

# Působení stresu na pankreas

*Vliv stresu – ať už psychického nebo fyzického – na lidský organismus závisí především na trvání a povaze stresových podnětů. Komplexní reakce na krátkodobý, akutní stres představuje základní adaptační mechanismus, který člověku umožňuje přežít v náročných situacích. Na rozdíl od tohoto akutního stresu představuje dlouhodobý, chronický stres významný rizikový faktor pro vznik řady onemocnění. Stres v závislosti na svém trvání tak ovlivňuje různým způsobem orgány či celé systémy. Mezi orgány výrazně ovlivňované akutním i chronickým stresem patří také pankreas.<sup>1</sup>*

## Akutní stres

Vystavení organismu krátkodobému stresovému podnětu vede k rozvoji ochranných buněčných mechanismů a představuje tak prospěšný faktor, který posiluje prevenci rozvoje řady onemocnění, například srdeční a mozkové ischemie, enterokolitidy a také zánětu slinivky – akutní pankreatitidy.<sup>2</sup>

Zprostředkujícím mechanismem je syntéza takzvaného proteinu tepelného šoku (heat shock protein, HSP). HSP je označen pro skupinu proteinů, které zajišťují univerzální stresovou odpověď buněk při vystavení buňky stresovým podnětům jako je například infekce nebo oxidativní stres. Váží se na nesbalené proteiny, chrání je či pomáhají jejich sbalení. Představují pravděpodobně i jeden z mechanismů, kterými jsou buňky pankreatu chráněny při akutním stresu, k dalším mechanismům patří například snížení produkce prozánětlivých mediátorů downregulací nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B).

Akutní stres tedy, jak ukazují dosavadní výzkumy, přispívá k ochraně před rozvojem zánětu pankreatu (respektive jak ukazují animální studie, snižuje závažnost experimentálně indukované pankreatitidy).<sup>1</sup>

## Chronický stres

Na rozdíl od krátkodobého stresu, který přispívá k ochraně pankreatu před rozvojem a prohloubením zánětlivých změn, působí dlouhodobý, chronický stres odlišně: zvyšuje riziko vzniku akutního zánětu pankreatu. Mechanismus vzniku akutní pankreatitidy zahrnuje následující procesy v acinárních buňkách exokrinní části pankreatu: inhibice exokrinní sekrece, intracelulární aktivace proteáz, produkce prozánětlivých mediátorů. Dochází k retenci obsahu enzymů, tvorbě velkých vakuol s obsahem digestivních enzymů a lysosomálních hydroláz. Chemokiny uvolňované z poškozených pankreatických buněk přitahují zánětlivé buňky, jejichž působení určuje intenzitu zánětu. Závažná pankreatitida může přejít i v multiorgánové selhání.<sup>1</sup>

Mechanismů, kterými může chronický stres zvýšit riziko vzniku pankreatitidy, je podle výzkumu celá řada. Chronický stres vede k aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky (HPA), aktivaci sympatiku a může zvýšit viscerální senzitivitu na různé substance secernované aferentními nervovými vlákny, například na působení substance P a CGRP (calcito-



nin gene-related peptide), což může mít vzhledem k bohaté vegetativní inervaci pankreatu značný význam v rozvoji pankreatitidy.

Chronický stres zvyšuje tendenci exokrinního pankreatu k zánětlivým změnám. Zvyšuje sekreci prozánětlivých cytokinů, jako je tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), leukocytární infiltraci a aktivitu myeloperoxidázy v pankreatu. Za hlavní zdroj zvýšené produkce TNF- $\alpha$  při chronickém stresu se považují leukocyty. Tento cytokin je hlavním mediátorem vzniku zánětlivých změn způsobených chronickým stresem,<sup>3</sup> včetně rozvoje pankreatitidy.

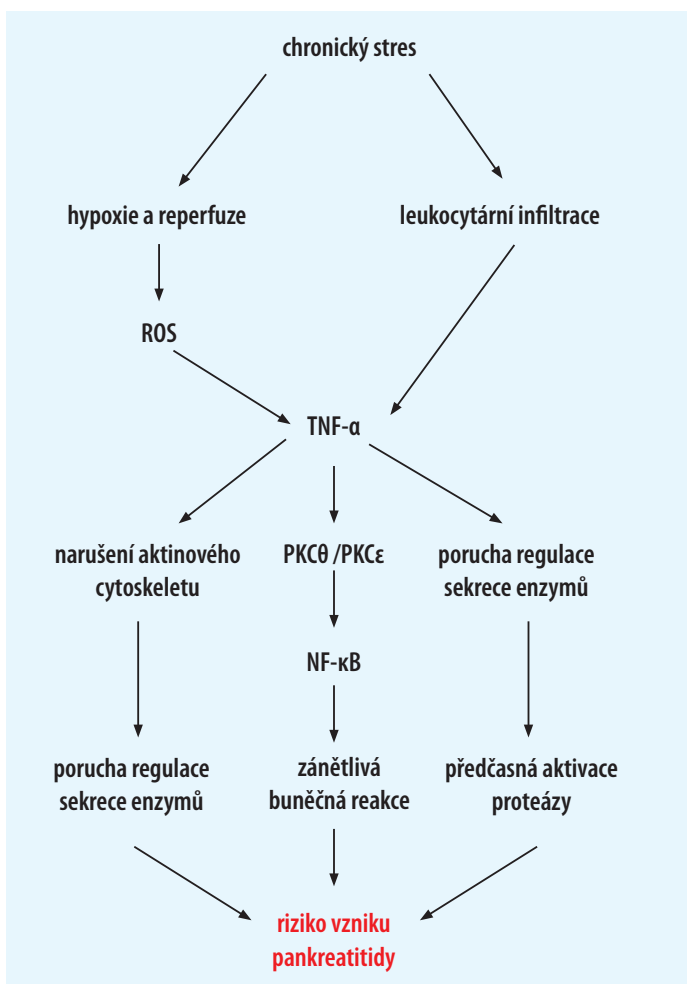
Součástí poruchy mikrocirkulace pankreatu způsobených stresem je proces ischemie-reperfuze acinárních buněk. Střídavá vazokonstrikce a vazodilatace vede k ischemickým změnám a zvýšené produkci takzvaných hypoxií indukibilního faktoru 1 alfa (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), který podporuje rozvoj zánětlivých procesů, včetně vzniku zánětu pankreatu. Zároveň dochází k poruchám cytoskeletu acinárních buněk.<sup>1</sup>

**Na rozdíl od krátkodobého stresu, který přispívá k ochraně pankreatu před rozvojem a prohloubením zánětlivých změn, působí dlouhodobý, chronický stres odlišně: zvyšuje riziko vzniku akutního zánětu pankreatu.**

Pokud jde o roli cytokinů, kromě toho, že TNF- $\alpha$  aktivuje pankreatický NF- $\kappa$ B, klíčový transkripční regulátor exprese prozánětlivých molekul, přispívá i ke zvýšené expresi produkci interleukinů IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10. Zvýšená hladina TNF- $\alpha$  přispívá i ke zvyšování aktivity některých izoform proteinkinázy C (PKC) v acinárních buňkách. Tyto změny dále podporují rozvoj zánětlivého procesu a vedou k aktivaci transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B a vzestupu hladin aktivního trypsinu. Tato porucha enzymatické regulace, vznik zánětlivých změn v exokrinním pankreatu a

aktivace proteázy v acinech vede k senzitivaci pankreatu a zvýšení rizika rozvoje pankreatitidy.

Souhrnně lze říci, že chronický stres je rizikovým faktorem pro vznik akutní pankreatitidy; významnou roli v tomto procesu hraje senzitivace exokrinního pankreatu prostřednictvím TNF- $\alpha$ , s následným rozvojem řady změn, které mají prozánětlivý, patologický dopad na pankreas. (viz Obrázek 1):



Obrázek 1. Schéma mechanismů, kterými chronický stres může zvyšovat riziko vzniku pankreatitidy. Chronický stres způsobuje poruchu mikrocirkulace exokrinního pankreatu, spouští proces ischemie a reperfuze a zvyšuje influx leukocytů do parenchymu pankreatu. Ischemie a reperfuze indukují rozvoj hypoxie/reoxygenace s následným vzestupem tvorby reaktivních sloučenin kyslíku (ROS) v pankreatu, která má za následek produkci TNF- $\alpha$  v acinárních buňkách a leukocytární infiltraci pankreatu. Následkem těchto změn dochází k poruše aktinového cytoskeletu acinárních buněk. Působením některých proteinkináz (PKC) je aktivován transkripční faktor NF- $\kappa$ B a stoupá hladina aktivního trypsinu. Porucha regulace sekrece enzymů, indukce zánětlivých změn v acinech pankreatu a s nimi spojená intraacinární aktivace proteázy vede k senzitivaci pankreatu a zvýšení rizika vzniku pankreatitidy.<sup>1</sup>

(Příklad anglických pojmů z obrázku: chronický stres, hypoxie a reperfuze, leukocytární infiltrace, narušení aktinového cytoskeletu, porucha regulace sekrece enzymů, zánětlivá buněčná reakce, předčasná aktivace proteázy, riziko vzniku pankreatitidy. Poznámka: zkratky zůstávají nezměněné.)



## Závěr

Jak ukazuje dosavadní výzkum, chronický stres způsobuje v exokrinním pankreatu řadu změn, které mohou přispívat ke zvýšení rizika vzniku akutní pankreatitidy; u osob s již rozvinutou pankreatitidou může chronický stres přispívat k prohloubení patologických změn v pankreatu. Proto opatření vedoucí ke snížení dlouhodobého stresu mají základní význam pro prevenci zánětu pankreatu, a u pacientů s tímto onemocněním jsou důležitá protistresová opatření pro snížení rizika zhoršení patologických změn v pankreatu. Pro podrobnější objasnění všech mechanismů, které vedou k poškození pankreatu chronickým stresem, je třeba v detailním výzkumu této problematiky pokračovat.

## Literatura

1. Binker MG, Cosen-Binker LI. Acute pancreatitis: The stress factor. *World J Gastroenterol* 2014;20: 5801–5807.
2. Cosen-Binker LI, Binker MG, Negri G, et al. Influence of stress in acute pancreatitis and correlation with stress-induced gastric ulcer. *Pancreatology* 2004;4:470–484.
3. Munhoz CD, García-Bueno B, Madrigal JL, et al. Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:1037–1046.

(Další literatura u autora)

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.