

Disfunções no Sistema Imune Induzidas pelo Estresse e Depressão: Implicações no Desenvolvimento e Progressão do Câncer

Stress and Depression-induced Immune Dysfunction: Implications for the Development and Progression of Cancer

Edna Maria Vissoci Reiche*
Sandra Odebrecht Vargas Nunes**
Helena Kaminami Morimoto*

Resumo

A ativação persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em resposta ao estresse crônico e à depressão prejudica a resposta imunológica e contribui para o desenvolvimento e progressão de certos tipos de câncer. Este trabalho apresenta uma revisão de estudos experimentais em modelos animais, estudos em humanos e evidências clínicas de que vários componentes celulares e moleculares dos sistemas neuroimunoendócrino estão comprometidos no estresse crônico e na depressão e discute as implicações clínicas da imunomodulação do estresse psicológico associado com o desenvolvimento e progressão do câncer. O estresse e a depressão foram associados com uma diminuição da atividade das células T citotóxicas e *natural killers*, afetando os processos de imunovigilância contra tumores e de controle do desenvolvimento e acúmulo de mutações somáticas e instabilidade genômica. Intervenções psiquiátricas e psicofarmacoterapêuticas que aumentam a capacidade de enfrentamento e que reduzem o distresse afetivo mostraram serem benéficas para a sobrevivência de pacientes com câncer. Um melhor entendimento das comunicações bidirecionais entre os sistemas neuroimunoendócrino poderá contribuir para a utilização de novas estratégias clínicas e terapêuticas em oncologia.

Palavras-chave

Estresse, depressão, psiconeuroimunologia, vigilância imunológica, câncer.

Abstract

The persistent activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the chronic stress response and in depression impairs the immune response that contributes to the development and progression of some types of cancer. This overview presents results from experimental animal models, human studies, and clinical evidences that various cellular and molecular immunological parameters are compromised in chronic stress and depression and discusses the clinical implications of psychological stress-associated immune modulation in cancer initiation and progression. Both stressors and depression were associated with the decreased cytotoxic T cell and natural killer cell activities affecting the processes of the immune surveillance of tumours, and the events that modulate the development and the accumulation of somatic mutations and genomic instability. Psychiatric and psychopharmacotherapy interventions that enhance effective coping and reduce affective distress showed beneficial effects on survival in cancer patients. A better understanding of the bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems could contribute to novel clinical and treatment strategies on oncology.

Key Words

Stress, depression, psychoneuroimmunology, immune surveillance, cancer.

* Docente de Imunologia Clínica, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

** Docente de Psiquiatria, Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

A idéia de que estados psicológicos podem afetar o desenvolvimento de doenças é muito antigo. Desde 200 D.C., o grego Galeno afirmava que mulheres melancólicas eram mais susceptíveis a problemas de mama do que mulheres otimizadas. O primeiro estudo, realizado

por Walter Cannon, em 1911, demonstrou uma elevação de catecolaminas circulantes durante o estresse, tendo como fonte, a medula da adrenal. Em 1936, Hans Selye definiu estresse fisiologicamente como um estado no qual os sistemas simpatoadrenomedular (SAM) e o eixo límbico-hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) estão co-ativados (1).

Em uma perspectiva histórica, os estudos sobre o efeito do estresse no sistema imune surgiram em duas sucessivas ondas, uma pequena nos anos 1950 e uma mais significativa, nos anos 1980 (2). Nas últimas décadas, os avanços nas metodologias empregadas para a avaliação do estado biológico, psicológico, endócrino e imunológico possibilitaram o delineamento de estudos experimentais em modelos animais e estudos em humanos, o que possibilitou uma melhor elucidação da existência de uma comunicação bidirecional entre os sistemas neurológico, endócrino e imune.

O entendimento das interações entre o eixo HPA e as reações inflamatórias mediadas pelo sistema imune tem expandido, enormemente, e muitos estudos demonstraram que o estresse psicológico pode comprometer vários aspectos da resposta imune (3). A comunicação entre o sistema nervoso central (SNC), sistema endócrino e o sistema imune ocorre pela ação de mensageiros químicos, mediadores solúveis secretados pelas células nervosas, células de órgãos endócrinos ou células imunes, e os estressores psicológicos podem perturbar esta rede de comunicação.

As evidências para a interação entre os sistemas SNC, endócrino e imune derivaram das observações de que alguns neurotransmissores como a noradrenalina, serotonina, dopamina e acetilcolina; neuropeptídeos como as encefalinas, substância P, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), fator liberador de corticotrofina (CRF) e neuropeptídeo Y; neurohormônios como Hormônio do

Crescimento (hGH) e prolactina (PRL) e os hormônios da adrenal como corticosteroídes e adrenalina alteram as funções imunes *in vivo* e *in vitro*, e os receptores para estas moléculas estão presentes nos linfócitos e macrófagos. As citocinas como a interleucina (IL)-1, Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interferon- α (IFN- α), Interferon- γ (IFN- γ) secretados pelas células ativadas do sistema imune podem, por sua vez, alterar a função do eixo HPA (4-6). A interação do sistema nervoso com o sistema imune é, também, mediada pela IL-1, uma vez que é produzida, localmente, pelas células da glia, os astrócitos, e apresenta funções semelhantes aos neurotransmissores. Órgãos linfóides primários e secundários são inervados pelo sistema nervoso simpático (SNS) e cada estimulação ou interrupção destas conexões influencia a resposta imune; os receptores nos linfócitos são capazes de receberem sinais emitidos pela atividade neurológica ou endócrina e, inversamente, o cérebro é capaz de detectar sinais liberados pelas células ativadas do sistema imune (Figura 1). Estudos experimentais e clínicos indicam que o comportamento, incluindo a emoção, é capaz de influenciar a resposta imune, e que estados imunológicos causam conseqüências para o comportamento. As interações entre as emoções e as funções imunes podem ser a base para o aumento da susceptibilidade a doenças infecciosas ou tumores malignos. Por sua vez, doenças que ativam o sistema imune, como trauma, seps e doenças auto-imunes, podem implicar em manifestações psicopatológicas (6).

Durante situações de estresse, ocorre liberação de mediadores solúveis como neuropeptídeos, neurotransmissores, citocinas e hormônios pelo sistema nervoso central, de hormônios pelo sistema endócrino e de citocinas pelo sistema imunológico, que exercem um papel inibitório e/ou estimulatório nestes sistemas.

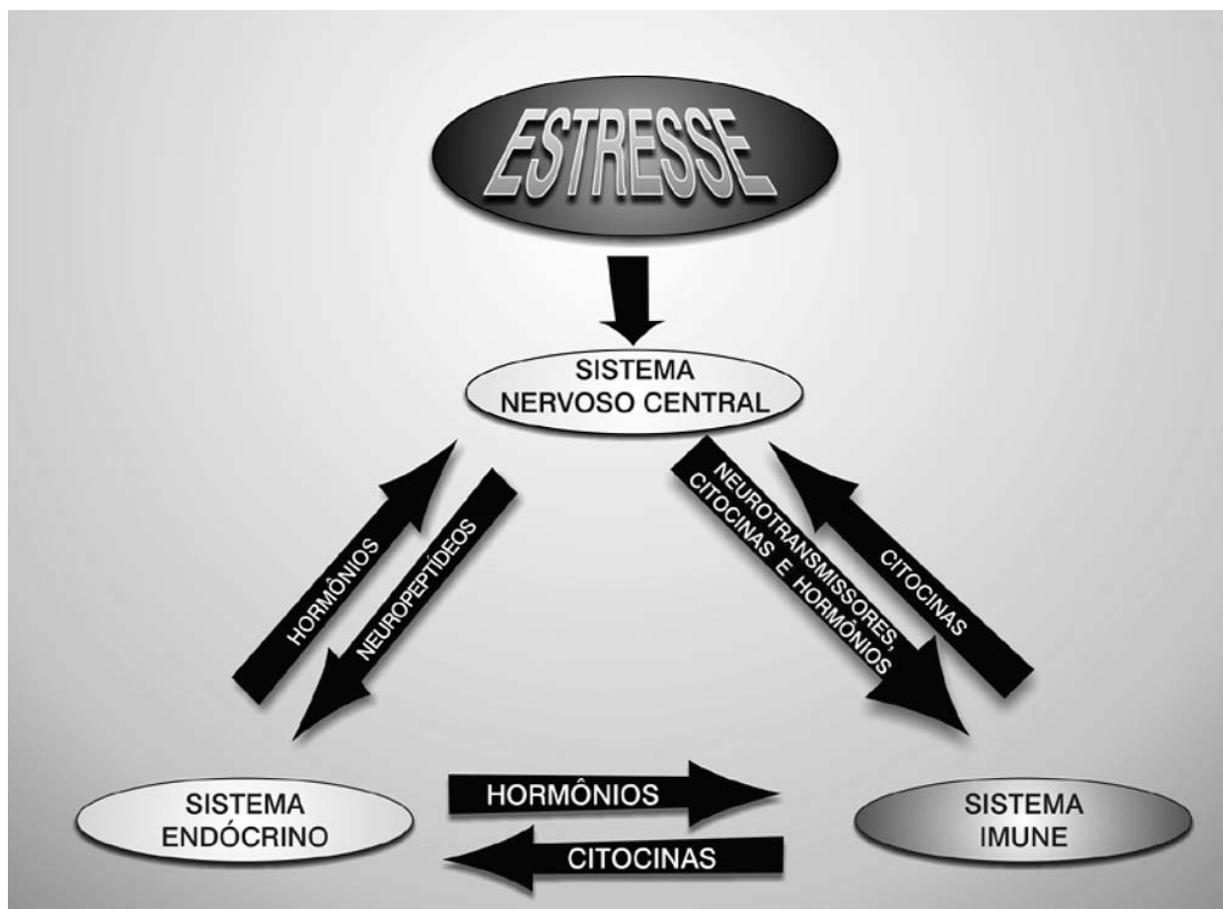


Figura 1 . Comunicação bidirecional entre os sistemas neurológico, endócrino e imune. Durante situações de estresse, ocorre liberação de mediadores solúveis como neuropeptídeos, neurotransmissores, citocinas e hormônios pelo sistema nervoso central, de hormônios pelo sistema endócrino e de citocinas pelo sistema imunológico, que exercem um papel inibitório e/ou estimulatório nestes sistemas.

O objetivo deste artigo é apresentar uma revisão de estudos experimentais realizados em modelos animais, estudos em humanos e evidências clínicas de que vários componentes celulares e moleculares dos sistemas neuroimunoendócrino estão comprometidos no estresse crônico e na depressão e discutir as implicações clínicas da imunomodulação do estresse psicológico associado ao desenvolvimento e progressão do câncer.

RESPOSTA FISIOLÓGICA AO ESTRESSE

As experiências estressantes incluem estressores físicos como as infecções (patógenos ou toxinas) e lesão tecidual e estressores psicológicos como os principais eventos da vida (luto, separação conjugal, isolamento social, desemprego), trauma, abuso sexual, fatores relacionados ao ambiente familiar, ao trabalho ou a vizinhança. A habilidade de se adaptar ao estresse repetitivo é individual (7).

As principais vias ativadas pelo estresse são o eixo HPA e o SNS (6,8-10). Sinais sensoriais são processados no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo e no centro noradrenérgico Locus Coeruleus (LC). Em resposta, o hipotálamo secreta CRF e arginina vasopressina, que ativam o eixo PHA, levando a liberação, pela hipófise, de peptídeos produzidos pela clivagem do propiomelanocortina (POMC), como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e as endorfinas. O ACTH induz a liberação de glicocorticóides pelo córtex da adrenal. A ativação do SNS pelo CRF é mediada pela inervação direta do LC, que leva a uma liberação de noradrenalina por todo o cérebro e tecidos periféricos. A ativação do SNS também estimula a liberação de CRF pelo PVN. Portanto, o sistema de resposta ao estresse parece funcionar como uma alça de *feed-back* positivo, onde a ativação de um componente do sistema estimula o outro.

Experimentos de estresse sugerem que a concentração plasmática de adrenalina é inversamente relacionada com as funções específicas de linfócitos e monócitos. As catecolaminas e os opióides são considerados imunossupressores. Além disso, muitos estudos têm sugerido que os corticoesteróides, que são encontrados em altas concentrações séricas no estresse, apresentam importantes efeitos imunossupressivos nas funções dos linfócitos e macrófagos, como a alteração do padrão do tráfego celular, diminuição da produção de várias citocinas e mediadores da inflamação. Embora o estresse agudo cause aumento da secreção de hGH e PRL, o estresse crônico está associado com a inibição da secreção destes hormônios, um efeito secundário à estimulação da secreção de somatostatina pelo CRF e com inibição da expressão de mRNA para a síntese da PRL (8-12).

As citocinas são mediadores solúveis liberados por várias células como macrófagos e linfócitos na periferia e por astrócitos no cérebro, que funcionam como uma rede complexa e atuam de maneira sinérgica ou antagonista. A produção de citocinas é dividida em duas categorias dependendo do perfil funcional das células secretoras *T helper*: (a) linfócitos *T helper* tipo 1 (Th1), que produzem as citocinas IFN- γ , TNF- α e IL-2, principalmente, atuam como mediadoras da resposta imune celular pela ativação de linfócitos T citotóxicos, células *natural killers* (NK), macrófagos e dos próprios linfócitos Th1; (b) linfócitos *T helper* tipo 2 (Th2), que produzem as citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, principalmente, atuam como estimuladoras da resposta imune humoral mediada por anticorpos. Durante a resposta imune, há um equilíbrio na ativação das células Th1 e Th2, onde a IL-4 e a IL-10 liberadas pelas células Th2 exercem um efeito anti-inflamatório com a supressão da ativação das células Th1 e estimulação das células Th2 (13). Além disso, a presença de IL-10 produzida pelas células Th2 suprime a síntese de IL-12 pelos monócitos, macrófagos e linfócitos B, processo pelo qual ocorre a inibição da produção de IFN- γ derivado das células Th1. Têm sido relatadas alterações no balanço das respostas Th1 e Th2 mediadas pelo estresse (9-10,14-17). Entre as citocinas produzidas pela resposta imune

inicial, a IL-12 é uma importante indutora da resposta imune celular, estimulando a diferenciação de linfócitos Th0 em células Th1. Glicocorticóides, adrenalina, noradrenalina e histamina inibem a produção de IL-12 pelas células apresentadoras de antígenos como os macrófagos, monócitos e células dendríticas. No entanto, estes mediadores do estresse não afetam a produção de IL-10. Uma vez que a IL-12 e o TNF- α promovem a resposta imune mediada por células e que a IL-10 suprime tanto a produção de IL-12 como a atividade das células Th1 e estimula as células Th2, os mediadores neuroendócrinos liberados durante o estresse podem causar uma supressão seletiva da resposta de células Th1. A alteração do balanço da resposta imune Th1/Th2 compromete a resposta imune celular contra vários agentes infecciosos e alguns tumores que, normalmente, são mediados pela resposta Th1 (Figura 2).

A estrutura e função hipocampal também têm sido relacionadas com a neurobiologia de distúrbios psiquiátricos e resposta imune, uma vez que o hipocampo desempenha importante papel na regulação da resposta ao estresse em humanos, entretanto, é altamente sensível aos efeitos neurotóxicos de episódios repetitivos de estresse. Inúmeros estudos de neuroimagem têm demonstrado a presença de atrofia hipocampal e alterações no volume do hipocampo em pacientes com distúrbios psiquiátricos, como o estresse pós-traumático e depressão, sugerindo uma disfunção na região posterior do hipocampo, um processo que reflete o desequilíbrio na atividade dos sistemas adaptativos como o eixo HPA (18-19).

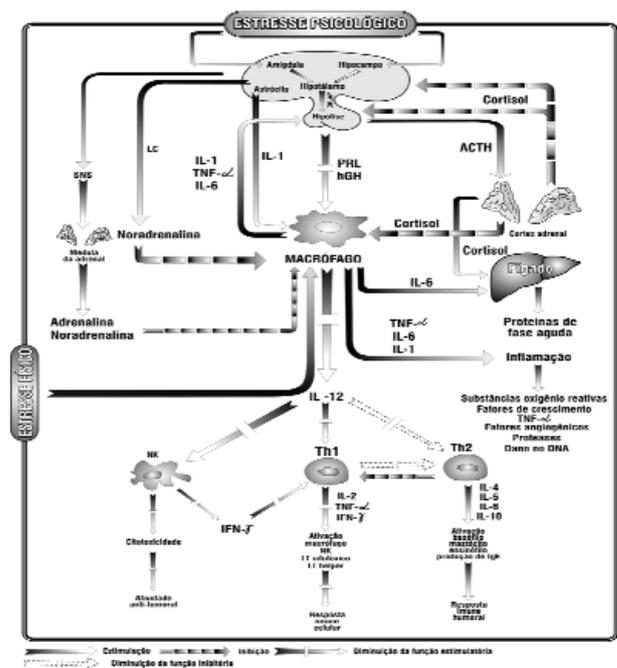


Figura 2 . Efeitos sistêmicos de hormônios e neurotransmissores liberados durante o estresse psicológico (emoções negativas, depressão) e estresse físico (infecções, trauma e auto-imunidade) no sistema imunológico. Estes mediadores solúveis inibem ou diminuem a ação estimulatória de alguns componentes do sistema imune inespecífico e da resposta imune celular e estimulam ou diminuem a ação inibitória de determinados componentes da resposta inflamatória e da resposta imune humoral. SNS: sistema nervoso simpático; LC: locus coeruleus; CRF: fator liberador de corticotrofina; AVP: arginina-vasopressina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; PRL: prolactina; hGH: hormônio do crescimento; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α ; IFN- γ : Interferon- γ ; IL-1: interleucina-1; IL-2: interleucina-2; IL-4: interleucina-4; IL-5: interleucina-5; IL-6: interleucina-6; IL-10: interleucina-10; IL-12: interleucina-12; NK: células natural killer; Th1: linfócitos T helper 1; Th2: linfócitos T helper 2; DNA: ácido desoxirribonucleico.

Condições que contribuem para a alteração no balanço entre o TNF- α , IFN- γ produzidos pelas células Th1 e a IL-10 produzida pelas células Th2, podem, também, exercer um papel na indução, na expressão e na progressão de algumas doenças auto-imunes, doenças cardiovasculares, osteoporose, artrite reumatóide, diabetes tipo 2, alergias e o crescimento de certos tumores. Estas condições incluem estresse agudo ou crônico, exercícios físicos severos e/ou exaustivos, procedimentos cirúrgicos, lesões traumáticas, queimaduras, isquemia ou hipóxia severas, gestação ou período pós-parto (10,14-17).

PAPEL DO ESTRESSE E DA DEPRESSÃO NA RESPOSTA IMUNE ANTI-TUMORAL

Inúmeros estudos experimentais realizados em modelos animais e em humanos têm sugerido que o estresse causa maior susceptibilidade a doenças e compromete a função do sistema imune (20-21). Inicialmente, os estudos focavam a avaliação da resposta imune inespecífica como a função das células NK, a proliferação de linfócitos periféricos com mitógenos e a produção de citocinas. Com o avanço das metodologias utilizadas nos ensaios imunológicos, avaliou-se o efeito do estresse em processos celulares como o dano do DNA celular, a produção de células anormais e a alteração das defesas do organismo como as enzimas que destroem substâncias químicas carcinogênicas, os processos de reparo do dano do DNA celular e a apoptose. Mais recentemente, explorou-se a resposta imune contra antígenos tumorais específicos como as células epiteliais da mama, de pâncreas, cólon, pulmão, próstata, tumores ovarianos e melanoma.

Estudos em modelos animais

Uma grande variedade de estressores tem sido utilizada no estudo da resposta imune. Um exemplo clássico é que células esplênicas isoladas de camundongos expostos diariamente ao estresse sonoro apresentaram uma redução na capacidade de resposta a mitógenos (22). Ratos que receberam choques elétricos inescapáveis apresentaram aparecimento de tumor mais precocemente, um aumento do volume do tumor, uma diminuição da sobrevida e uma menor rejeição do tumor, comparados com aqueles que tiveram a oportunidade de escapar do choque (23) e uma menor resposta linfoproliferativa a lectinas (24). Estresse rotacional foi associado com uma diminuição na concentração de O6-metiltransferase, uma importante enzima de reparo de DNA em resposta ao dano provocado por carcinógenos em linfócitos esplênicos de ratos. Verificou-se, também, um aumento do dano citogenético e da instabilidade genômica, importantes marcadores pré-clínicos para o câncer (25).

Dois paradigmas de estresse, a natação forçada e a cirurgia abdominal, foram utilizados em estudos animais e demonstraram uma indução da supressão da atividade das células NK suficiente para causar um aumento no desenvolvimento de tumor em ratos F344, um aumento da mortalidade e desenvolvimento de metástases de tumores sensíveis às células NK (26).

Ratos estressados no período pré-natal apresentaram um comprometimento da resposta imune. Vários estudos demonstraram que o estresse materno ocasionado pela luz acarreta uma diminuição da atividade das células NK nos filhotes após o nascimento (27). O choque elétrico como estresse materno em camundongos BALB/c promove uma diminuição da atividade de fagocitose dos macrófagos, um aumento do crescimento tanto da forma sólida como da ascítica do tumor de Ehrlich, um aumento do volume do tumor e do número de células tumorais (28). Camundongos submetidos ao estresse físico e psicológico apresentaram aumento da concentração sérica de corticosterona, diminuição da atividade

fagocítica de macrófagos e aumento do crescimento da forma ascítica do tumor de Ehrlich (29).

A ausência de interação social é outro modelo de estresse utilizado em modelos animais. Camundongos BALB/c submetidos ao isolamento social apresentaram aumento da produção *in vitro* de TNF- α , que poderia estar envolvido no aumento da invasão tumoral e formação de metástases, em parte, pelo aumento da expressão de enzimas proteolíticas e angiogênicas como a matrix metaloproteinase (MMP)-2 e MMP-9 (30). Outro estudo realizado também com camundongos BALB/c submetidos ao estresse social demonstrou uma diminuição do período de tempo requerido para a formação de metástases e aumento da mortalidade após a injeção de células de carcinoma de cólon 26-L5, o que sugere que a ativação do eixo HPA estimularia a angiogênese e a supressão da imunidade mediada por células (31).

Camundongos submetidos ao estresse pela proximidade com urina de raposa, fonte do odor de seu natural predador, e expostos a doses carcinogênicas de luz ultravioleta (UV), apresentaram uma significativa aceleração no desenvolvimento de neoplasias cutâneas (após oito semanas) comparados com animais do grupo controle não submetidos ao mesmo estressor (após 21 semanas). Estes resultados sugerem que o estresse tem um papel na carcinogênese cutânea (32).

Entretanto, outros estudos realizados com diferentes estressores crônicos e linhagens de animais têm demonstrado resultados discordantes, como uma diminuição das citocinas IL-2 e IFN- γ , secretadas pelas células Th1 e de IL-10, secretada pelas células Th2 e a não alteração da atividade das células NK ou do número de linfócitos T citotóxicos, sugerindo que o aumento das metástases do tumor não estaria associado com as alterações na resposta imune inespecífica e específica. Os resultados contraditórios refletem a complexidade da interação entre o comportamento, o cérebro, o sistema imune e os estressores. Fatores genéticos do animal, a natureza, a intensidade e a duração do estressor seriam alguns dos fatores que determinam a magnitude e a direção das alterações no desenvolvimento das doenças (33).

Estudos em humanos

Os efeitos dos estressores biológicos nos vários componentes da função imune e a associação com o câncer têm sido demonstrados em vários estudos longitudinais e prospectivos, (21, 34). Em nível celular, os pacientes estressados e depressivos apresentaram leucocitose, neutrofilia, redução da contagem absoluta das células NK e contagem relativa dos linfócitos T, aumento da relação de LT CD4⁺ e LT CD8⁺, redução da resposta linfoproliferativa a mitógenos e da atividade fagocítica dos neutrófilos e moderada diminuição das funções das células NK, LT e monócitos (35-38). Em nível molecular, verificou-se elevação dos níveis séricos de cortisol basal, dos componentes do complemento C3 e C4, das proteínas de fase aguda, dos anticorpos específicos contra Herpes Vírus Simples tipo 1 e Epstein Barr Vírus (EBV) e uma mudança no balanço da resposta imune mediada pelos linfócitos Th1 e Th2 (10, 35-39). Outro componente da resposta imune que pode ser alterado pelo estresse psicológico é a produção de citocinas. Elevações dos níveis séricos das interleucinas IL-1 e IL-6, dos receptores solúveis de IL-2 e de IL-6 foram relatadas em pacientes com depressão, sugerindo que as concentrações das citocinas pró-inflamatórias se correlacionam com a severidade da doença e com a atividade do eixo HPA (10, 40-42). Entretanto, a mensuração de concentrações plasmáticas de citocinas não é muito viável e os valores são geralmente indetectáveis ou apresentam grande variabilidade, sendo de difícil interpretação. A secreção *in vitro* de citocinas poderia fornecer resultados mais úteis para a avaliação quantitativa e qualitativa destes mediadores solúveis (42).

O luto conjugal tem sido um modelo de estresse psicológico muito utilizado para a avaliação da possível associação do estresse com um aumento da morbidade e mortalidade. O primeiro estudo (43) demonstrou que a resposta linfoproliferativa de linfócitos T a baixas doses de fitohemaglutinina estava reduzida após a morte do cônjuge. Outro estudo demonstrou uma significativa redução na resposta proliferativa de células T estimulada por mitógenos em 15 cônjuges de mulheres com câncer de mama avançado nos dois primeiros meses após a morte do cônjuge, comparada com os níveis de resposta antes da ocorrência do luto (44). Entretanto, nestes dois estudos, o indivíduo em luto não recebeu, sistematicamente, um diagnóstico psiquiátrico padronizado ou avaliação do humor, causando uma dificuldade de se determinar se as alterações imunológicas observadas foram causadas pelo estresse do luto ou por outras desordens psiquiátricas não diagnosticadas, como a depressão maior (34). Em outro estudo, os cônjuges em luto apresentaram uma redução da atividade das células NK e um aumento dos níveis plasmáticos de cortisol em comparação com indivíduos do grupo controle. Redução na atividade das células NK também foi observada em mulheres durante o período que precedeu o luto (45).

O risco de doenças associado com separação ou divórcio parece ser maior do que quando associado com o luto, segundo alguns estudos (46). Mulheres separadas ou divorciadas apresentaram uma alteração qualitativa e quantitativa significativa da resposta imune, como uma pior resposta linfoproliferativa a mitógenos, diminuição do número de células NK e *LT helper* e aumento do título de anticorpos contra antígenos do capsídeo viral do EBV (47). O menor número de células NK observado em mulheres separadas ou divorciadas e em pacientes com depressão persistente pode levar à conseqüências moleculares que comprometem a velocidade e a qualidade dos processos de reparo do DNA, o que poderia mediar um aumento do risco de câncer nestes indivíduos (48). Outro estudo demonstrou que eventos negativos originados de discussões conjugais entre os casais comprometeriam a resposta imune, como uma acentuada redução da atividade das células NK, avaliada 24 horas após o evento estressante (49). Embora o número de amostras avaliadas na maioria dos estudos revisados sobre o efeito do luto conjugal, da separação e divórcio na resposta imune foi muito pequeno, os resultados obtidos reforçam o efeito de eventos estressantes intensos na competência imunológica e na saúde de indivíduos saudáveis.

O efeito do estresse crônico vivenciado por indivíduos cuidadores de pacientes com doença de Alzheimer tem sido, também, muito investigado. Estudos com este modelo de estresse crônico demonstraram um aumento das concentrações plasmáticas do neuropeptídeo Y e este aumento apresentava uma correlação negativa com a atividade das células NK entre os cuidadores (50).

Um estudo demonstrou que eventos estressantes negativos e pessimismo apresentaram associação com uma diminuição da atividade citotóxica das células NK e da porcentagem dos linfócitos T CD8⁺ em mulheres negras co-infectadas pelos vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e o papilomavírus humano (HPV). Uma atitude de pessimismo pode estar associada com alteração da resposta imune e, possivelmente, um pior controle da infecção pelo HPV e um aumento do risco de futura progressão de displasia cervical para um câncer cervical invasivo em mulheres com estas co-infecções (51).

O estresse acadêmico entre estudantes universitários tem sido um modelo de estresse avaliado em vários estudos e os resultados demonstraram uma correlação da redução da atividade das células NK com o grau de solidão (52) e alterações significativas dos níveis de anticorpos contra *herpesvírus* latentes, sugerindo uma alteração no balanço da resposta imune pelas células Th1 e Th2 (53).

Entre os resultados obtidos nos estudos sobre a depressão e a resposta imune em adultos e crianças, a alteração mais consistente foi a diminuição da atividade das células NK (54). Adultos jovens com depressão maior apresentaram maior número de leucócitos e granulócitos circulantes, menor número e atividade citotóxica das células NK CD56⁺ (55).

Embora um grande número de estudos em pacientes com depressão documente a supressão de vários componentes da resposta imune, resultados contraditórios também têm sido descritos, nos quais não se detectou alteração significativa em algumas variáveis da resposta imune associada com a depressão. Estas inconsistências podem ser resultado dos diferentes delineamentos experimentais utilizados nos estudos e na avaliação imunológica, da avaliação de várias formas de depressão, com diferente duração ou severidade, da idade dos indivíduos inseridos no estudo e de outras variáveis difíceis de serem controladas e que poderiam alterar a resposta imune como a perda de peso, desnutrição, uso de tabaco, privação do sono resultante de insônia, consumo de cafeína e álcool e exercícios físicos (21,36,56-57). Uma importante associação entre depressão, uso de tabaco e carcinogênese foi demonstrada quando homens fumantes e que apresentavam critérios de diagnóstico para depressão maior apresentaram uma menor atividade citotóxica das células NK do que homens depressivos não fumantes, sugerindo que as alterações imunes não poderiam ser atribuídas somente pelo efeito do uso do tabaco na população avaliada e que a depressão maior poderia interagir com o tabaco para a redução da atividade das células NK (57).

EFEITOS DO ESTRESSE NO DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DO CÂNCER

Câncer é um grupo heterogêneo de doenças com etiologia multifatorial e o envolvimento imunológico varia nos diferentes tipos de tumores. Tumores induzidos por substâncias químicas carcinogênicas podem ser menos afetados por fatores psicológicos, comportamentais e imunológicos do que os associados com determinados DNA vírus associados a tumores, como o HPV, EBV, vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) (58) ou com a inserção de um retrovírus próximo a um oncogene. A supressão da imunidade celular está associada com uma maior incidência de alguns tipos de tumores, particularmente com as doenças linfoproliferativas associadas ao EBV em pacientes que receberam transplantes de órgãos, com o sarcoma de Kaposi associado ao Herpes vírus humano tipo 6 e com linfomas de células B associados com o EBV em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), a fase mais avançada da infecção pelo HIV-1 (59). Uma proposta sobre a relação entre estresse, depressão e carcinoma seria de que o estresse estaria associado com aumento das citocinas IL-1 e TNF- α secretadas por macrófagos ou monócitos ativados, com uma redução da expressão das citocinas IL-2, IFN- γ e das moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe II, com uma redução da atividade das células NK. A depressão estaria associada com aumento das citocinas IL-1 e IFN- γ e com a diminuição da IL-2 e da atividade das células NK. Muitos carcinomas relacionados a órgãos estão associados com altas concentrações de TNF- α , que inibiria a atividade da tirosina fosfatase, que por sua vez, diminuiria a expressão de moléculas MHC classe I na superfície das células, permitindo que células malignas escapem da vigilância imunológica. Portanto, o estresse e a depressão poderiam acelerar a progressão do tumor pela inibição da expressão de moléculas MHC classes I e II e pela redução da atividade das células NK (60).

Estes conceitos poderiam explicar o aumento da ocorrência de doenças malignas linfáticas e hematológicas e de melanoma observadas em uma coorte de 6.284 judeus que perderam um

filho adulto no período de 1970-1977. A incidência de câncer foi aumentada nos pais de vítimas de acidentes e nos pais que perderam um filho durante uma guerra, quando comparada com indivíduos não enlutados da mesma população. Observou-se, também, um risco aumentado para câncer uterino, ovariano e no sistema respiratório nos pais de vítimas de acidentes. Após 20 anos de seguimento destes indivíduos, o estudo de sobrevivência demonstrou que o risco de morte foi aumentado nos indivíduos com o luto se o câncer tivesse sido diagnosticado antes da perda (61).

Além dos estudos que avaliam como o estresse afeta os processos de vigilância imunológica que modulam a sobrevivência do tumor, outros estudos têm demonstrado como o estresse afeta, também, os eventos que modulam o desenvolvimento e acúmulo de mutações somáticas e a instabilidade genômica. Outros processos biológicos relevantes como o aumento do dano do DNA, alterações no reparo do DNA e a inibição da apoptose poderiam explicar a variabilidade no curso clínico das neoplasias (21, 48, 62-63). Após exposição a raios-X, leucócitos periféricos obtidos de indivíduos não psicóticos, não medicados e pacientes psiquiátricos apresentaram maior comprometimento nos processos de reparo do DNA quando comparados com o grupo controle, constituído de indivíduos não expostos à radiação e pareados quanto ao sexo e idade. Pacientes depressivos apresentaram um pior reparo do DNA danificado do que os indivíduos não depressivos (48).

Estudos têm sugerido que as espécies oxigênio reativas exercem um importante papel na patogênese de várias doenças, incluindo o câncer (64-65). Portanto, o estresse psicológico poderia contribuir para o desenvolvimento do câncer, pelo menos, via estresse oxidativo, que causaria danos celulares. A depressão severa em mulheres foi associada com os níveis de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OH-dG), um biomarcador de câncer relacionado ao dano oxidativo do DNA em leucócitos humanos, o que sugere que a depressão poderia estar relacionada com o risco de câncer devido ao dano oxidativo do DNA em mulheres, possivelmente, via ativação de neutrófilos (66). Vários estudos têm apontado uma associação entre inflamação crônica e o desenvolvimento de certos tipos de câncer. Pesquisadores estimam que a inflamação contribui para o desenvolvimento, de pelo menos, 15% de todos as neoplasias e sugerem que as células inflamatórias produzem inúmeras substâncias que podem contribuir para o crescimento e sobrevivência do tumor. Entre as várias substâncias produzidas pelos macrófagos ativados e que podem aumentar o crescimento do tumor incluem substâncias oxigênio reativas que causam mutações carcinogênicas, fatores de crescimento, fatores angiogênicos, proteases e TNF- α . E o TNF- α , por sua vez, aumenta a atividade de um importante fator intermediário na promoção de alterações celulares, a proteína NF-B, tanto nas células teciduais como nos macrófagos, (67).

Apoptose é outro importante mecanismo de defesa contra o desenvolvimento de células malignas pelo processo de alterações geneticamente programadas na estrutura celular que impede a proliferação e diferenciação das células, e eventualmente, causa a morte destas células (63). Em um estudo de estresse acadêmico em universitários, verificou-se uma redução na apoptose de linfócitos induzida por radiação (68).

A relação entre as experiências de vida estressantes e o câncer de mama tem sido exaustivamente investigada. No entanto, muitos estudos apresentam um fraco delineamento metodológico, pequeno número de indivíduos avaliados e resultados contraditórios. Os resultados de um estudo retrospectivo não demonstraram importante associação entre eventos estressantes e câncer de mama (69). Um estudo de meta-análise concluiu que os poucos estudos bem delineados não demonstraram evidências de uma relação (70). Outro estudo observacional também não confirmou que o estresse severo aumenta o risco de recidivas de câncer de mama (71).

Estudos falharam em demonstrar o papel de um fator psicológico específico envolvido no início e na progressão do câncer. O que poderia estar ocorrendo seriam as interações entre vários fatores psicológicos e as interações entre os fatores psicológicos e biológicos, que raramente foram investigadas. O efeito dos fatores psicológicos tem sido demonstrado, de uma maneira mais convincente, na progressão do câncer do que no seu início (72).

O estresse psicológico poderia causar um impacto negativo no sistema imune levando à susceptibilidade individual a neoplasias. Os efeitos do estresse psicológico gerado pelas desvantagens socioeconômicas e pelas experiências relacionadas ao racismo poderiam explicar, em parte, a maior incidência de desenvolvimento de câncer de próstata e de morte por esta neoplasia em homens afro-americanos comparados com homens europeus-americanos (73).

O risco familiar de câncer de mama é amplamente conhecido e filhas de mulheres com câncer de mama apresentam profundos sentimentos de ansiedade em relação à sua saúde, além dos problemas ocasionados pela doença de suas mães. Como resultado, filhas de mães com câncer de mama vivem em um alto grau de estresse crônico. E é neste modelo de estresse que verificou-se uma associação significativa entre o aumento do distresse emocional observado em filhas de pacientes com câncer de mama e o aumento dos níveis dos hormônios de estresse (cortisol sérico e catecolaminas urinárias), diminuição da secreção *in vitro* das citocinas IL-2, IL-12 e IFN- γ e diminuição da atividade citotóxica de células NK contra linhagens celulares NK resistentes (MCF-7, COLO-205, U937) e NK sensíveis (K562), o que poderia contribuir para um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama nestas mulheres (74). O aumento dos níveis de catecolaminas poderia aumentar os níveis intracitoplasmáticos de AMPc, que por sua vez, poderia inibir a produção ou secreção de certas citocinas Th1, como a IL-2. Os autores sugerem que a combinação de fatores genéticos juntamente com estilos de vida podem alterar as funções de imunovigilância em filhas de mulheres com câncer de mama e colocá-las em risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama. Terapias intervencionistas que possam aumentar a capacidade de enfrentamento e reduzir os níveis de estresse podem melhorar as funções imunes e reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de mama nestas mulheres (74).

Embora os estudos publicados que exploram o envolvimento dos fatores psicológicos na etiologia, na progressão ou na resposta ao tratamento sejam numerosos, os estudos mais comuns envolve a comparação entre pacientes com câncer com aqueles que não apresentam a doença. Estes estudos poderiam ter falhado devido aos efeitos do conhecimento do prognóstico da doença pelos pacientes avaliados. Muitos dos efeitos dos fatores psicológicos são, provavelmente, relacionados ao comportamento como o uso de tabaco, que sabidamente, afeta o risco de câncer. A determinação da relação causal entre os fatores psicológicos e a incidência de câncer é, também, dificultada pelo tempo prolongado que pode ocorrer entre o desenvolvimento da doença maligna e a detecção de metástases. Além destes fatos, os estudos têm utilizados diferentes tipos de câncer e em diferentes estágios de desenvolvimento, que poderiam ser afetados diferentemente pelos fatores psicológicos e imunológicos (75).

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Além da influência direta dos estados psicológicos nas funções dos sistemas imune e endócrino, indivíduos estressados ou pacientes depressivos podem apresentar hábitos e comportamentos que os colocam em risco aumentado para o desenvolvimento de doenças, como a maior probabilidade de consumo de álcool e tabaco, o uso de drogas ilícitas, alteração no padrão do sono, pior nutrição e menor atividade física, e estes comportamentos

têm conseqüências aos sistemas neuroendócrino e imunológico (76-78). Estratégias de suporte social, intervenções psiquiátricas e psicofarmacoterapêuticas que aumentam a capacidade de enfrentamento e que reduzem o distresse afetivo mostraram serem benéficas para os pacientes com certos tipos de câncer, aumentando o tempo de sobrevida e diminuindo a taxa de metástases (72, 75, 77, 79-82). A correlação entre a evolução do tumor e o papel da depressão e do sistema imune foi investigado em pacientes que realizaram cirurgia para o tratamento de câncer de mama. O grupo de mulheres que recebeu psicoterapia individual e tratamento psicofarmacoterapêutico, além do tratamento convencional da neoplasia apresentada, apresentou uma evolução mais lenta do tumor e uma relevante melhora da depressão acompanhada da normalização dos parâmetros da resposta imune comparado com o grupo controle, randomicamente selecionado (83). Outro estudo demonstrou que pacientes com melanoma que receberam terapia de grupo apresentaram um aumento significativo do número de linfócitos e células NK (82). Um estudo de recorrência e sobrevida avaliada em grupo de pacientes com melanoma que participaram de uma intervenção psiquiátrica de grupo estruturada, durante seis semanas, em comparação com um grupo de pacientes que não receberam a intervenção psiquiátrica (grupo controle), demonstrou uma maior tendência à recorrência do câncer após a cirurgia e uma elevação significativa da mortalidade nos pacientes do grupo controle. Estes resultados não foram reproduzidos em outro estudo quando não se verificou aumento da sobrevida de mulheres com câncer metastático de mama que receberam psicoterapia de grupo. No entanto, verificou-se melhora do humor e da percepção da dor, especialmente nas mulheres que apresentavam distresse no início do tratamento (84). Pacientes com câncer de mama (estágios 1 e 2) podem se beneficiar da terapia com três sessões de massagem, uma vez que apresentaram uma melhora nas funções dos sistemas imune e neuroendócrino. Os efeitos imediatos da terapia de massagem incluem a redução da ansiedade, do humor depressivo e da raiva e os efeitos a longo prazo incluem redução da depressão e hostilidade e aumento dos valores de dopamina e serotonina urinárias, do número de células NK e de linfócitos (85).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos estudos publicados mostra uma alteração de vários componentes da resposta imune em situações de estresse crônico e depressão. As alterações mais consistentes foram leucocitose, neutrofilia, redução da resposta linfoproliferativa a mitógenos e da atividade fagocítica dos neutrófilos, elevação dos níveis séricos das catecolaminas, cortisol basal, dos componentes do complemento C3 e C4, das proteínas de fase aguda, dos anticorpos específicos contra vírus de infecções latentes, das citocinas TNF- α , IL-1 e IL-6 e uma mudança no balanço da resposta imune mediada pelos linfócitos Th1 e Th2. O estresse e a depressão foram associados com processos resultantes da inflamação crônica como um aumento das substâncias oxigênio reativas, fatores de crescimento, fatores angiogênicos e proteases, o que contribuiria para o desenvolvimento de certos tipos de tumores. Foram associados, também, com uma diminuição da atividade das células T citotóxicas e natural killers, o que afetaria os processos de imunovigilância contra tumores e de controle do desenvolvimento e acúmulo de mutações somáticas e instabilidade genômica.

Entretanto, as características da amostra e o tipo de resposta imune avaliadas, a natureza do estressor psicológico empregado e os métodos utilizados devem ser cuidadosamente avaliados. A homogeneidade das amostras avaliadas causa algumas limitações quanto à generalização dos resultados obtidos nos delineamentos experimentais para a população em geral. Os resultados obtidos em indivíduos jovens e adultos saudáveis devem ser extrapolados com cautela para os

indivíduos idosos. As diferenças na competência da resposta imune entre os indivíduos jovens e idosos devem sugerir cautela na avaliação dos resultados de estudos que incluem uma amostra com uma grande variação na faixa etária.

Os estressores utilizados nos diferentes estudos variam quanto à natureza, agudo ou crônico, quanto à intensidade e duração, o que pode influenciar substancialmente o efeito na resposta imune. Alguns pesquisadores têm sugerido que durante o estresse agudo, com duração menor que duas horas, hormônios do estresse podem auxiliar na melhora da resposta imune, como o tráfego de células dos órgãos linfóides para o sangue periférico e pele, aumentando a capacidade do sistema imune para os desafios que podem ser impostos pelo agente estressor, enquanto que a cronicidade tem sido associada com efeitos deletérios à saúde, levando ao organismo à exaustão, distresse e doença (78).

Além destes fatos, deve ser observado que muitos estudos relacionados ao câncer têm avaliado uma grande variedade de neoplasias com diferentes etiologias, em populações geneticamente heterogêneas e com influências comportamentais distintas, o que torna difícil a avaliação e comparação dos resultados obtidos.

Mesmo diante destas limitações, os resultados obtidos na área da psiconeuroimunologia têm fornecido argumentos científicos significativos e convincentes para a consideração e integração dos aspectos psicológicos na terapia das doenças somáticas e o crescente entendimento das comunicações bidirecionais entre os sistemas neuroimunoendócrino poderá contribuir para a utilização de novas estratégias clínicas e terapêuticas em oncologia.

REFERÊNCIAS

- 1- Dunn AJ. Psychoneuroimmunology: introduction and general perspectives. In: Leonard BE, Miller K. Stress, the immune system and psychiatry. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 1996, 1-16.
- 2- Dantzer R, Mormede P. Psychoneuroimmunology of stress. In: Leonard BE, Miller K. Stress, the immune system and psychiatry. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 1996, 47-67.
- 3- Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004; 5:617-625.
- 4- Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994; 15: 504-510.
- 5- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous systems and the immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
- 6- Hass HS, Schauenstein K. Immunity, hormones, and the brain. *Allergy* 2001; 56: 470-477.
- 7- McEwen B. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-179.
- 8- Black PH. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:106.
- 9- Moynihan JA. Mechanisms of stress-induced modulation of immunity. *Brain Behav Immun* 2003; 17:S11-S16.
- 10- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *TEM* 1999; 10:359-368.

- 11- Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:307-38.
- 12- Plotsky P, Owens M., Nemeroff C. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. *Psych Clin North Am* 1998; 21: 293-307.
- 13- Kim YK, Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15:148-155.
- 14- Agarwal SK, Marshall GD Jr. Glucocorticoid-induced type 1/type 2 cytokine alterations in humans: a model for stress-related immune dysfunction. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18:1059-68.
- 15- Glaser R, Rabin B, Chesney M, et al. Stress-induced immunomodulation: implications for infectious disease? *JAMA* 1999; 281: 2268-2270.
- 16- Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF- α /IL-10 balance: clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 94-105.
- 17- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 537-547.
- 18- McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabism Clinical and Experimental*. 2005; 54(Suppl1): 20-23.
- 19- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Bio Psychiatry*.2005; 57:935-37.
- 20- Koolhaas JM, Bohus B. Animal models of stress and immunity. In: Leonard BE, Miller K. *Stress, the immune system and psychiatry*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 1996, 70-83.
- 21- Biondi M, Pancheri P. Clinical research strategies in psychoimmunology: a review of 46 human research studies (1972-1992). In: Leonard BE, Miller K. *Stress, the immune system and psychiatry*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 1996, 85-111.
- 22- Monjan AA, Collector MI. Stress-induced modulation of the immune response. *Science* 1977; 196:307-8.
- 23- Visintainer MA, Volpicelli JR, Seligman MEP. Tumour rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science*, 1982; 216: 437-9.
- 24- Laudenslager ML, Ryan SM, Drugan RC. et al. Coping and immunosuppression: inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science* 1983; 221: 568-570.
- 25- Glaser R, Thorn BE, Tarr KL et al. Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme. *Health Psychol* 1985; 4: 403-412.
- 26- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Sharhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999; 80: 880-8.
- 27- Klein SL, Rager DR. Prenatal stress alters immune function in the offspring of rats. *Dev. Psychobiol* 1995 ; 28: 321-336.
- 28- Palermo-Neto J, Massoco CO, Fávare RC. Effects of maternal stress on anxiety levels, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Neurotoxicology and Teratology* 2001; 23: 497-507.
- 29- Palermo-Neto J, Massoco CO., Souza WR. Effects of physical and psychological stressors on behaviour, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain, Behav and Immun* 2003; 17: 43-54.
- 30- Wu W, Yamaura T, Murakami K, Ogasawara M, Hayashi K, Murata J, Saiki I. Involvement of TNF- α in enhancement of invasion and metastasis of colon 26-L5 carcinoma cells in mice by social isolation stress. *Oncol Res*. 1999; 11(10): 461-9.
- 31- Wu W, Murata J, Hayashi K, et al. Social isolation stress impairs the resistance of mice to experimental liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 772-776.
- 32- Parker J, Klein SL, McClintock MK, Morison WL, Ye X, Conti CJ, Peterson N, Noursari CH, Tausk FA. Chronic stress accelerates ultraviolet-induced cutaneous carcinogenesis. *Journal American Academy Dermatology*. 2004; 51(6): 919-922.
- 33- Moynihan JA, Ader R. Psychoneuroimmunology: animal models of disease. *Psychosomatic Medicine* 1996; 58:546-558.
- 34- Calabrese JR, King MA, Gold PW. Alterations in immunocompetence during stress, bereavement, and depression: focus on neuroendocrine regulation. *Am J Psychiat* 1987; 144:1123-43.
- 35- Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin MJ, et al. Lymphocyte function in major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 484-486.
- 36- Leonard BE, Song C. Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmac Biochem Behav* 1996; 54(1):299-303
- 37- Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15(3):199-226.
- 38- Nunes SOV, Reiche EMV, Morimoto HK, et al. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Braz J Med Res* 2002; 35:581-7.
- 39- Kronfol Z, House JD. Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 142-7.
- 40- Maes M., Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34: 301-9.
- 41- Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation. The role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62: 583-606.
- 42- Kronfol Z, Remick D. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *The American Journal of psychiatry* 2000; 157: 683-694.

- 43- Bartrop RW, Lazarus L, Luchhurst E, et al. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1977; 1: 834-36.
- 44- Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, et al. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA* 1983; 250: 374-77.
- 45- Irwin M., Daniels M., Risch C., et al. Plasma cortisol and natural killer cell activity during bereavement. *Biol Psychiatry* 1988; 24:173-78.
- 46- Bloom BL, Asher SJ, White SW. Marital disruption as a stressor: a review and analysis. *Psychol Bull* 1987; 85: 867-94.
- 47- Kiecolt-Glaser JK, Fisher LD, Ogrocki P, et al. Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosom Med* 1987; 49: 13-34.
- 48- Kiecolt-Glaser JK, Stephen RE, Lipetz PD et al. Distress and DNA repair in human lymphocytes. *J Behav Med* 1985; 8: 311-20.
- 49- Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Chee M et al. Negative behaviour during marital conflict is associated with immunological down-regulation. *Psychosom Med* 1993; 55: 395-409.
- 50- Irwin M, Brown M, Patterson T, et al. Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregivers stress. *FASEB J* 1991; 5: 3100-07.
- 51- Byrnes MD, Antoni MH, Goodkin K, et al. Stressful events, pessimism, natural killer cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ black women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med* 1998; 60: 714-22.
- 52- Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher CE et al. Psychosocial modifiers of immune competence in medical students. *Psychosom Med* 1984; 46: 7-14.
- 53- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Stout JC et al. Stress-related impairments in cellular immunity. *Psychiatr Res* 1985; 16: 233-39.
- 54- Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA, et al. Immunity in young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 477-82.
- 55- Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 30-36.
- 56- Pariante CM, Carpiniello B, Orru MG, et al. Chronic caregiving stress alters peripheral blood immune parameters: the role of age and severity of stress. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 199-207.
- 57- Jung W, Irwin M. Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression: interaction between depression and cigarette smoking. *Psychosom Med* 1999; 61: 263-70.
- 58- Steel J, Carney M, Carr BI, Baum A. The role of psychosocial factors in the progression of hepatocellular carcinoma. *Med Hypotheses*. 2004; 62(1): 86-94.
- 59- Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL et al. Psychoneuroimmunology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 165-69.
- 60- Holden RJ, Pakula IS, Mooney PA. An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma. *Med Hypotheses* 1998; 51: 309-14.
- 61- Levav I, Kohn R, Iscovich J, et al. Cancer incidence and survival following bereavement. *Am J Public Health* 2000; 90: 1601-07.
- 62- Forlenza MJ, Baum A. Psychosocial influences on cancer progression: alternative cellular and molecular mechanisms. *Current Opinion in Psychiatry*. 2000; 13: 639-45.
- 63- Cohen L, Marshall GD, Cheng L et al. DNA repair capacity in healthy medical students during and after exam stress. *J Behav Med* 2000; 23: 531-44.
- 64- Olinski R, Gackowski D, Foksinski M, Rozalski R, Roszkowski R, Jaruga P. Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis, atherosclerosis, and acquired immunodeficiency syndrome. *Free Radic Bio Med* .2002; 33: 192-200.
- 65- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Junec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutations, and disease. *FABEB J*. 2003; 17: 1195-1214.
- 66- Irie M, Asami S, Ikeda M, Kasai H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun*.2003; 311(4): 1014-8.
- 67- Marx J. Inflammation and cancer: the link grows stronger; *Science*.2005; 306: 966-968.
- 68- Tomei LD, Kiecolt-Glaser JK, Kennedy S, Glaser R. Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis PBLs. *Psychiatry Res* 1990; 33: 59-71.
- 69- Roberts FD, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Storer BE. Self-reported stress and risk of breast cancer. *Cancer* 1996; 77: 1089-93.
- 70- Petticrew A, Fraser J, Regan M. Adverse life events and risk of breast cancer: a meta analysis. *Br J Health Psychol* 1999; 4: 1-17.
- 71- Graham J, Ramirez A, Love S, et al. Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer; observational cohort study. *BMJ* 2002; 321:1420-23.
- 72- Garssen B, Goodkin K. On the role of immunological factors as mediators between psychological factors and cancer progression. *Psychiatry Res* 1999; 85: 51-61.
- 73- Ellison GL, Coker AL, Hebert JR, Sanderson SM, Royal CD, Weinrich SP. Psychosocial stress and prostate cancer: a theoretical model. *Etn Dis*. 2001; 11(3): 484-95.
- 74- Cohen M, Klein E, Kuten A, Fried G, Zinder O, Pollack S. increased emotional distress in daughters of breast cancer patients is associated with decreased natural cytotoxic activity, elevated levels of stress hormones and decreased secretion of Th1 cytokines. *Int J Cancer*. 2002; 100(3): 347-54.
- 75- Segerstrom SC. Individual differences, immunity, and cancer: Lessons from personality psychology. *Brain Behav Immun* 2003; 17: S92-S97.
- 76- Kiecolt-Glaser JK, Glaser, R. Depression and immune function. Central pathways to morbidity and mortality. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 53: 873-876.

- 77- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, Morbidity, and Mortality: new perspectives from Psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol.* 2002; 53:83-107.
- 78- Glaser R, Kiecolt-Glaser J. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews.* 2005; 5:243-251.
- 79- Morganstern H, Gellert GA, Walter SD et al. The impact of a psychological support program on survival with breast cancer: the importance of selection bias in program evaluation. *J Chron Dis* 1984; 37: 273.
- 80- Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 14: 888-91.
- 81- Fawzy IF, Kemeny ME, Fawzy NW, et al. A structured psychiatric intervention for cancer patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 729-35.
- 82- Fawzy IF, Fawzy NW, Hyun CS, et al. Malignant melanoma: effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 681-89.
- 83- La-Raja MC, Virno F, Mechella M et al., Depression secondary to tumors in patients who underwent surgery for mammary carcinoma: psycho-pharmaceutical and psychotherapeutic care. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997; 16: 209-16.
- 84- Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M et al. The effect of group psychological support on survival in metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 2001; 345: 1719-26.
- 85- Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, Hurley J, Katz G, Diego M, Weiss S, Fletcher MA, Schanberg S, Kuhn C, Burman I. Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. *J Psychosom Res.* 2004; 57(1):45-52.