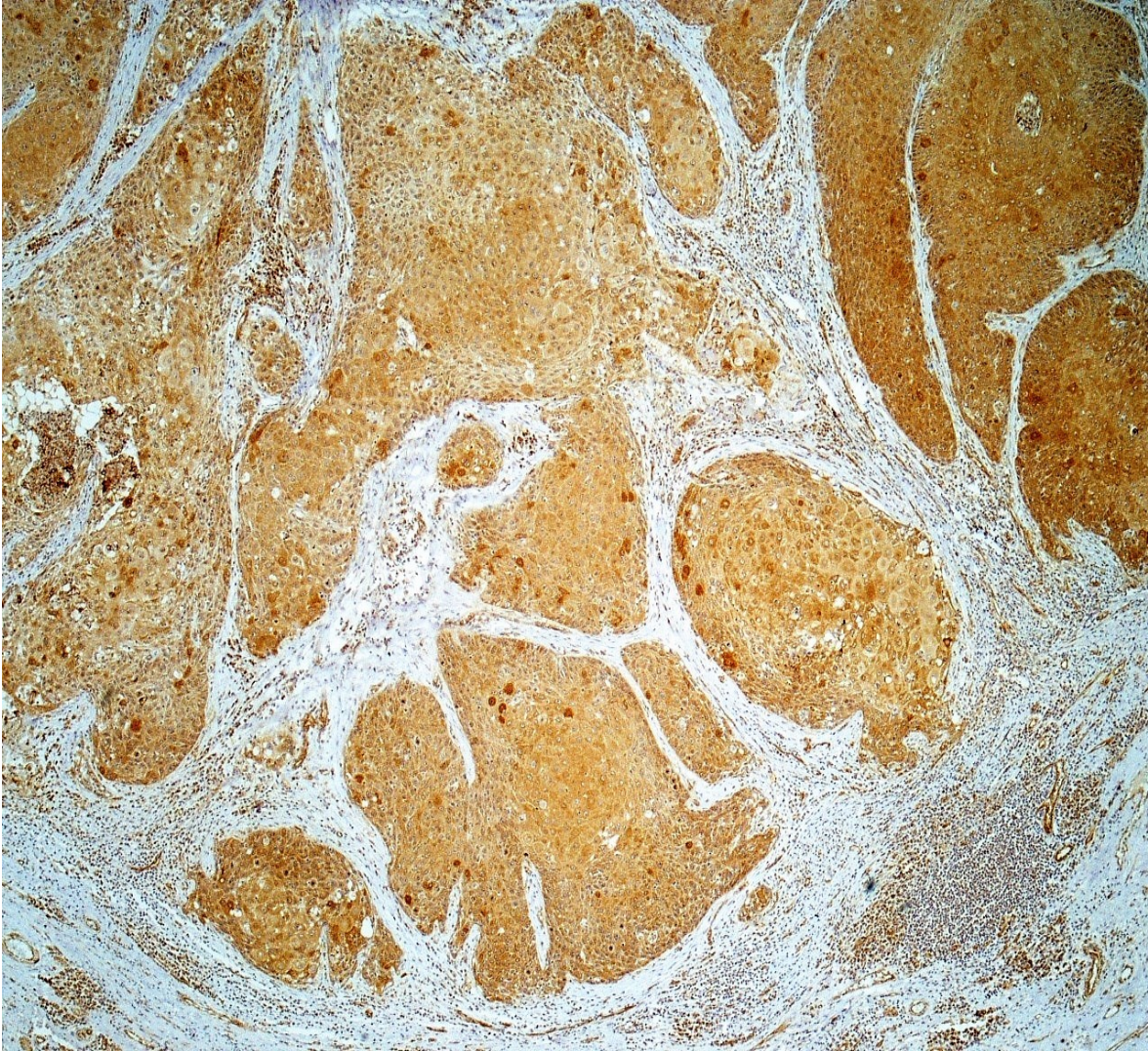
*Εικόνα 38: Ανοσοϊστοχημική έκφραση του FAS σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x100.*





*Εικόνα 39: Ανοσοϊστοχημική έκφραση του FAS σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x40. Διακρίνεται η ελαφρώς εντονότερη αντίδραση της ανοσοϊστοχημικής χρώσης σε σχέση με το ιστοικό δείγμα λειχήνα.*





*Εικόνα 40: Ανοσοϊστοχημική έκφραση του FAS σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x40. Παρατηρείται η έντονη αντίδραση ανοσοχρώσης του κυτταροπλάσματος των καρκινικών κυττάρων.*

## 6. Ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης FasL

Ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι του FasL πραγματοποιήθηκε συνολικά σε 31 περιπτώσεις λειχήνα, σε 26 VIN και σε 29 πλακώδους καρκινώματος, με τους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις που αναφέρονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 33).

FASL	N	H score		Mean	Std. Error	Std. Deviation
		Min	Max			
Λειχήνας	31	0	8	1.4	0.37	2.1
VIN	26	0	37	10.4	2.1	10.7
Καρκίνος	29	3	80	28.4	3.2	17.1

Πίνακας 33: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση FAS

Για να εξετάσουμε εάν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω μέσων όρων, πραγματοποιήθηκε το Kruskal – Wallis H Test ώστε να αναλυθούν οι διαφορές της έκφρασης του FasL στις τρεις διαφορετικές κατηγορίες νόσου. Το test εντόπισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Chi square = 50.3,  $p < .001$ ,  $df = 2$ ) μεταξύ των περιπτώσεων λειχήνα, VIN και πλακώδους καρκινώματος (Πίνακας 34 & 35), οπότε πραγματοποιήθηκαν Mann Whitney U Tests μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών, για τον εντοπισμό των διαφορών.

FASL	
Chi – square	50.3
df	2
Asymp. Significance	< .001

Πίνακας 34: FasL, αποτελέσματα Kruskal – Wallis H

Test

FASL	N	Mean Rank
Λειχήνας	31	22
VIN	26	42.6
Καρκίνος	29	67.3
Σύνολο	86	

Πίνακας 35: FasL, Kruskal – Wallis H Test, μη παραμετρική βαθμονόμηση

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση μεταξύ της έκφρασης του FASL σε περιπτώσεις λειχήνα και VIN. Το Mann – Whitney Test έδειξε ότι η έκφραση του FASL στα VIN, είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της έκφρασης στις περιπτώσεις λειχήνα ( $U = 173.5$ ,  $Z = -3.8$ ,  $p < .001$  two tailed) (Πίνακας 36).

Ομοίως, μεταξύ των περιπτώσεων πλακώδους καρκινώματος, VIN και λειχήνα, η έκφραση του FAS στον καρκίνο του αιδοίου είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη της

έκφρασης, τόσο στις περιπτώσεις VIN ( $U = 123$ ,  $Z = -4.3$ ,  $p < .001$  two tailed), όσο και σε εκείνες λειχήνα ( $U = 12$ ,  $Z = -6.5$ ,  $p < .001$  two tailed) (Πίνακας 37 & 38).

Λειχήνας - VIN	FASL
<b>Mann-Whitney U</b>	173.5
<b>Z</b>	-3.8
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	< .001

Πίνακας 36: FASL, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και VIN

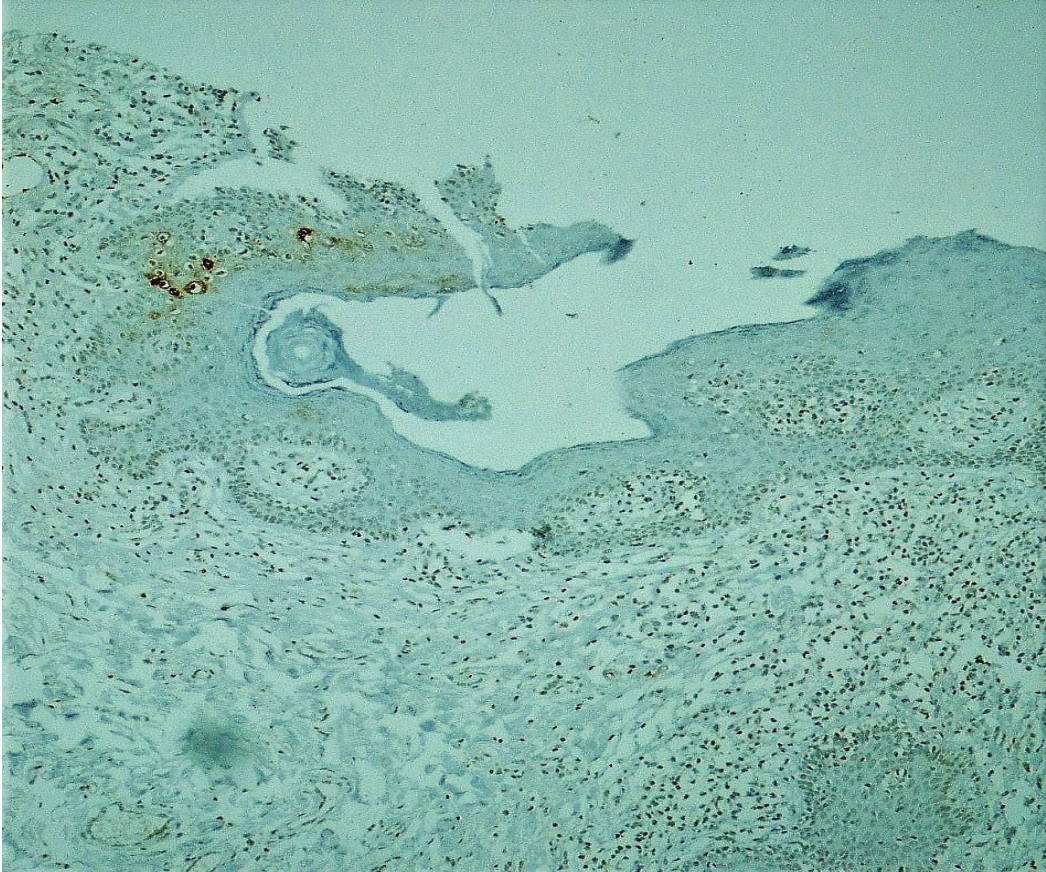
VIN – Καρκίνος	FASL
<b>Mann-Whitney U</b>	123
<b>Z</b>	-4.3
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	< .001

Πίνακας 37: FASL, Mann – Whitney U Test μεταξύ VIN και πλακώδους καρκινώματος

Λειχήνας – Καρκίνος	FASL
<b>Mann-Whitney U</b>	12
<b>Z</b>	-6.5
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	< .001

Πίνακας 38: FASL, Mann – Whitney U Test μεταξύ λειχήνα και πλακώδους καρκινώματος



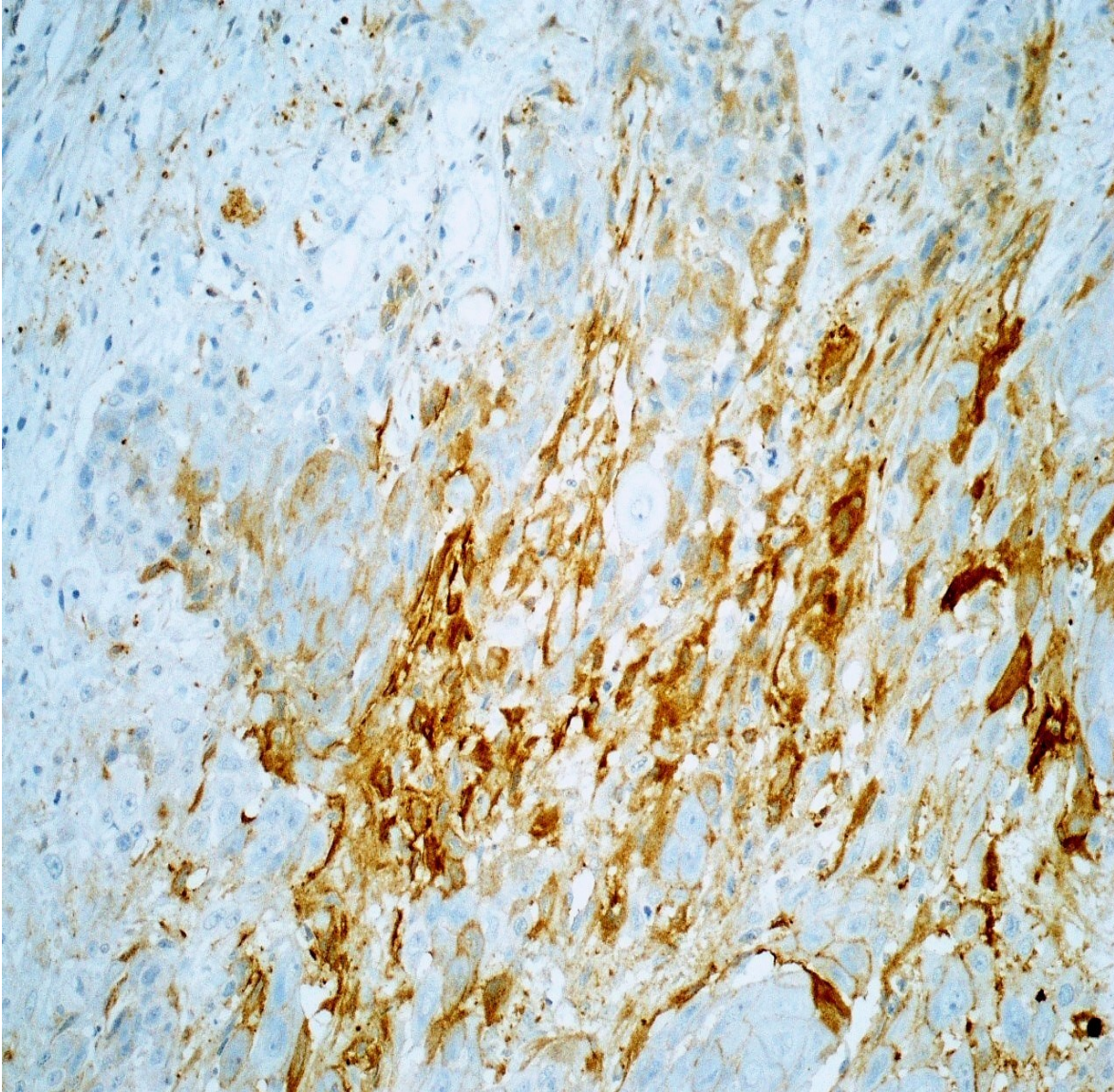


*Εικόνα 41: Ανοσοϊστοχημική έκφραση του FasL σε περίπτωση λειχήνα – Μεγέθυνση x100. Η ένταση της χρωστικής αντίδρασης αξιολογείται εμφανώς ασθενής*



*Εικόνα 42: Ανοσοϊστοχημική έκφραση του FasL σε περίπτωση VIN – Μεγέθυνση x40. Ασθενής χρωστική αντίδραση, σαφώς μεγαλύτερης έντασης συγκριτικά με την αντίστοιχη σε περιπτώσεις λειχήνα.*





*Εικόνα 43: Ανοσοϊστοχημική έκφραση του FasL σε περίπτωση πλακώδους καρκινώματος – Μεγέθυνση x200. Κυτταροπλασματική και μεμβρανική εντόπιση της χρωστικής αντίδρασης. Διαπιστώνεται σαφώς η έντονη μεμβρανική αντίδραση ανοσοχρώσης.*



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τόσο η πρωτεΐνη CRH, όσο και η UCN, αποτελούν σημαντικά μόρια που ενέχονται στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες στα θηλαστικά. Έχει βρεθεί όμως από πολυάριθμες μελέτες, ότι και τα δύο αυτά νευροπεπτίδια εκφράζονται και σε περιφερικούς ιστούς εκτός του ΚΝΣ, διαμεσολαβώντας και ρυθμίζοντας τις αντιδράσεις του οργανισμού στο στρες και την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση(114). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τόσο οι διαταραχές του συστήματος απάντησης σε στρεσογόνους παράγοντες, όσο και η χρόνια φλεγμονή, μπορούν υπό συνθήκες να ευνοήσουν ή να ευοδώσουν την καρκινογένεση και την εξέλιξη του όγκου. Δεδομένου ότι τόσο η χρόνια φλεγμονή, όσο και η καρκινογένεση μπορούν να θεωρηθούν παράγοντες οι οποίοι απειλούν την ευαίσθητη ισορροπία της ομοιόστασης, είναι πιθανό και τα πεπτίδια της οικογένειας της CRH να συμμετέχουν σε αυτές τις διεργασίες.

Παρά το γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί από πολλές ερευνητικές μελέτες η έκφραση της πρωτεΐνης CRH και συγγενών πεπτιδίων και των υποδοχέων τους σε διάφορους ιστούς του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και των κακοηθειών του, εν τούτοις στη παρούσα μελέτη διερευνάται για πρώτη φορά η έκφρασή τους σε αλλοιώσεις αιδοίου με προκαρκινικές βλάβες ή καρκινώματα.

Είναι ήδη γνωστό ότι πολλοί φυσιολογικοί ιστοί του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (ενδομήτριο, μυομήτριο, ωθήκης) εκφράζουν CRH. Η έκφραση αυτή της CRH, παραμένει και σε περιπτώσεις κακοήθους εξαλλαγής κυττάρων που προέρχονται από αυτούς τους ιστούς. Έτσι, έχει διαπιστωθεί η έκφραση της CRH σε καρκινώματα ενδομητρίου(132,137), ωθηκών(108) και τραχήλου(114).

Στο πόνημα αυτό, διαπιστώνουμε για πρώτη φορά την έκφραση της **CRH** και της **UCN**, σε ιστούς αιδοίου με αλλοιώσεις λειχήνα, ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, καθώς και σε πλακώδη καρκινώματα αιδοίου. Συνεπώς, οι δύο αυτές ορμόνες ενδέχεται να δρουν με παρακρινή ή αυτοκρινή τρόπο, ρυθμίζοντας διάφορες λειτουργίες των κακοήθων νεοπλασματικών κυττάρων ή των κυττάρων με προκαρκινικές αλλοιώσεις.

---

Μάλιστα, ο μέσος όρος των H score της χρώσης για τη CRH στις περιπτώσεις λειχήνα, VIN και πλακώδους καρκίνου αιδοίου ήταν προοδευτικά αυξανόμενος: 36.1, 89.4 και 127.4 αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή, αποδείχτηκε στατιστικώς σημαντική, υποδεικνύοντας ότι στον καρκίνο του αιδοίου υπάρχει υπερέκφραση της CRH. Τα ευρήματα αυτά, συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η CRH ενέχεται στις προκαρκινικές αλλοιώσεις του αιδοίου και τις βιολογικές διεργασίες της καρκινογένεσης και εναρμονίζονται με τα αποτελέσματα παρόμοιων μελετών σε δερματικές κακοήθειες. Ειδικότερα, ο *Kim και συνεργάτες*(142), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έκφραση της CRH στον καρκίνο του δέρματος ήταν αυξημένη σε σχέση με προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις του δέρματος. Επίσης, ο *Arbiser και συνεργάτες*(143) παρατήρησε θετική επίδραση της CRH στην ανάπτυξη των κυττάρων καρκινωμάτων και στην αγγειογένεση, μέσω ενδοθηλιακής κυτταρικής χημειοταξίας. Ακόμη, η CRH μπορεί να ρυθμίζει την έκφραση των κυτταρικών μεταλλοπρωτεϊνών, προάγοντας τη διάσπαση της βασικής στοιβάδας και της μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων(140,144). Συνεπώς, υπάρχουν ενδείξεις ότι η CRH μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις βιολογικές διαδικασίες τόσο της καρκινογένεσης, όσο και στην ανάπτυξη και εξέλιξη ορισμένων τύπων καρκινωμάτων σε διηθητικά και μεταστατικά καρκινώματα, είτε προάγοντας την νεοαγγειογένεση, είτε τη μετανάστευση του όγκου. Το ψυχοκοινωνικό στρες μπορεί να επηρεάζει και να σχετίζεται με τις διεργασίες αυτές, μέσω της ενεργοποίησης του HPA άξονα. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να αποσαφηνιστεί, εάν οι παρατηρούμενες αυξημένες συγκεντρώσεις της CRH είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της καρκινογένεσης(145), εάν δηλαδή η CRH χρησιμοποιείται από τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα σαν ένα «εργαλείο» για την ανάπτυξη του όγκου, ή είναι αποτέλεσμα της αντίδρασης του οργανισμού στο στρες της κακοήθους εξαλλαγής ή μιας χρόνιας φλεγμονής, όπως είναι ο λειχήνας ή το VIN. Η αποσαφήνιση αυτού του ερωτήματος, θα επιτρέψει υπό επιφύλαξη τη διερεύνηση χρήσης αναστολέων ή αγωνιστών των υποδοχέων της CRH στην αντιμετώπιση των εν λόγω προκαρκινικών αλλοιώσεων και του καρκίνου του αιδοίου.

---

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο *Μηνάς Β. και συνεργάτες*(108) έδειξε ότι στον καρκίνο των ωοθηκών, το προχωρημένο στάδιο της νόσου σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση της έκφρασης, τόσο CRH, όσο και FasL. Η ίδια μελέτη έδειξε, ότι η επώαση των κυττάρων καρκινώματος ωοθήκης με CRH, είχε σαν αποτέλεσμα την, μέσω των υποδοχέων CRHR1, αύξηση της έκφρασης FasL από τα κύτταρα του καρκινώματος, επάγοντας την αυξημένη απόπτωση των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων. Στη παρούσα μελέτη, η έκφραση του **FasL** στα δείγματα καρκινώματος αιδοίου βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά πιο αυξημένη, σε σχέση με την έκφραση του FasL, τόσο στα ιστοτεμάχια VIN, όσο και σε εκείνα λειχήνα αιδοίου. Η έκφραση του FasL στα ιστικά δείγματα VIN ήταν επίσης στατιστικώς σημαντικά πιο αυξημένη, σε σχέση με την έκφραση στα δείγματα λειχήνα. Η αυξημένη έκφραση FasL, θεωρείται ένα σημαντικό «όπλο» των καρκινικών κυττάρων έναντι των μηχανισμών άμυνας της ανοσιακής απόκρισης του οργανισμού. Παράλληλα με την υπερέκφραση του FasL, τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν ταυτόχρονα αυξημένη ανοχή έναντι της απόπτωσης μέσω του συστήματος Fas/FasL χρησιμοποιώντας τελικά το σύστημα Fas/FasL προς όφελος τους, επιτυγχάνοντας την ανοσοδιαφυγή και επιβίωσή τους(108). Είναι γνωστό, ότι οι μηχανισμοί άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού έναντι των καρκινικών κυττάρων, περιλαμβάνουν κυρίως μηχανισμούς κυτταρικής ανοσίας όπως η στρατολόγηση NK κυττάρων ή ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων. Ο *Zhang και συνεργάτες*(146), έδειξαν ότι η ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης έναντι των καρκινικών κυττάρων σε καρκινώματα ωοθήκης, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για στην πρόγνωση της νόσου. Έτσι, μειωμένη απόκριση ή αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος Fas/FasL από τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, που επάγει την απόπτωση των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων, συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

Στη μελέτη αυτή, δεν εξετάστηκε εάν τα αυξημένα επίπεδα CRH που διαπιστώθηκαν επάγουν την αύξηση της έκφρασης του FasL από τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα του καρκινώματος αιδοίου. Η διαπίστωση όμως της υπερέκκρισης FasL στα καρκινικά δείγματα, σε σχέση με εκείνα που έφεραν προκαρκινικές αλλοιώσεις (λειχήνα ή VIN), δείχνει ότι μπορεί να λαμβάνει χώρα μια σταδιακή επιβίωση και τελικά επικράτηση των κακοηθών κυττάρων εκείνων που εκφράζουν τον FasL στην

---



επιφάνειά τους, καθώς είναι εκείνα τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα τα οποία τελικά ανοσοδιαφεύγουν και επιβιώνουν της επίθεσης του συστήματος ανοσίας, οδηγώντας τελικά στην επικράτηση του όγκου. Ειδικότερα, η προοδευτική αύξηση της έκφρασης του FasL από τα δείγματα λειχήνα και ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, στα δείγματα καρκινώματος αιδοίου υποδεικνύουν αυτόν τον μηχανισμό σταδιακής μετάλλαξης και εξέλιξης προς κακοήθεια. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα του *Ibrahim R. και συνεργατών*(116), ο οποίος έδειξε emphaticά ότι ο FasL υπερεκφράζεται στα κύτταρα καρκίνου του τραχήλου και στις προκαρκινικές του βλάβες (CIN), μια βιολογική τροποποίηση που γίνεται ενωρίς κατά την καρκινογένεση. Πιθανά, για την επιλογή και επικράτηση των καρκινικών κυττάρων του εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον FasL, να διαδραματίζει κάποιο ρόλο και η υπερέκκριση της CRH από τα κύτταρα του καρκίνου του αιδοίου με αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο, όμως το παραπάνω μένει να ερευνηθεί. Ακόμη δυστυχώς, λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης, καθώς και του μικρού δείγματος περιστατικών, δε κατέστη δυνατή η συσχέτιση των ανοσοϊστοχημικών αποτελεσμάτων της μελέτης με το στάδιο ή τη κλινική έκβαση της νόσου σε κάθε περίπτωση. Πάντως, η επιβεβαίωση της εμπλοκής του συστήματος Fas/FasL στην ανοσοδιαφυγή του καρκίνου του αιδοίου, ενισχύει τη θέση κάποιου πιθανού κλινικού οφέλους, από μια ιατρογενή, τοπική, ανοσοτροποποιητική παρέμβαση, είτε σε επίπεδο προκαρκινικών αλλοιώσεων, είτε στα καρκινώματα του αιδοίου.

Στη παρούσα μελέτη, έκφραση της πρωτεΐνης **CRHR1** στις περιπτώσεις λειχήνα και VIN πρακτικά δεν ανιχνεύτηκε και μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις καρκινωμάτων διαπιστώθηκε ασθενής χρωστική αντίδραση. Παρ' όλα αυτά, η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική, τόσο μεταξύ δειγμάτων καρκινωμάτων αιδοίου και λειχήνα, όσο και μεταξύ καρκινωμάτων και VIN. Αντιθέτως, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η έκφραση του CRH εμφανίστηκε προοδευτικά αυξανόμενη μεταξύ δειγμάτων λειχήνα, VIN και καρκίνου αιδοίου. Θα περίμενε κανείς, ο ειδικός υποδοχέας της CRH, ο CRHR1 να ακολουθούσε το ίδιο πρότυπο. Αξίζει να σημειωθεί πως στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία, δεν υπάρχουν μελέτες που να αναλύουν την έκφραση του CRHR1 σε σχέση με καρκινώματα και προκαρκινικές αλλοιώσεις. Δεδομένης της εμπλοκής της CRH στη χρόνια φλεγμονή, η

---

οποία ανευρίσκεται και στους ιστούς με αλλοιώσεις λειχηνοειδούς τύπου ή VIN και τη χρόνια ευαισθητοποίηση των κυττάρων από τη CRH που λαμβάνει χώρα, πιθανά να έχει επισυμβεί κάποιου είδους «ρύθμισης» της έκφρασης του υποδοχέα CRHR1, προς την κατεύθυνση της μείωσης της έκφρασής του (receptor downregulation). Η υπόθεση αυτή, είναι σε συμφωνία με παρόμοιες μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι η χρόνια διέγερση κυττάρων ενδομητρίου και μυομητρίου, καθώς και υποφυσιακών κυττάρων από τη CRH μπορεί να λειτουργήσει ως ένα ερέθισμα αρνητικής ανατροφοδότησης στα κύτταρα στόχους, μειώνοντας τελικά την έκφραση του CRHR1 στην επιφάνειά τους(147). Βέβαια, στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται επίσης αντιφατικά αποτελέσματα μελετών, τα οποία υποδεικνύουν ότι η έκφραση του CRHR1 σε κύτταρα καρκινώματος ενδομητρίου (κυτταρική σειρά Ishikawa), δεν επηρεάζεται από τον προσδέτη(135). Ωστόσο, η ίδια μελέτη καταλήγει ότι στα καρκινώματα ενδομητρίου εκείνα στα οποία διαπιστώθηκε έκφραση του CRHR1, συσχετιζόνταν με προχωρημένο στάδιο νόσου, αν και οι ίδιοι οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το αποτέλεσμα αυτό θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά, λόγω του μικρού δείγματος που αναλύθηκε.

Προφανώς, τα αντικρουόμενα ευρήματα των μελετών, έχουν εν μέρη να κάνουν και με τη διαφορετική βιολογική συμπεριφορά των διάφορων τύπων κυττάρων, ιστών και καρκινωμάτων που εξετάζονται κάθε φορά. Πάντως, η επανεμφάνιση της έκφρασης του υποδοχέα CRHR1 σε ορισμένα από τα καρκινώματα της παρούσας μελέτης, θα μπορούσε να υποδεικνύει την εκ νέου «στρατολόγηση» των βιολογικών λειτουργιών του μονοπατιού CRH – CRHR1 από τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα (προαγωγή της νεοαγγειογένεσης, έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών), ευοδώνοντας την ανάπτυξη και μετανάστευση του όγκου. Δυστυχώς και σε αυτή τη περίπτωση, η πολύ χρήσιμη συσχέτιση των ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων με το στάδιο νόσου και την έκβαση κάθε κλινικής περίπτωσης, δεν κατέστη δυνατή ώστε να ελεγχθεί εν μέρει η παραπάνω υπόθεση.

Στη περιφέρεια, ο βιολογικός ρόλος της UCN στη φλεγμονή συνίσταται, τόσο σε προ-φλεγμονώδεις, όσο και σε αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις(73). Μάλιστα, οι επιδράσεις αυτές μεσολαβούνται τόσο από τον CRHR1, όσο και από τον CRHR2 υποδοχέα. Ο διττός αυτός ρόλος της UCN, πιθανά καθορίζεται - εκτός από τους ιστούς και τα κύτταρα στόχους

---

– από τις διαφορετικές φάσεις φλεγμονής και από τις εκάστοτε τοπικές συγκεντρώσεις του πεπτιδίου(73). Στη παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε έντονη ανοσοϊστοχημική κυτταροπλασματική χρώση έναντι της **UCN** και στα ιστοτεμάχια λειχήνα και σε εκείνα με VIN, πιθανά επισημαίνοντας τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η UCN σε περιοχές έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης. Μάλιστα, η έντονα θετική χρώση παρατηρήθηκε και στα δείγματα καρκινωμάτων αιδοίου. Ωστόσο, η ανάλυση των αποτελεσμάτων, απέτυχε να εντοπίσει στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών κατηγοριών. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σχετικά αναμενόμενο, καθώς οι καρκινικές αλλοιώσεις αποτελούν επίσης περιοχές με έντονη τοπική φλεγμονώδη αντίδραση. Το εύρημα αυτό ενισχύει και επικυρώνει παρόμοια ευρήματα στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, όπως η διαπίστωση υπερέκκρισης UCN σε ενδομητριωσικές εστίες(64). Πάντως, μέχρι και σήμερα, η έκφραση της UCN σε διάφορα είδη κακοήθειας, έχει ελάχιστα μελετηθεί με εξαίρεση ίσως τον καρκίνο του ενδομητρίου, όπου παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης της UCN(148) και το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, όπου η έκφραση της UCN δε παρουσίασε σημαντικές αλλαγές σε σχέση με την έκφραση της στις αλλοιώσεις της καλοήθους υπερπλασίας(149).

Ωστόσο, η ανοσοϊστοχημική χρώση για τον υποδοχέα **CRHR2** της CRH και της UCN, ήταν ασθενής και στις τρεις κατηγορίες νόσων, χωρίς να υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Ίσως, μια πιθανή εξήγηση για αυτό το αποτέλεσμα να είναι η μακροχρονίως, τοπικά αυξημένες συγκεντρώσεις CRH και UCN, οι οποίες να έχουν οδηγήσει - όπως και στη περίπτωση του CRHR1 - σε μια μείωση της έκφρασης του υποδοχέα CRHR2. Για τη διερεύνηση της παραπάνω υπόθεσης, ίσως θα ήταν χρήσιμη η αντιπαράθεση των αποτελεσμάτων των χρώσεων της παρούσας μελέτης έναντι του CRHR2, με παρόμοια ανοσοϊστοχημική χρώση ιστοτεμαχίων υγιούς δέρματος αιδοίου. Πάντως, υπάρχουν ενδείξεις στη βιβλιογραφία, ότι η έλλειψη έκφρασης του υποδοχέα CRHR2, ευοδώνει την ανάπτυξη και την εξάπλωση του όγκου, διατηρώντας ένα περιβάλλον χρόνιας φλεγμονής, μέσω της συνεχούς ενεργοποίησης του Stat3 και έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση στον καρκίνο του παχέος εντέρου(123). Η ίδια ομάδα μάλιστα έδειξε, ότι η μείωση της έκφρασης του CRHR2 σχετίζεται με αντίσταση των

---

κυττάρων του καρκίνου του παχέος εντέρου στην απόπτωση μέσω του συστήματος Fas/FasL(124).

Αν και η κυτταροπλασματική χρώση της UCN δεν οδήγησε σε διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη δειγμάτων, ωστόσο αυτό δεν ισχύει και για την πυρηνική χρώση της UCN. Η ένταση χρωστικής αντίδρασης των πυρήνων των κακοήθων νεοπλασματικών κυττάρων ήταν στατιστικά εντονότερη σε σχέση με τις περιπτώσεις VIN ή λειχήνα, ενώ εντονότερη χρώση διαπιστώθηκε και στους πυρήνες των VIN αλλοιώσεων, σε σχέση με τα κύτταρα των αλλοιώσεων λειχήνα αιδοίου. Αξίζει να σημειωθεί, ότι παρατηρήθηκε εντονότερη χρώση του πυρήνα των κακοήθων κυττάρων στο μέτωπο διήθησης και γενικά σε περιοχές όπου το καρκίνωμα εμφάνιζε στοιχεία μικρότερης διαφοροποίησης στο μικροσκόπιο, με το κυτταροπλασματικό σήμα να εμφανίζεται ασθενές ή και να απουσιάζει. Αντίθετα, σε περιοχές όπου η διαφοροποίηση των κυττάρων ήταν μεγαλύτερη, κυριαρχούσε η κυτταροπλασματική χρώση UCN. Στις προκαρκινικές αλλοιώσεις λειχήνα και VIN, πυρηνική χρώση ανιχνεύτηκε μόνο σε κύτταρα της βασικής στοιβάδας.

Σε παρόμοια ερευνητική μελέτη, ο *Tsai* και συνεργάτες(150), παρατήρησαν μεγαλύτερη ένταση σήματος ανοσοϊστοχημικής χρώσης στους πυρήνες κυττάρων μνηνγγιώματος και αστροκυττώματος, σε σχέση με κύτταρα που έφεραν αλλοιώσεις αντιδραστικής γλοίωσης. Μάλιστα, στην ίδια μελέτη, το μεγαλύτερο σκορ ανοσοϊστοχημικής χρώσης, συσχετίστηκε με μεγαλύτερο στάδιο της κακοήθους νόσου. Αν και τα ιστικά δείγματα καρκινώματος αιδοίου που μελετήθηκαν στη παρούσα μελέτη, δε συσχετίστηκαν με το κλινικό στάδιο της κακοήθειας σε κάθε περίπτωση, εντούτοις, τα ευρήματα της παρούσας έρευνας, επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της επιστημονική ομάδας του *Tsai*, καθώς εντονότερη πυρηνική χρώση UCN παρατηρήθηκε στο μέτωπο διήθησης της βασικής μεμβράνης και σε εκείνες τις περιοχές των καρκινωμάτων αιδοίου που εμφάνιζαν τη μεγαλύτερη ατυπία. Αν και η παραπάνω παρατήρηση δεν αποτελεί απόδειξη, εν τούτοις αποτελεί μια αξιοσημείωτη ένδειξη για περαιτέρω έρευνα στο θέμα αυτό. Πάντως, εικάζεται ήδη, ότι η παρουσία της UCN στον πυρήνα καρκινικών κυττάρων μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και τη καρκινογένεση εν γένει(150).

---

Επιπρόσθετα, η έλλειψη της έκφρασης του CRHR2 υποδοχέα στα κύτταρα καρκινώματος αιδοίου καθώς και η πυρηνική εντόπιση της UCN, έχει διαπιστωθεί και από τον *Tezval και συνεργάτες*(151) σε νεφρικά κακοήγη νεοπλασματικά κύτταρα. Μιας και η ενεργοποίηση των CRHR2 υποδοχέων των αγγείων, καταστέλλει τη νεοαγγείωση - τόσο *in vivo*, όσο και *in vitro* - ελαττώνοντας τα επίπεδα του VEGF, ο ίδιος συγγραφέας υπέθεσε ότι στα καρκινικά νεφρικά κύτταρα, έχει τροποποιηθεί η έκφραση του υποδοχέα CRHR2, ώστε να μην εκφράζεται. Πιθανά, η φαρμακολογική επανενεργοποίηση της έκφρασης του CRHR2 στα καρκινώματα αυτά, ίσως αποτελέσει μια νέα στρατηγική για την καταστολή της νεοαγγειογένεσης σε ευαίσθητους όγκους.

Τέλος, όπως ήδη γνωρίζουμε, τα περισσότερα - αν όχι όλα - τα είδη καρκινωμάτων, εμφανίζουν ανθεκτικότητα στη κυτταρική απόπτωση μέσω του συστήματος Fas/FasL, ακόμη και αν υπερεκφράζουν στην επιφάνεια τους τον υποδοχέα Fas(110). Στις περιπτώσεις οι οποίες αναλύθηκαν στη παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της έκφρασης του **Fas** στα κύτταρα καρκινώματος αιδοίου, σε σχέση με κύτταρα που έφεραν ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις ή αλλοιώσεις λειχήνα. Το αποτέλεσμα αυτό, φαινομενικά αντικρούει τη θεωρία της αναστολής της απόπτωσης μέσω του συστήματος Fas/FasL, καθώς κάτι τέτοιο θα προϋπέθετε τη μείωση της έκφρασης του Fas στα κακοήγη νεοπλασματικά κύτταρα, όπως πιθανά συμβαίνει για παράδειγμα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας(152). Αρχικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα διαθέτουν και άλλους τρόπους ανοσοδιαφυγής από την επαγρύπνηση των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων της άμυνας του οργανισμού, διάφορους της ρύθμισης της έκφρασης των υποδοχέων τους. Η αναστολή του αποπτωτικού μονοπατιού του Fas/FasL μπορεί να επιτελείται και στο επίπεδο σχηματισμού του DISC, μέσω της αύξησης της έκφρασης της cFLIP, όπως αναφέρεται σε σχετικό προηγούμενο κεφάλαιο.

Εξάλλου, ο υποδοχέας Fas, έχει συσχετιστεί με πληθώρα άλλων μη αποπτωτικών βιολογικών διεργασιών. Έχει βρεθεί, ότι ο υποδοχέας Fas, σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό διαφόρων τύπων κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα T κύτταρα και τα νευρικά κύτταρα. Ακόμη, η διέγερση του Fas, έχει συσχετιστεί *in vitro* με αύξηση της κυτταρικής «κινητικότητας» και του μεταστατικού δυναμικού καρκινικών κυτταρικών

---



σειρών, ανθεκτικών στην απόπτωση. Γενικά, είναι πια ευρέως αποδεκτό, ότι άπαξ και τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα αναπτύξουν αντίσταση στην απόπτωση μέσω Fas/FasL, περαιτέρω διέγερση του Fas είναι ογκογόνος(110). Πιθανά, αρχικά τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, σε μια προσπάθεια διαφυγής από την επαγρύπνηση του ανοσιακού μηχανισμού του ξενιστή, μειώνουν την έκφραση του υποδοχέα Fas, ώστε να αποφύγουν την επαγωγή της κυτταρικής τους απόπτωσης, όπως αναφέρουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία. Η πλειοψηφία όμως των μελετών, συσχετίζει την εξέλιξη της κακοήθους νόσου, με τη σταδιακή υπερέκφραση του FasL και μερικές φορές και του Fas. Μάλιστα, στις γυναικολογικές κακοήθειες που έχουν μέχρι σήμερα μελετηθεί, η έκφραση του Fas και κυρίως του FasL, έχει συσχετιστεί με προαγωγή της ανάπτυξης και μετάστασης του όγκου καθώς και με χειρότερη πρόγνωση(110,152–155). Η μελέτη αυτή, είναι η πρώτη που διαπιστώνει ανοσοϊστοχημικά, την έκφραση του υποδοχέα Fas στις κακοήθεις παθήσεις του αιδοίου. Επίσης διαπιστώθηκε η σταδιακή αύξηση της έκφρασης του Fas, από τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του αιδοίου, στα καρκινώματα του αιδοίου. Αν και η χρήση του FasL ως μόριο στόχο αντικαρκινικής θεραπείας δεν είναι εφικτή λόγω της επαγόμενης ηπατοκυτταρικής απόπτωσης που έχει παρατηρηθεί, εν τούτοις, ο υποδοχέας Fas, ίσως θα μπορούσε να αποτελέσει μελλοντικό στόχο στη καταπολέμηση του καρκίνου, μόλις αποσαφηνιστεί πλήρως η βιολογική του δράση στα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα του αιδοίου.

---



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το στρες επηρεάζει μια πληθώρα βιολογικών λειτουργιών και συμπεριφορών. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η χρόνια ή/και η υπέρμετρη έκθεση του ατόμου σε στρεσογόνους παράγοντες - σε συνδυασμό με διάφορους άλλους, ιδιοσυγκρασιακούς κυρίως παράγοντες - διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση διάφορων νοσημάτων και να ευοδώσει βιολογικές διεργασίες που ενέχονται στη καρκινογένεση ή/και την εξέλιξη των όγκων.

Σε προηγούμενες μελέτες, είχε ήδη αναφερθεί η έκφραση της CRH σε γυναικολογικές κακοήθειες παθήσεις, όπως τα καρκινώματα ωοθηκών, ενδομητρίου και τραχήλου της μήτρας. Στη παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά η έκφραση, τόσο της CRH όσο και της UCN, στο καρκίνωμα του αιδοίου, καθώς και σε προκαρκινικές του αλλοιώσεις. Συγκεκριμένα, η έκφραση της CRH, βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη στις περιπτώσεις καρκινωμάτων συγκριτικά με εκείνη των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Επιπλέον, στις περιπτώσεις VIN διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση της CRH, σε σχέση με τις περιπτώσεις λειχήνα.

Όπως υποδεικνύουν τα αντικρουόμενα ευρήματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και για την ακριβέστερη ερμηνεία των παραπάνω ευρημάτων, επιτακτική είναι η ανάγκη διεξαγωγής μελετών με σκοπό να αποσαφηνιστεί, εάν η αύξηση της έκφρασης της CRH στο πλακώδες καρκίνωμα και τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του αιδοίου, είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα αυτών των νοσογόνων βιολογικών διεργασιών.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι, η ανάπτυξη και χρήση αναστολέων της CRH στη κλινική πράξη, θα μπορούσε πιθανά υπό προϋποθέσεις να προσφέρει κάποιο κλινικό όφελος, στην αντιμετώπιση των προκαρκινικών αλλοιώσεων και του καρκίνου του αιδοίου.

---

Η έκφραση του FasL ήταν σημαντικά πιο αυξημένη στις περιπτώσεις πλακώδους καρκινώματος, σε σχέση εκείνες VIN ή λειχήνα. Ομοίως, σημαντικά μεγαλύτερη ήταν η έκφραση στις περιπτώσεις VIN συγκρινόμενη με την αντίστοιχη έκφραση στις περιπτώσεις λειχήνα.

Πιθανώς, η «στρατολόγηση» αυτή του FasL από τα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα να έχει ως στόχο την αυξημένη απόπτωση ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων και συνεπώς την αυξημένη επιβίωση των κυττάρων μέσω ανοσοδιαφυγής. Για την αποσαφήνιση της πιθανής αυτής σχέσης, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες συσχέτισης της αύξησης της έκφρασης του FasL και της CRH, με το στάδιο και την έκβαση της νόσου για κάθε ιστοικό δείγμα. Εν τούτοις, η σταδιακή αύξηση της έκφρασης FasL από τις προκαρκινικές βλάβες προς το καρκίνωμα του αιδοίου, υπονοούν σαφώς την ύπαρξη πιθανής σχέσης.

Η διαλεύκανση της παραπάνω σχέσης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιθανό κλινικό όφελος μιας ιατρογενούς, ανοσοτροποποιητικής παρέμβασης στο σύστημα Fas/FasL, εναντίων των προκαρκινικών αλλοιώσεων ή/και των καρκινωμάτων του αιδοίου.

Για πρώτη φορά διαπιστώθηκε επίσης η έκφραση του Fas στις κακοήθεις παθήσεις του αιδοίου, καθώς και στις προκαρκινικές του αλλοιώσεις. Ακόμη, η ανοσοχρώση έναντι του Fas, βρέθηκε σημαντικά εντονότερη στα κύτταρα καρκινώματος αιδοίου, σε σύγκριση με τα κύτταρα ιστοτεμαχίων που έφεραν αλλοιώσεις λειχήνα αιδοίου ή VIN.

Βιβλιογραφικά, η αύξηση της έκφρασης του Fas από κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα – όπως έχει ήδη αναφερθεί – έχει συσχετιστεί με προαγωγή της ανάπτυξης και της εξέλιξης των όγκων, καθώς και με χειρότερη πρόγνωση. Η χρήση του FasL ως μόριο στόχο πιθανής αντικαρκινικής θεραπείας, δεν είναι άμεσα εφικτή, λόγω της επαγόμενης εκτεταμένης ηπατοκυτταρικής νέκρωσης. Ωστόσο, μελλοντικά ίσως καταστεί δυνατή η αξιοποίησή του στη μάχη εναντίον του καρκίνου.

---

Διαπιστώθηκε επίσης η – υπό επιφυλάξεις λόγω ασθενούς χρώσης – αύξησης της έκφρασης του υποδοχέα CRHR1 στα κύτταρα καρκινωμάτων, σε σχέση με εκείνα προκαρκινικών αλλοιώσεων αιδοίου. Πιθανά, η χρόνια επίδραση των αυξημένων συγκεντρώσεων CRH σε περιοχές με έντονη φλεγμονώδη αντίδραση, να οδηγεί σε μια ρυθμιστική μείωση της έκφρασης του υποδοχέα CRHR1. Η επανεμφάνιση της έκφρασης CRHR1 στα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα αιδοίου – όπου επίσης υπάρχει έντονη φλεγμονώδη αντίδραση - ίσως να υπονοεί τη «στρατολόγηση», από πλευράς καρκινικών κυττάρων, του συστήματος CRH – CRHR1, προάγοντας έτσι την νεοαγγειογένεση και τη κινητοποίηση/μετανάστευση των κυττάρων του καρκινώματος. Σαφέστατα, για τον έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης, απαιτείται η διεξαγωγή μελετών, οι οποίες θα συσχετίζουν την έκφραση του CRHR1 στα καρκινώματα αιδοίου, με το κλινικό στάδιο και τη τελική έκβαση της νόσου.

Διαπιστώθηκε επίσης για πρώτη φορά ή έκφραση UCN, τόσο στις προκαρκινικές αλλοιώσεις, όσο και στον καρκίνο του αιδοίου. Αν και δε παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών κατηγοριών νόσων που εξετάστηκαν, εν τούτοις διαπιστώθηκε έντονη ανοσοϊστοχημική χρώση και στις τρεις κατηγορίες, επισημαίνοντας πιθανά τον σημαντικό ρόλο που μπορεί να διαδραματίζει η UCN στις βιολογικές διεργασίες της φλεγμονής.

Επιπροσθέτως, στη παρούσα διατριβή μελετήθηκε και η πυρηνική εντόπιση της UCN. Έτσι, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά η σημαντικά πιο αυξημένη ανοσοϊστοχημική πυρηνική χρώση έναντι UCN σε κύτταρα καρκινώματος αιδοίου, σε σχέση με κύτταρα προκαρκινικών αλλοιώσεων του ίδιου οργάνου. Ακόμη, η πυρηνική ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι UCN, εκτιμήθηκε στατιστικώς σημαντικά εντονότερη στα ιστοτεμάχια VIN, σε σχέση με εκείνα τα οποία έφεραν αλλοιώσεις λειχήνα.

Όσον αφορά στα καρκινώματα του αιδοίου μάλιστα, παρατηρήθηκε ότι η πυρηνική ανοσοχρώση έναντι UCN, ήταν εντονότερη στα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα του μετώπου διήθησης του καρκινώματος και γενικότερα σε κυτταρικές αθροίσεις οι οποίες εμφάνιζαν έντονες, μικροσκοπικά ορατές ενδείξεις χαμηλής διαφοροποίησης. Στα νεοπλασματικά κύτταρα υψηλότερης διαφοροποίησης,

---



παρατηρήθηκε αύξηση της ανοσοχρώσης στο κυτταρόπλασμα, ενώ το πυρηνικό σήμα ήταν ασθενέστερο ή απουσίαζε. Αντιθέτως, στις προκαρκινικές αλλοιώσεις του αιδοίου, πυρηνική ανοσοχρώση εμφάνισαν μόνο τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας. Οι παραπάνω παρατηρήσεις, αν και δεν αποτελούν απόδειξη, εντούτοις αποτελούν ισχυρή ένδειξη για περαιτέρω μελέτη του ρόλου της UCN στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και της καρκινογένεσης εν γένη.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την CRHR2 ήταν ασθενής στα ιστικά δείγματα, τόσο καρκινώματος, όσο και προκαρκινικών αλλοιώσεων αιδοίου, χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Πιθανά και σε αυτόν τον υποδοχέα, όπως προτάθηκε και για τον CRHR1, να επισυμβαίνει κάποιου είδους ρύθμιση της έκφρασης προς την κατεύθυνση της μείωσης, ίσως λόγω αυξημένων συγκεντρώσεων CRH και UCN σε περιοχές έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης. Για την αποσαφήνιση της παραπάνω υπόθεσης, ίσως θα ήταν σκόπιμη η διεξαγωγή μελέτης της έκφρασης του CRHR2 σε φυσιολογικά ιστικά δείγματα αιδοίου και η συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Σε κάθε περίπτωση, υπάρχουν βιβλιογραφικές ενδείξεις ότι η μείωση της έκφρασης των CRHR2 υποδοχέων, συντηρεί το καθεστώς της χρόνιας φλεγμονής και ευοδώνει την ανάπτυξη του όγκου. Πιθανά, η ιατρογενής ρυθμιστική αύξηση της έκφρασης του CRHR2 ή η φαρμακολογική επανενεργοποίησή του, να έχει κάποιο κλινικό όφελος στις προκαρκινικές αλλοιώσεις ή/και τον καρκίνο του αιδοίου, μέσω καταστολής της ζωτικής σημασίας για τους καρκινικούς όγκους, λειτουργίας της νεοαγγειογένεσης.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι στη διεθνή βιβλιογραφία ανευρίσκονται αντικρουόμενα ευρήματα διαφόρων μελετών. Παρόλα αυτά, οφείλουμε να μη παραγνωρίζουμε το γεγονός ότι ο πολυδιάστατος ρόλος των ορμονών που ενέχονται στην απόκριση στο στρες, καθορίζεται και εξαρτάται - τουλάχιστον εν μέρη - από τα κύτταρα και τους ιστούς στόχους στα οποία ασκούν τη δράση τους, από τις διάφορες φάσεις της φλεγμονής στις οποίες επιδρούν, από την τοπική τους συγκέντρωση, από την εντόπισή τους σε υποκυτταρικό επίπεδο και από την πιθανή αλληλεπίδρασή τους με άλλα μόρια και πεπτίδια *in vivo*. Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι απαιτείται ακόμη περισσότερη

---

και σε βάθος έρευνα προκειμένου να διαλευκανθεί απόλυτα η σχέση των εν λόγω πρωτεϊνών με τις βιολογικές διεργασίες της καρκινογένεσης και της ανάπτυξης του όγκου.

---



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, βασίζονται για τη λειτουργία και την επιβίωσή τους στη διατήρηση της ομοιόστασης. Οι στρεσογόνοι παράγοντες που επιδρούν συνεχώς, ωθούν τον οργανισμό στην υιοθέτηση νέων καταστάσεων ομοιόστασης, ορισμένες από τις οποίες μπορούν να έχουν αρνητικές επιδράσεις σε πλήθος βιολογικών διεργασιών, οδηγώντας ακόμη και σε καρκινογένεση.

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες καταδεικνύουν τη διαφαινόμενη σχέση των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH, με τις φλεγμονώδεις διεργασίες και την καρκινογένεση. Από όσο γνωρίζουμε, δεν έχει διερευνηθεί η σχέση αυτή στις προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις και στις κακοήθεις παθήσεις του αιδοίου. Επίσης, το ενδεχόμενο της ανοσοδιαφυγής των κυττάρων με προκαρκινικές αλλοιώσεις ή/και των κακοήθων νεοπλασματικών κυττάρων από την ανοσοεπιτήρηση του συστήματος ανοσίας, δεν έχει ακόμη μελετηθεί επαρκώς.

Στη παρούσα διδακτορική διατριβή, μελετήθηκε ανοσοϊστοχημικά η έκφραση των πρωτεϊνών CRH, UCN, και FasL, καθώς και των υποδοχέων τους CRHR1, CRHR2 και Fas, σε παθήσεις αιδοίου όπως λειχήνας, VIN και πλακώδους καρκινώματος. Οι περιπτώσεις αυτές ανασύρθηκαν από τα αρχεία του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και αφορούσαν στα έτη από το 2005 έως το 2015. Για κάθε κατηγορία νόσου, μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν στατιστικά μεταξύ τους, τα αποτελέσματα της ανοσοχρώσης σε 25 έως και 31 περιπτώσεις, ανά ανοσοϊστοχημικό στόχο.

Παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση της έντασης της χρωστικής αντίδρασης της CRH και της UCN στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων, από τις προκαρκινικές αλλοιώσεις προς τα πλακώδη καρκινώματα αιδοίου, επικυρώνοντας το σημαντικό ρόλο των πρωτεϊνών αυτών στις διεργασίες της φλεγμονώδους αντίδρασης. Επίσης, ανάλογη στατιστικώς σημαντική αύξηση της χρωστικής αντίδρασης εμφάνισε και η ανοσοχρώση έναντι του FasL, καθώς και του Fas, υπονοώντας τη πιθανή στρατολόγηση του αποπτωτικού συστήματος Fas/FasL προς όφελος των κακοήθων νεοπλασματικών κυττάρων, ανοσοδιαφεύγοντας των εγγενών μηχανισμών άμυνας και τελικώς προάγοντας την ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου. Τέλος, παρατηρήθηκε ασθενής, όμως στατιστικώς

---

σημαντική αύξηση της χρωστικής αντίδρασης για την CRHR1 στα ιστικά δείγματα καρκινώματος αιδοίου σε σύγκριση με τις προκαρκινικές αλλοιώσεις. Η ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι CRHR2 δεν εμφάνισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Αντιθέτως, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά πυρηνική εντόπιση της UCN, τόσο στις προκαρκινικές αλλοιώσεις, όσο και στο πλακώδες καρκίνωμα με σημαντικά μεγαλύτερη ένταση χρωστικής αντίδρασης στις περιπτώσεις των καρκινωμάτων και ιδιαίτερα στα λιγότερο διαφοροποιημένα νεοπλασματικά κύτταρα ή εκείνα που ανήκουν στο μέτωπο διήθησης.

Σαφέστατα, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση των ευρημάτων αυτών, καθώς και η συσχέτισή τους με κλινικές πληροφορίες, ώστε να αποσαφηνιστεί εάν η καρκινογένεση προωθεί ή προωθείται από τις αλλαγές αυτές στη συγκέντρωση και την εντόπιση των πεπτιδίων της οικογένειας της CRH και του συστήματος Fas/FasL. Η διαλεύκανση των παραπάνω, πιθανά θα οδηγήσει υπό προϋποθέσεις σε νέους χημειοθεραπευτικούς ή/και ανοσοτροποποιητικούς θεραπευτικούς στόχους.

---



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ

### **Thesis Title:**

*“Study of the expression of the CRH peptide family, in vulvar precancerous conditions and in invasive cancer of the vulva”.*

### **Author:**

*Angelos Dimas, Obstetrician - Gynecologist*

### **Summary:**

All living organisms, humans included, rely on the sustenance of their homeostasis in order to survive and function properly. A variety of constant stressors, force organisms to adopt new homeostatic conditions, some of which might tend to have a negative impact on a plethora of biological functions, leading to disease and even carcinogenesis.

Recently, numerous studies underline the emerging relation of the CRH family peptides with inflammatory processes and oncogenesis. However, to our knowledge, this relation has not been investigated yet in the precancerous lesions of the vulva and in malignant conditions of the vulva. Moreover, the possibility of precancer lesion cells or/and malignant cells immunoescaping the surveillance of immune system cells, has not been fully elucidated.

In this dissertation, the expression of CRH, UCN and FasL - as well as their receptors CRHR1, CRHR2 and Fas – was studied in vulvar tissue preparations with the histological diagnosis of lichen, VIN or vulvar cancer, using immunochemistry methods. Tissues were obtained from the laboratory of Pathology of Ioannina University General Hospital and include cases from 2005 till 2015. For each one of the three disease categories, the immunostaining process results of 25 to 31 cases per immunohistology target, were evaluated and compared statistically.

A progressive increase in the cytoplasmic ihc signal of CRH and UCN, from precancerous lesions to vulvar squamous cell carcinomas was noted, underlining the crucial role of those peptides in the inflammatory response processes. Moreover, a similar

---

increase was observed in the ihc signal of Fas and FasL immunostains, a find that implies the possible recruitment of the apoptotic Fas/FasL mechanism to the benefit of malignant cells, enabling them to immunoescape the intrinsic defense mechanisms and eventually promoting tumor growth and advancement. Lastly, a weak but of statistical significance increase in staining signal of CRHR1 in vulvar cancer tissue preparations was noted, compared with precancerous vulvar lesion samples. The ihc staining against CRHR2 revealed no significant differences. On the contrary, nuclear localization of UCN was demonstrated for the first time, both in preparations of premalignant vulvar lesions and of invasive vulvar cancer, with the ihc signal being significantly intensified in squamous cell carcinomas, particularly in the less differentiated malignant cells or those at the invasive tumor front.

Clearly, further studies are required to properly evaluate the aforementioned results, as well as their correlation with clinical information, in order to clarify, whether tumorigenesis promotes or rather is being promoted by those variations in concentrations and localization of CRH family peptides, as well as Fas/FasL complex. The elucidation of the above, will probably lead - under certain circumstances - to the development of new chemotherapeutic and/or immunomodulatory therapeutic targets.

---

## ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ - ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΟΡΟΙ

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΟ	ΣΗΜΑΣΙΑ
5-HT	5-Hydroxytryptamine / 5- Υδροξυτρυπταμίνη
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone / Αδρενοκορτικοτρόπος Ορμόνη
ADH	Antidiuretic Hormone / Αντιδιουρητική ορμόνη
ADP	Adenosine Diphosphate / Διφωσφορική Αδενοσίνη
AMP	Adenosine Monophosphate / Μονοφωσφορική αδενοσίνη
APUD cells	Amin Precursor Uptake and Decarboxylation cells / Κύτταρα που έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν και να αποκαρβοξυλιώνουν πρόδρομα μόρια αμινών
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology / Αμερικανική Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου
ATP	Adenosine Triphosphate / Τριφωσφορική Αδενοσίνη
AVP	Arginine-Vasopressin / Αργινίνη Βαζοπρεσίνη
AVP	Arginine Vasopressin / Αργινίνη - Βασοπρεσίνη
BP180	Bullous Pemphigoid Antigen 180 / Αντιγόνο του Πομφολυγώδους Πεμφιγοειδούς 180
cAMP-PKA	Cyclic Adenosine Monophosphate – Protein Kinase A / κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη – Πρωτεϊνική Κινάση Α
CAP	College of American Pathologists / Αμερικάνικο Κολλέγιο Παθολογοανατόμων
CD4	Cluster of Differentiation 4 / Σύμπλεγμα Διαφοροποίησης 4
CD8	Cluster of Differentiation 8 / Σύμπλεγμα Διαφοροποίησης 8
cFLIP	caspase FLICE-like inhibitory protein / ανασταλτική πρωτεϊνική κασπάση ομοιάζουσα με το FLICE
CIS	Carcinoma In Citu / Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα
COX-2	Cyclooxygenase-2 / Κυκλοξυγενάση-2
CREB	cAMP Response Element Binding Proteins / Πρωτεΐνες που αποκρίνονται στη πρόσδεση του cAMP
CRH	Corticotropin Releasing Hormone / Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης
CRHR1	Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1 / Υποδοχέας της κορτικοτροπίνης τύπου 1
CRHR2	Corticotropin Releasing Hormone Receptor 2 / Υποδοχέας της κορτικοτροπίνης τύπου 2
DISC	Death-Inducing Signaling Complex / Αποπτωτικό Σηματοδοτικό Σύμπλοκο
DNA	Deoxyribonucleic Acid / Δεσοξυριβονουκλεϊνικό Οξύ
dVIN	Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia / Ενδοεπιθηλιακή Αλλοίωση αιδοίου διαφοροποιημένου τύπου
E2	(Prostaglandin) E2 / (Προσταγλανδίνη) E2
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor / Υποδοχέας του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase / Κινάση Ελεγχόμενη από Εξωκυττάριο Μήνυμα
FADD	Fas-associated death domain / Σχετιζόμενος με το Fas πρωτεϊνικός τομέας θανάτου
FAS or CD95	The receptor of FAS-L transmembrane protein / Ο υποδοχέας της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης FAS-L

<b>FAS-L or CD95L</b>	A type-II transmembrane protein that belongs to the tumor necrosis factor (TNF) family / Διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II η οποία ανήκει στην οικογένεια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF)
<b>FLICE</b>	FADD-like IL-1β-converting enzyme / ομοιάζον με τον FADD μετατρεπτικό ένζυμο της IL-1β
<b>GALR 1, 2 &amp; 3</b>	Galanin Receptor 1, 2 & 3, Υποδοχέας της Γαλανίνης 1, 2 & 3
<b>GH</b>	Growth Hormone / Αυξητική Ορμόνη
<b>GMP</b>	Guanosine Monophosphate / Μονοφωσφορική Γουανοσίνη
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-Releasing Hormone / Εκλυτική Ορμόνη των Γοναδοτροπινών
<b>GR</b>	Glucocorticoid Receptor / Υποδοχέας των Γλυκοκορτικοειδών
<b>GREs</b>	Glucocorticoid – Response Elements / Στοιχεία Απάντησης στα Γλυκοκορτικοειδή
<b>H2O2</b>	Υπεροξειδίο του Υδρογόνου
<b>HCV</b>	Hepatitis C Virus / Ιός της Ηπατίτιδας C
<b>HeLa cells</b>	Cervical Carcinoma Cells (cultured cells, derived from a patient named Henrietta Lacks) / Κύτταρα Καρκινώματος Τραχήλου
<b>HG-VIL</b>	High Grade Vulvar Intraepithelial Lesion, Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακή Αλλοίωση του Αιδοίου
<b>HPA axis</b>	Hypothalamic–pituitary–adrenal axis / Άξονας Υποθαλάμου Υπόφυσης Επινεφριδίων
<b>HPV</b>	Human Papilloma Virus / Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων
<b>HRP</b>	Horseshoe Peroxidase / Υπεροξειδάση Αγριοπανίδας
<b>H-SIL</b>	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion / Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Αλλοιώσεις του Πλακώδους Επιθηλίου
<b>ICAM-1</b>	Intercellular Adhesion Molecule 1 / Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης 1
<b>IGF-I</b>	Insulin Growth Factor I / Αυξητικός Παράγοντας της Ινσουλίνης I
<b>IHC</b>	Immunohistochemistry / Ανοσοϊστοχημεία
<b>IL-1</b>	Interleukin-1 / Ιντερλευκίνη-1
<b>IL-10</b>	Interleukin-10 / Ιντερλευκίνη-10
<b>IL-12</b>	Interleukin-12 / Ιντερλευκίνη-12
<b>IL-4</b>	Interleukin-4 / Ιντερλευκίνη-4
<b>IL-5</b>	Interleukin-5 / Ιντερλευκίνη-5
<b>IL-6</b>	Interleukin-6 / Ιντερλευκίνη-6
<b>IL-8</b>	Interleukin-8 / Ιντερλευκίνη-8
<b>ISSVD</b>	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease / Διεθνής Εταιρεία Μελέτης των Ασθενειών του Αιδοίου και του Κόλπου
<b>Ki-67</b>	Ki-67 Protein / Πρωτεΐνη Ki-67
<b>LC</b>	Locus Coleruleus / Υπομέλανας Τόπος
<b>LepR</b>	Leptin Receptor / Υποδοχέας της Λεπτίνης
<b>LG-VIL</b>	Low Grade Vulvar Intraepithelial Lesion / Χαμηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακή Αλλοίωση του Αιδοίου
<b>LLCC</b>	Lewis Lung Carcinoma Cells / Κύτταρα Καρκινώματος του Πνεύμονα
<b>LP</b>	Lichen Plannus / Ομαλός λειχήνας
<b>LS</b>	Lichen Sclerosus / Σκληρυντικός λειχήνας
<b>LSC</b>	Lichen Simplex Chronicus / Απλός χρόνιος λειχήνας
<b>L-SIL</b>	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion / Χαμηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Αλλοιώσεις του Πλακώδους Επιθηλίου
<b>LSO</b>	Superior Olivary Complex / Πλευρική Ανώτερη Ελαία
<b>MR</b>	Mineralocorticoid Receptor / Υποδοχέας των Μεταλλοκορτικοειδών

<b>mRNA</b>	Messenger Ribonucleic Acid / Αγγελιαφόρο Ριβονουκλεικό οξύ
<b>NE</b>	Norepinephrine / Νορεπινεφρίνη
<b>NF-κB</b>	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells / Πυρηνικός Παράγοντας Κάπα-ελαφράς αλύσου-ενισχυτής ενεργοποιημένων κυττάρων B
<b>NK cells</b>	Natural Killer Cells / Κύτταρα Φυσικοί Φονείς
<b>NK1R</b>	Neurokinin Receptor 1 / Υποδοχέας 1 της Νευροκινίνης
<b>NOS</b>	Nitric oxide synthases / Συνθετάση του Νιτρικού Οξειδίου
<b>NPY</b>	Neuropeptide Y / Νευροπεπτίδιο Y
<b>P38 MAPK</b>	P38 Mitogen-Activated Protein Kinase / P38Πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα
<b>P42</b>	Protein Kinase 42 / Πρωτεϊνική κινάση 42
<b>P44</b>	Protein Kinase 44 / Πρωτεϊνική κινάση 44
<b>PI3K</b>	Phosphoinositide Kinase 3 / Κινάση της Φωσφατιδυλοϊνσιτόλης 3
<b>PKA</b>	Protein Kinase A / Πρωτεϊνική Κινάση A
<b>PKC</b>	Protein Kinase C / Πρωτεϊνική κινάση C
<b>PI3K</b>	Phosphotylinosital 3 kinase / Κινάση της Φωσφατιδυλινσιτόλης 3
<b>PLC</b>	Phospholipase C / Φωσφολιπάση C
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortin / Προοπιομελανοκορτίνη
<b>PVN</b>	Paraventricular Nucleus / Παρακοιλιακός Πυρήνας του Υποθαλάμου
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen and Nitrogen Species / Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου και Αζώτου
<b>SCC</b>	Vulvar Squamous Cell Carcinoma / Πλακώδες καρκίνωμα αιδοίου
<b>SCC</b>	Squamous cell carcinoma, Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων
<b>SIL</b>	Squamous Intraepithelial Lesion / Ενδοεπιθηλιακές Αλλοιώσεις του Πλακώδους Επιθηλίου
<b>STAT3</b>	Signal Transducer and Activator of Transcription 3 / Διαβιβαστής Σημάτων και Ενεργοποιητής της Μεταγραφής 3
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor / Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων
<b>TNF-α</b>	Tumor Necrosis Factor – α / Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων - α
<b>TP53</b>	Tumor Protein 53 / Πρωτεΐνη όγκου 53
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormone / Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνη
<b>UCN</b>	Urocortin / Ουροκορτίνη
<b>UCN2</b>	Urocortin 2 / Ουροκορτίνη 2
<b>UCN3</b>	Urocortin 3 / Ουροκορτίνη 3
<b>UV</b>	Ultraviolet (radiation) / Υπεριώδης ακτινοβολία
<b>uVIN</b>	Vulvar Intraepithelial Neoplasia of usual type / Ενδοεπιθηλιακή Αλλοίωση Αιδοίου συνήθους τύπου
<b>VCAM-1</b>	Vascular Cell Adhesion Protein 1 / Μόρια προσκόλλησης Ενδοθηλιακών Κυττάρων 1
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor / Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
<b>VIN</b>	Vulvar Intraepithelial Neoplasia / Ενδοεπιθηλιακή Αλλοίωση Αιδοίου
<b>VSCC</b>	Vulvar Squamous Cell Carcinoma / Πλακώδες Καρκίνωμα του Αιδοίου
<b>VTA</b>	Ventral Tegmental Area / Κοιλιακή Καλυπτήρια Περιοχή
<b>WHO</b>	World Health Organization / Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
<b>ΑΝΣ</b>	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
<b>Άξονας ΥΥΕ</b>	Άξονας Υποθάλαμου – Υπόφυσης - Επινεφριδίων
<b>ΚΝΣ</b>	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Πίνακας 39: Αρκτικόλεξα, συντμήσεις και επιστημονικοί όροι που συναντώνται στο παρόν πόνημα





## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011 Mar 1;117(5):1097–102.
  2. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 2: A Note from History, Part 2. *Cancer*. 2011 Jun 15;117(12):2811–20.
  3. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 3: Communication: A Note From History. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1155–68.
  4. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 4. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):4914–28.
  5. DeVita VT, Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2207–14.
  6. Lippman SM, Hawk ET. Cancer Prevention: From 1727 to Milestones of the Past 100 Years. *Cancer Res*. 2009 Jul 1;69(13):5269–84.
  7. Κουρούνης Γ. Παθολογία Κατώτερου Γεννητικού Συστήματος, Κολποσκόπηση (atlas). 1st ed. Vol. 1. Αθήνα: Ch.o.; 2004. 389–395 p.
  8. Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):946–58.
  9. Schlosser BJ, Mirowski GW. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol*. 2015 Mar;58(1):125–42.
  10. Kirtschig G. Lichen Sclerosus—Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 2016 May 13 [cited 2019 May 15]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0337>
  11. Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric*. 2017 Jul 4;20(4):339–47.
  12. O’Connell TX, Nathan LS, Satmary WA, et al. Non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 1;77(3):321–6.
  13. Kokka F, Singh N, Faruqi A, et al. Is differentiated vulval intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulval squamous cell carcinoma? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2011 Oct;21(7):1297–305.
  14. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol*. 2014 Apr;67(4):290–4.
  15. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology (Phila)*. 2016 Jun;48(4):291–302.
  16. Terlou A, Blok LJ, Helmerhorst TJM, et al. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget’s disease and melanoma in situ.
-

- Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Jun;89(6):741–8.
17. del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013 Jan;62(1):161–75.
  18. Zweizig S, Korets S, Cain JM. Key concepts in management of vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):959–66.
  19. Κρεατσάς Γ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. 2nd ed. Vol. 1. Αθήνα: Π.Χ Πασχαλίδης ΕΠΕ; 517 p.
  20. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 1;66(7):1269–74.
  21. Berek JS, Novak E. Berek & Novak’s gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.;
  22. Deppe G, Mert I, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 May;40(5):1217–25.
  23. Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, et al. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: A review of the current literature. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):143–57.
  24. Gadducci A, Tana R, Barsotti C, et al. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jul;83(1):71–83.
  25. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Jun 2;5:374.
  26. Gunnar M, Quevedo K. The Neurobiology of Stress and Development. *Annu Rev Psychol*. 2007 Jan;58(1):145–73.
  27. Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, et al. Stress, the Stress System and the Role of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1–2):6–19.
  28. Vitetta L, Anton B, Cortizo F, et al. Mind-Body Medicine: Stress and Its Impact on Overall Health and Longevity. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jan 23;1057(1):492–505.
  29. Koenig JI, Walker C-D, Romeo RD, et al. Effects of stress across the lifespan. *Stress*. 2011 Nov;14(5):475–80.
  30. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005 Apr;1(1):607–28.
  31. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992 Mar 4;267(9):1244–52.
  32. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. ENDOCRINOLOGY OF THE STRESS RESPONSE. *Annu Rev Physiol*. 2005 Mar 17;67(1):259–84.
  33. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, et al. Pediatric Stress: Hormonal Mediators and Human Development. *Horm Res Paediatr*. 2003;59(4):161–79.
-

34. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Function and Tissue Sensitivity to Glucocorticoids. *Endocr Rev.* 1996 Jun;17(3):245–61.
  35. Chrousos GP. Organization and Integration of the Endocrine System: The Arousal and Sleep Perspective. *Sleep Med Clin.* 2007 Jun;2(2):125–45.
  36. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Jun 30;851:311–35.
  37. Chrousos GP. The Stress Response and Immune Function: Clinical Implications: The 1999 Novera H. Spector Lecture. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jan 25;917(1):38–67.
  38. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004 Oct;5(10):617–25.
  39. Rivier C, Rivier J, Vale W. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science.* 1986 Feb 7;231(4738):607–9.
  40. Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. Hormonal Regulation of Human Corticotropin-Releasing Hormone Gene Expression: Implications for the Stress Response and Immune/Inflammatory Reaction. *Endocr Rev.* 1994 Aug;15(4):409–20.
  41. Pau KY, Spies HG. Neuroendocrine signals in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Chin J Physiol.* 1997 Dec 31;40(4):181–96.
  42. Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin. *Peptides.* 2004 Oct;25(10):1745–9.
  43. Fekete ÉM, Zorrilla EP. Physiology, pharmacology, and therapeutic relevance of urocortins in mammals: Ancient CRF paralogs. *Front Neuroendocrinol.* 2007 Apr;28(1):1–27.
  44. Hashimoto K, Makino S, Asaba K, et al. Physiological roles of corticotropin-releasing hormone receptor type 2. *Endocr J.* 2001 Feb;48(1):1–9.
  45. Suda T, Kageyama K, Sakihara S, et al. Physiological roles of urocortins, human homologues of fish urotensin I, and their receptors. *Peptides.* 2004 Oct;25(10):1689–701.
  46. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2015 Nov;28(11):1295–302.
  47. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2012 Jun;9(6):360–70.
  48. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1993 Dec 15;119(12):1198–208.
  49. Chrousos GP. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. Flier JS, Underhill LH, editors. *N Engl J Med.* 1995 May 18;332(20):1351–63.
  50. Glaser R, Kiecolt-Glaser J. How stress damages immune system and health. *Discov Med.* 2005 Apr;5(26):165–9.
-

51. Taché Y, Mönnikes H, Bonaz B, et al. Role of CRF in stress-related alterations of gastric and colonic motor function. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Oct 29;697:233–43.
  52. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):459–66.
  53. Dedic N, Chen A, Deussing JM. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors - Mediators of the Central Stress Response. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan 3 [cited 2019 Mar 5];11(1). Available from: <http://www.eurekaselect.com/150590/article>
  54. William Tank A, Lee Wong D. Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014 [cited 2019 Mar 7]. p. 1–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c140007>
  55. Goldstein DS. Sources and Significance of Plasma Levels of Catechols and Their Metabolites in Humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Jun 1;305(3):800–11.
  56. Juárez Olguín H, Calderón Guzmán D, Hernández García E, et al. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1–13.
  57. McHugh PC, Buckley DA. The Structure and Function of the Dopamine Transporter and its Role in CNS Diseases. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2019 Mar 7]. p. 339–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0083672914000223>
  58. Martin AM, Young RL, Leong L, et al. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology.* 2017 May 1;158(5):1049–63.
  59. Fidalgo S, Ivanov DK, Wood SH. Serotonin: from top to bottom. *Biogerontology.* 2013 Feb;14(1):21–45.
  60. Puglisi-Allegra S, Andolina D. Serotonin and stress coping. *Behav Brain Res.* 2015 Jan 15;277:58–67.
  61. Liapakis G, Venihaki M, Margioris A, et al. Members of CRF family and their receptors: from past to future. *Curr Med Chem.* 2011;18(17):2583–600.
  62. Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev.* 1990 Aug;15(2):71–100.
  63. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998 Aug 1;129(3):229–40.
  64. Vergetaki A, Jeschke U, Vrekoussis T, et al. Differential Expression of CRH, UCN, CRHR1 and CRHR2 in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis. Critchley HOD, editor. *PLoS ONE.* 2013 Apr 24;8(4):e62313.
  65. Henckens MJAG, Deussing JM, Chen A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(10):636–51.
-



66. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) and immunotolerance of the fetus. *Biochem Pharmacol*. 2003 Mar 15;65(6):917–21.
  67. Gravanis A, Makrigiannakis A, Chatzaki E, et al. Stress neuropeptides in the human endometrium: paracrine effects on cell differentiation and apoptosis. *Horm Athens Greece*. 2002 Sep;1(3):139–48.
  68. Ilias I, Mastorakos G. The emerging role of peripheral corticotropin-releasing hormone (CRH). *J Endocrinol Invest*. 2003 Apr;26(4):364–71.
  69. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, et al. Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nat Immunol*. 2001 Nov;2(11):1018–24.
  70. Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M, et al. Corticotropin releasing hormone and the skin. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2006 Sep 1;11:2230–48.
  71. Donelan J, Boucher W, Papadopoulou N, et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin vascular permeability through a neurotensin-dependent process. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 16;103(20):7759–64.
  72. Singh LK, Boucher W, Pang X, et al. Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of corticotropin-releasing hormone receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Mar;288(3):1349–56.
  73. Zhu H, Wang J, Li J, et al. Corticotropin-releasing factor family and its receptors: pro-inflammatory or anti-inflammatory targets in the periphery? *Inflamm Res*. 2011 Aug;60(8):715–21.
  74. Latchman DS. Urocortin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002 Aug;34(8):907–10.
  75. Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev*. 2006 May;27(3):260–86.
  76. Ryabiniin AE, Tsoory MM, Kozicz T, et al. Urocortins: CRF's siblings and their potential role in anxiety, depression and alcohol drinking behavior. *Alcohol Fayettev N*. 2012 Jun;46(4):349–57.
  77. Iavazzo C, Baka S, Malamitsi-Puchner A. The role of urocortin in gynecological and obstetrical conditions. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 May;279(5):613–9.
  78. Pan W, Kastin A. Urocortin and the brain. *Prog Neurobiol*. 2008 Feb;84(2):148–56.
  79. Weninger SC, Peters LL, Majzoub JA. Urocortin expression in the Edinger-Westphal nucleus is up-regulated by stress and corticotropin-releasing hormone deficiency. *Endocrinology*. 2000 Jan;141(1):256–63.
  80. Brunetti L, Di Nisio C, Orlando G, et al. The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005 Jun;18(2):201–12.
  81. Florio P, Vale W, Petraglia F. Urocortins in human reproduction. *Peptides*. 2004 Oct;25(10):1751–7.
-

82. Walczewska J, Dzieza-Grudnik A, Siga O, et al. The role of urocortins in the cardiovascular system. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2014 Dec;65(6):753–66.
  83. Davidson SM, Yellon DM. Urocortin: a protective peptide that targets both the myocardium and vasculature. *Pharmacol Rep PR.* 2009 Feb;61(1):172–82.
  84. Fukuda T, Takahashi K, Suzuki T, et al. Urocortin 1, urocortin 3/stresscopin, and corticotropin-releasing factor receptors in human adrenal and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4671–8.
  85. Ardati A, Goetschy V, Gottowick J, et al. Human CRF2 alpha and beta splice variants: pharmacological characterization using radioligand binding and a luciferase gene expression assay. *Neuropharmacology.* 1999 Mar;38(3):441–8.
  86. Coste S. Corticotropin-Releasing Hormone-Related Peptides and Receptors Emergent Regulators of Cardiovascular Adaptations to Stress. *Trends Cardiovasc Med.* 2002 May;12(4):176–82.
  87. Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The Molecular Mechanisms Underlying the Regulation of the Biological Activity of Corticotropin-Releasing Hormone Receptors: Implications for Physiology and Pathophysiology. *Endocr Rev.* 2006 May;27(3):260–86.
  88. Hillhouse EW, Randeva H, Ladds G, et al. Corticotropin-releasing hormone receptors. *Biochem Soc Trans.* 2002 Aug;30(4):428–32.
  89. Graziani G, Tentori L, Portarena I, et al. CRH inhibits cell growth of human endometrial adenocarcinoma cells via CRH-receptor 1-mediated activation of cAMP-PKA pathway. *Endocrinology.* 2002 Mar;143(3):807–13.
  90. Westphal N J. CRH-BP: the regulation and function of a phylogenetically conserved binding protein. *Front Biosci.* 2006;11(1):1878.
  91. Rotondo F, Butz H, Syro LV, et al. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and multifunctional role in the hypothalamo-hypophysial system. *Pituitary.* 2016 Aug;19(4):345–55.
  92. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med.* 2017;282(4):284–97.
  93. Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides.* 2013 Dec;47(6):401–19.
  94. Reichmann F, Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides.* 2016 Feb;55:99–109.
  95. Gøtzsche CR, Woldbye DPD. The role of NPY in learning and memory. *Neuropeptides.* 2016 Feb;55:79–89.
  96. Hirsch D, Zukowska Z. NPY and stress 30 years later: the peripheral view. *Cell Mol Neurobiol.* 2012 Jul;32(5):645–59.
  97. Brothers SP, Wahlestedt C. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands: NPY receptor drug targets. *EMBO Mol Med.* 2010 Nov;2(11):429–39.
-

98. Schank JR, Heilig M. Substance P and the Neurokinin-1 Receptor: The New CRF. *Int Rev Neurobiol.* 2017;136:151–75.
  99. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino Acids.* 2014 Jul;46(7):1727–50.
  100. Harrison S. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001 Jun;33(6):555–76.
  101. Šípková J, Kramáriková I, Hynie S, et al. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiol Res.* 2017 Nov 24;66(5):729–40.
  102. Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, et al. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 Jul;299(1):G10-22.
  103. Wada N, Hirako S, Takenoya F, et al. Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat.* 2014 Nov;61–62:191–9.
  104. Haleem DJ. Investigations into the involvement of leptin in responses to stress. *Behav Pharmacol.* 2014 Sep;25(5–6):384–97.
  105. Winter J, Jurek B. The interplay between oxytocin and the CRF system: regulation of the stress response. *Cell Tissue Res.* 2019 Jan;375(1):85–91.
  106. Xu Y, He B, Li R, et al. Association of the Polymorphisms in the Fas/FasL Promoter Regions with Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis of 52 Studies. Wei Q-Y, editor. *PLoS ONE.* 2014 Mar 5;9(3):e90090.
  107. Yamada A, Arakaki R, Saito M, et al. Dual Role of Fas/FasL-Mediated Signal in Peripheral Immune Tolerance. *Front Immunol.* 2017;8:403.
  108. Minas V, Rolaki A, Kalantaridou SN, et al. Intratumoral CRH modulates immuno-escape of ovarian cancer cells through FasL regulation. *Br J Cancer.* 2007 Aug;97(5):637–45.
  109. Sbracia M, Valeri C, Antonini G, et al. Fas and Fas-Ligand in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women With Endometriosis: The Possible Immune Privilege of Ectopic Endometrium. *Reprod Sci.* 2016 Jan;23(1):81–6.
  110. Peter ME, Hadji A, Murmann AE, et al. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer. *Cell Death Differ.* 2015 Apr;22(4):549–59.
  111. Waring P, Müllbacher A. Cell death induced by the Fas/Fas ligand pathway and its role in pathology. *Immunol Cell Biol.* 1999 Aug;77(4):312–7.
  112. Abrahams VM, Kamsteeg M, Mor G. The Fas/Fas ligand system and cancer: immune privilege and apoptosis. *Mol Biotechnol.* 2003 Sep;25(1):19–30.
  113. Mor G, Gutierrez LS, Eliza M, et al. Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* 1998 Aug;40(2):89–94.
  114. Taliouri E, Vrekoussis T, Vergetaki A, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) is expressed in the human cervical carcinoma cells (HeLa) and upregulates the expression of
-

- Fas ligand. *Tumor Biol.* 2013 Feb;34(1):125–30.
115. Poulaki V, Mitsiades CS, Mitsiades N. The role of Fas and FasL as mediators of anticancer chemotherapy. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother.* 2001 Aug;4(4):233–42.
  116. Ibrahim R, Frederickson H, Parr A, et al. Expression of FasL in squamous cell carcinomas of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia and its role in tumor escape mechanism. *Cancer.* 2006 Mar 1;106(5):1065–77.
  117. Werner J-M, Kuhl S, Stavrinou P, et al. Expression of FAS-L Differs from Primary to Relapsed Low-grade Gliomas and Predicts Progression-free Survival. *Anticancer Res.* 2017;37(12):6639–48.
  118. Kykalos S, Mathaiou S, Karayiannakis AJ, et al. Tissue expression of the proteins fas and fas ligand in colorectal cancer and liver metastases. *J Gastrointest Cancer.* 2012 Jun;43(2):224–8.
  119. Liu K. Role of apoptosis resistance in immune evasion and metastasis of colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Nov 15;2(11):399–406.
  120. Li Y, Xu D-F, Jiang D, et al. Significance of Fas and FasL protein expression in cardiac carcinoma and local lymph node tissues. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11915–20.
  121. Kalantaridou SN, Zoumakis E, Makrigiannakis A, et al. The role of corticotropin-releasing hormone in blastocyst implantation and early fetal immunotolerance. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2007 Jun;39(6):474–7.
  122. Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, et al. Reproductive functions of corticotropin-releasing hormone. Research and potential clinical utility of antalarmins (CRH receptor type 1 antagonists). *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* 2004 Apr;51(4):269–74.
  123. Rodriguez JA, Huerta-Yepez S, Law IKM, et al. Diminished expression of CRHR2 in human colon cancer promotes tumor growth and EMT via persistent IL-6/Stat3 signaling. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov 1;1(6):610–30.
  124. Pothoulakis C, Torre-Rojas M, Duran-Padilla MA, et al. CRHR2/Ucn2 signaling is a novel regulator of miR-7/YY1/Fas circuitry contributing to reversal of colorectal cancer cell resistance to Fas-mediated apoptosis. *Int J Cancer.* 2018 15;142(2):334–46.
  125. Krizanova O, Babula P, Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress.* 2016 Jul 3;19(4):419–28.
  126. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 2014 May;58(2–3):193–210.
  127. Munn LL. Cancer and inflammation: Cancer and inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2017 Mar;9(2):e1370.
  128. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Oct;12(10):584–96.
  129. Korniluk A, Koper O, Kemoni H, et al. From inflammation to cancer. *Ir J Med Sci* 1971 -.
-

- 2017 Feb;186(1):57–62.
130. Li Y, Xu C. Human Papillomavirus-Related Cancers. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:23–34.
  131. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med.* 2018 Dec;23(1):50.
  132. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Margioris AN, et al. The corticotropin-releasing hormone (CRH) in normal and tumoral epithelial cells of human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):185–9.
  133. Gravanis A, Makrigiannakis A, Zoumakis E, et al. Endometrial and myometrial corticotropin-releasing hormone (CRH): its regulation and possible roles. *Peptides.* 2001 May;22(5):785–93.
  134. Vrekoussis T, Kalantaridou SN, Mastorakos G, et al. The role of stress in female reproduction and pregnancy: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205(1):69–75.
  135. Graziani G, Ferrandina G, Pozzoli G, et al. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 in human endometrial cancer. *Oncol Rep.* 2006 Feb;15(2):375–9.
  136. Jo YH, Choi YJ, Kim HO, et al. Corticotropin-releasing hormone enhances the invasiveness and migration of Ishikawa cells, possibly by increasing matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9. *J Int Med Res.* 2011;39(6):2067–75.
  137. Miceli F, Ranelletti FO, Martinelli E, et al. Expression and subcellular localization of CRH and its receptors in human endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Jun;305(1–2):6–11.
  138. Hao Z, Huang Y, Cleman J, et al. Urocortin2 inhibits tumor growth via effects on vascularization and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Mar 11;105(10):3939–44.
  139. Graziani G, Tentori L, Muzi A, et al. Evidence that corticotropin-releasing hormone inhibits cell growth of human breast cancer cells via the activation of CRH-R1 receptor subtype. *Mol Cell Endocrinol.* 2007 Jan;264(1–2):44–9.
  140. Androulidaki A, Dermitzaki E, Venihaki M, et al. Corticotropin Releasing Factor promotes breast cancer cell motility and invasiveness. *Mol Cancer.* 2009 Jun 2;8:30.
  141. Mazières J, Brugger W, Cappuzzo F, et al. Evaluation of EGFR protein expression by immunohistochemistry using H-score and the magnification rule: Re-analysis of the SATURN study. *Lung Cancer.* 2013 Nov;82(2):231–7.
  142. Kim MH, Cho D, Kim HJ, et al. Investigation of the corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin axis in various skin tumours. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):910–5.
  143. Arbiser JL, Karalis K, Viswanathan A, et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates angiogenesis and epithelial tumor growth in the skin. *J Invest Dermatol.* 1999 Nov;113(5):838–42.
  144. Yang EV, Bane CM, MacCallum RC, et al. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression. *J Neuroimmunol.* 2002 Dec;133(1–2):144–50.
-



145. Eun J, Jeong H. Stress Hormone and Skin Disease. In: Khopkar U, editor. *Skin Biopsy - Perspectives* [Internet]. InTech; 2011 [cited 2019 May 27]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/skin-biopsy-perspectives/stress-hormone-and-skin-disease>
  146. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jan 16;348(3):203–13.
  147. Karteris E, Goumenou A, Koumantakis E, et al. Reduced expression of corticotropin-releasing hormone receptor type-1 alpha in human preeclamptic and growth-restricted placentas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):363–70.
  148. Florio P, De Falco G, Leucci E, et al. Urocortin expression is downregulated in human endometrial carcinoma. *J Endocrinol*. 2006 Jul;190(1):99–105.
  149. Arcuri F, Cintorino M, Florio P, et al. Expression of urocortin mRNA and peptide in the human prostate and in prostatic adenocarcinoma. *The Prostate*. 2002 Aug 1;52(3):167–72.
  150. Tsai W-C, Hueng D-Y, Lin C-K. Nuclear overexpression of urocortin discriminates primary brain tumors from reactive gliosis. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2015 Jun;123(6):465–72.
  151. Tezval H, Jurk S, Atschekzei F, et al. Urocortin and corticotropin-releasing factor receptor 2 in human renal cell carcinoma: disruption of an endogenous inhibitor of angiogenesis and proliferation. *World J Urol*. 2009 Dec;27(6):825–30.
  152. Wu S-F, Zhang J-W, Qian W-Y, et al. Altered expression of survivin, Fas and FasL contributed to cervical cancer development and metastasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Dec;16(15):2044–50.
  153. Konno R, Takano T, Sato S, et al. Serum soluble fas level as a prognostic factor in patients with gynecological malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2000 Sep;6(9):3576–80.
  154. Bellone G, Smirne C, Carbone A, et al. Production and pro-apoptotic activity of soluble CD95 ligand in pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2000 Jun;6(6):2448–55.
  155. Munakata S, Watanabe O, Ohashi K, et al. Expression of Fas ligand and bcl-2 in cervical carcinoma and their prognostic significance. *Am J Clin Pathol*. 2005 Jun;123(6):879–85.
-

