

Neurogeny stan zapalny skóry – aktualny stan wiedzy

Neurogenic skin inflammation – an updated knowledge

EWA TERESIAK, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu,
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Abstract

Neuropeptides are biologically active peptides, present in neurons of central and peripheral nervous system and involved in the transmission of signals between nerve cells and immune cells. They act as neuromodulators, neurotransmitters, neurotrophins and neurohormones. Neuropeptides are produced mostly in afferent, unmyelinated C fibres or myelinated A delta fibres, in response to nociceptive stimulation as well as in fibres of autonomic nervous system. Receptors for neuropeptides are expressed on the surface of several immune cells. Opioid, nonopioid neuropeptides and neurotrophins are produced by dermal and immune cells. Exchange of information between the nervous and the immune system is conducted by the endocrine or paracrine release of neuropeptides. Local immunological reaction is regulated by neuropeptides. They affect activity of lymphocytes T, antigen presenting cells, adhesion molecules as well as proliferation of immune cells, synthesis of proinflammatory cytokines and immunoglobulins. Set of events referred to as "neurogenic inflammation" is regulated by neuropeptides. Within the skin, A delta fibres are responsible for vasodilatation and C fibres for plasma leakage. Some neuropeptides are potent releasers of histamine from mast cells and they may also stimulate proliferation of keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells.

Key words: neuropeptides, neurogenic inflammation, local immunological reaction, vasodilatation, regulation.

Streszczenie

Neurogenne czynniki pełniące rolę immunomodulatorów (neurotransmitery, neurotropiny, neurohormony), określane wspólną nazwą neuropeptydów, obecne są w skórnych zakończeniach obwodowego układu nerwowego. Neuropeptydy uwalniane są głównie przez aferentne, bezmielinowe włókna C lub mielinowe włókna typu A delta, w odpowiedzi na stymulację bodźcami nocyceptywnymi oraz, w mniejszym stopniu, przez autonomiczne włókna nerwowe. Komórki obecne w skórze wykazują ekspresję receptorów dla neuropeptydów, same stanowiąc jednocześnie źródło opioidowych i nieopioidowych neuropeptydów oraz neurotrofin. Współdziałanie układu nerwowego i immunologicznego odbywa się na drodze endokrynej lub parakrynej. Kluczowa rola neuropeptydów w regulacji miejscowej odpowiedzi immunologicznej wynika z ich wpływu na funkcję limfocytów T oraz komórek prezentujących antygen, proliferację komórek układu immunologicznego, syntezę prozapalnych cytokin oraz immunoglobulin, a także aktywność cząsteczek adhezyjnych. Zjawisko, określane jako neurogeny stan zapalny skóry, podlega regulacji przez neuropeptydy. Mielinowe włókna typu A delta powodują wazodilatację, natomiast bezmielinowe włókna typu C odpowiedzialne są za wynaczywienie komórek zapalnych. Udział neuropeptydów w regulacji procesu zapalnego polega także na pobudzaniu uwalniania histaminy z komórek tucznych i stymulacji proliferacji keratynocytów, fibroblastów oraz komórek śródbłonna.

Słowa kluczowe: neuropeptydy, neurogeny stan zapalny, miejscowa odpowiedź immunologiczna, wazodilatacja, regulacja.

(PDiA 2005; XXII, 1: 38–45)

Adres do korespondencji: lek. med. Ewa Teresiak, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Wstęp

Ostatnie badania udowodniły znaczącą rolę czynników neurogenych w patogenezie stanu zapalnego skóry oraz ścisły związek pomiędzy działaniem obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, jak również układu endokrynnego i immunologicznego [1, 2]. W reakcje pomiędzy obwodowym układem nerwowym oraz układem immunologicznym zaangażowane są różne typy skórnych zakończeń nerwowych uwalniających neuromediatory, które następnie aktywują swoiste receptory na komórkach docelowych, takich jak keratynocyty, komórki tuczne, komórki Langerhansa, komórki śródbłonna, fibroblasty, eozynofile, limfocyty T, makrofagi oraz granulocyty wielojądrowe [1, 3, 4]. Efekt działania neuropeptydów na wspomniane komórki jest bardzo różnorodny. Regulują one wzrost i różnicowanie się komórek, nasilają migrację komórek zapalnych, zwiększają ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna, aktywują limfocyty T, eozynofile i komórki tuczne oraz wpływają na wytwarzanie i uwalnianie różnego rodzaju cytokin, takich jak $TNF-\alpha$, $IFN\gamma$ itd. [1]. Neuropeptydy mogą być również syntetyzowane i uwalniane przez komórki obecne w skórze i na drodze auto- oraz parakrynną oddziaływać na inne komórki oraz na zakończenia nerwowe [5]. Koncepcja skóry jako organu spełniającego funkcje neuroendokrynną, immunomodulującą, uczestniczącą w wielokierunkowej komunikacji między centralnym układem nerwowym, układem immunologicznym i endokrynnym, jest relatywnie nowa i mało poznana [6–8]. Obecność licznych zakończeń nerwowych w skórze, jej bogate unaczynienie, jak również fakt, że jest największym i najbardziej narażonym na działanie szkodliwych czynników organem, podkreślają jej unikalną i ważną rolę w patogenezie i regulacji miejscowego stanu zapalnego [6].

Dystrybucja neuropeptydów w układzie nerwowym i immunologicznym

Neuropeptydy są syntetyzowane w zwojach grzbietowych korzeni rdzenia kręgowego, skąd drogą wstecznego transportu aksonalnego przedostają się do zakończeń nerwowych w skórze [6, 9].

Skóra unerwiona jest przez cholinergiczne i adrenergiczne włókna nerwowe układu autonomicznego oraz przez mielinowe i bezmielinowe włókna czuciowe NANC (*nonadrenergic and noncholinergic primary afferent nerve endings*) [6, 9, 10]. Neuropeptydy, takie jak SP (substancja P) i CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) uwalniane są głównie przez zakończenia aferentnych, bezmielinowych włókien typu C oraz mielinowych włókien typu A delta [6, 9, 10–12] w odpowiedzi na stymulację bodźcami nocycyptywnymi, np. bólowymi, ter-

micznymi, mechanicznymi lub chemicznymi [2, 13]. W mniejszym stopniu neuropeptydy uwalniane są również przez autonomiczne włókna nerwowe [6, 9, 10]. Włókna autonomiczne uwalniają przede wszystkim VIP (*vasoactive intestinal peptide*), SOM (somatostatynę) oraz NPY (neuropeptyd Y) [5, 14, 15]. Włókna nerwowe unerwiające naskórek zawierają głównie SP, NKA (neurokinina A) i CGRP, podczas gdy we włóknach unerwiających struktury w skórze właściwej stwierdza się obecność SP, CGRP, VIP i NKA [6, 10].

Bezpośrednie interakcje pomiędzy układem nerwowym i immunologicznym są możliwe dzięki unerwieniu zarówno pierwszorzędowych (grasica, szpik kostny), jak i drugorzędowych (śledziona, węzły chłonne, kępki Peyera, migdałki) narządów limfatycznych przez kapsaicynowrażliwe zakończenia NANC aferentnych włókien nerwowych oraz przez autonomiczne włókna nerwowe, zawierające VIP, SOM, NPY [5, 14, 15]. W obrębie drugorzędowych narządów limfatycznych aferentne włókna nerwowe NANC, zawierające SP oraz CGRP, kończą się w pobliżu grudek chłonnych, bogatych w limfocyty T. W miejscach tych dochodzi do interakcji neuropeptydów z limfocytami T, makrofagami, komórkami tucznyymi oraz komórkami prezentującymi antygen, takimi jak komórki dendrytyczne (KD) [5, 15].

Za pomocą immunofluorescencji udało się zidentyfikować w skórze dwie populacje bezmielinowych czuciowych włókien nerwowych, wykazujących obecność CGRP. Zakończenia włókien nerwowych, zawierające obok CGRP również SOM, stanowią ok. 75% wszystkich włókien nerwowych w naskórku. Pozostałe 25% włókien zawiera zarówno CGRP, jak i SP. Nie udało się potwierdzić obecności włókien nerwowych, które zawierałyby obok SP również SOM [16]. Włókna nerwowe w skórze rozmieszczone są w ten sposób, że naczynia krwionośne otoczone są w większości przez włókna zawierające CGRP i SOM, w mniejszym stopniu przez włókna zawierające CGRP i SP, natomiast gruczoły potowe zaopatrywane są przez włókna nerwowe zawierające głównie CGRP i wykazujące jedynie słabą ekspresję SOM [16].

W cienkich, bezmielinowych włóknach czuciowych, obecnych w brodawkach skórnych, CGRP współistnieje z SP, podobnie jak w wolnych zakończeniach nerwowych w naskórku skóry gładkiej. Drugi rodzaj CGRP obecny jest razem z SOM w naskórku i przestrzeni okołonaczyniowej [5, 17]. CGRP jest głównym mediatorem włókien typu NANC, odpowiadających za wazodilatację w skórze [2].

Z kolei NPY obecny jest razem z noradrenaliną we współczulnych włóknach nerwowych, wokół naczyń [2, 18]. Włókna zawierające NPY znaleziono w głębokich i powierzchniowych splotach okołonaczyniowych oraz

w podstawnej warstwie naskórka [2, 18, 19]. Włókna te unerwiają ekrynowe gruczoły potowe, w mniejszym stopniu gruczoły apokrynowe, łojowe oraz mieszki włosowe [2, 20].

Skóra jako narząd docelowy dla neuropeptydów

Komórki rezydujące oraz okresowo obecne w skórze wykazują ekspresję różnego rodzaju receptorów dla neuropeptydów (neurohormonów i neurotransmiterów), identycznych z receptorami dla neuropeptydów w układzie neuroendokrynnym [6].

SP oraz **NKA** (neurokinina A) i **NKB** (neurokinina B) wiążą się odpowiednio z receptorami NK-1R, NK-2R i NK-3R sprzężonymi z białkiem G. W transdukcji sygnałów poprzez te receptory zaangażowana jest cykloaza adenylova oraz fosfolipaza C i A2 [6, 9–11]. Ekspresję receptorów NK-1R, NK-2R i NK-3R stwierdzono na keratynocytach oraz komórkach śródbłonna. Na komórkach Langerhansa, komórkach tucznych oraz fibroblastach udało się jedynie potwierdzić ekspresję NK-1R [6, 11]. Aktywacja tych receptorów prowadzi do stymulacji proliferacji keratynocytów, fibroblastów, komórek śródbłonna oraz pobudza proces waskularyzacji [6, 9–12, 21–25]. NKA i SP stymulują również uwalnianie histaminy i TNF- α z komórek tucznych, produkcję i uwalnianie cytokin prozapalnych z keratynocytów i komórek endothelialnych oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych [6, 9, 11, 12, 21–26].

CGRP działa poprzez receptor sprzężony z białkiem G. Silny efekt wazodilatacyjny, jaki CGRP wywiera na naczynia krwionośne oraz wzrost przepuszczalności ścian naczyń i powstanie obrzęku w skórze właściwej, wynika z bezpośredniej aktywacji receptorów na komórkach mięśni gładkich naczyń, pośredniej aktywacji komórek tucznych oraz stymulacji produkcji NO przez komórki śródbłonna [6, 10–12]. Poza tym CGRP stymuluje proliferację keratynocytów, komórek śródbłonna [6, 27] poprzez bezpośrednią aktywację cykloazy adenylowej [6, 27].

VIP działa poprzez receptory błonowe typu VIP-R, sprzężone z białkiem G, stymulując cykloazę adenylową i zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP [6, 10–12]. Lundeberg i Nordlind w 1999 r. jako pierwsi, za pomocą metod immunohistochemicznych, udowodnili obecność receptorów dla VIP w podstawnej warstwie naskórka [28]. W warunkach *in vitro*, za pomocą RT-PCR oraz *Northern blotting*, zbadano ekspresję VIP i jego receptorów w fibroblastach i keratynocytach oraz w linii komórkowej DJM-1 (*human epidermal keratinocyte cell line*) [29]. Ekspresję mRNA dla I typu receptora wykryto w prawidłowych keratynocytach oraz w linii komórkowej DJM-1, które wykazywały także ekspresję

receptora typu II [29]. VIP stymuluje proliferację keratynocytów, pośrednio uczestniczy w powstawaniu rumienia i bąbla, pobudzając mastocyty do uwalniania histaminy, oraz powoduje rozszerzenie naczyń poprzez uwalnianie NO [6, 10–12].

SOM wpływa immunomodulująco na komórki układu immunologicznego skóry i na podstawowe uwalnianie histaminy. Receptory dla SOM znajdują się na limfocytach T oraz komórkach Langerhansa i fibroblastach. SOM wpływa hamująco na regulację miejscowej odpowiedzi immunologicznej poprzez hamowanie wewnątrzkomórkowego cAMP [6, 11, 22–24].

Skóra jako źródło neuropeptydów

Neuropeptydy produkowane przez komórki obecne w skórze należą do trzech grup: opioidowych (met-enkefalin i leu-enkefalin), nieopiodowych neuropeptydów oraz do grupy neurotrofin. Met-enkefalin (Met-E) oraz leu-enkefalin (Leu-E) są produktami większego proteinowego prekursora, jakim jest proenkefalin A (PEA). Immunoreaktywność Met-E zarejestrowano w obrębie zdrowej skóry, natomiast wzmożoną ekspresję mRNA dla Met-E stwierdzono w ogniskach łuszczycowych [6, 30, 31]. Receptory dla Met-E obecne są na keratynocytach oraz komórkach nacieku zapalnego, takich jak limfocyty T, makrofagi czy leukocyty. Met-E produkowane są przez keratynocyty warstwy podstawnej, kolczystej oraz ziarnistej naskórka [6, 31], naskórkowe komórki Merkla oraz komórki Langerhansa [6]. Źródłem PEA są natomiast fibroblasty oraz komórki układu immunologicznego, w tym komórki tuczne [6, 11, 12].

Do nieopiodowych neuropeptydów, których ekspresję stwierdzono w skórze, należy szereg związków, takich jak peptyd histydyna-metionina/histydyna-izoleucynamid (PHM/PHI), SP, NKA, CGRP, VIP, NPY, SOM, galanina, przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP), bradykinina, cholecystokinina (CCK) oraz czynnik uwalniający gastrynę (*gastrin-releasing peptide*, GRP) [6, 9–12, 27–25]. Komórki Langerhansa wykazują ekspresję antygenów, które rozpoznawane są przez przeciwciała przeciw CGRP, SP, GRP, VIP, SOM i NKA [6, 22, 32]. Znanych jest kilka badań immunocytochemicznych, wykazujących obecność VIP, SOM, SP, CGRP, NPY i NKA w komórkach układu immunologicznego, w obrębie ognisk zmian skórnych w przebiegu łuszczycy, pokrzywki barwnikowej, a także w skórze zdrowej [6, 11, 23, 32, 33, 39]. NPY wykryto w keratynocytach naskórka i mieszków włosowych w skórze zdrowej, natomiast SOM w keratynocytach warstwy podstawnej naskórka w atopowym zapaleniu skóry [6, 11, 32].

Trzecią grupę neuropeptydów produkowanych w skórze stanowią neurotrofiny: NGF (*nerve growth factor*), NT-3, NT-4 oraz BDNF (*brain-derived neurotro-*

phic factor) [6, 34–37]. NGF jest syntetyzowany i uwalniany przez keratynocyty, komórki Merkla, fibroblasty oraz komórki tuczne [6, 34, 35]. Jak dotąd potwierdzono produkcję NT-3 przez fibroblasty [6, 64]. Keratynocyty mieszków włosowych syntetyzują NT-4 i NGF [6], a komórki Schwanna NGF, NT-3 i NT-4.

NGF jest najważniejszym czynnikiem neurotropowym dla skórnych, czuciowych włókien nerwowych. Główne źródło NGF w skórze stanowią keratynocyty. Za pomocą łańcuchowej reakcji odwrotnej polimerazy oraz metody ELISA zbadano wpływ neuropeptydów (SP i NKA) na ekspresję NGF przez ludzkie keratynocyty oraz przez mysie keratynocyty należące do linii komórkowej PAM 212. W wyniku tego badania stwierdzono, że SP i NKA mogą bezpośrednio indukować ekspresję mRNA dla NGF oraz sekrecję aktywnego biologicznie białka NGF [39, 40].

Wiele zapalnych schorzeń skóry klinicznie charakteryzujących się intensywnym świądem, a histologicznie zwiększoną ilością włókien nerwowych w skórze, podlega regulacji przez neuropeptydy należące do rodziny neurotrofin. W warunkach *in vitro* stymulacja za pomocą IFN γ pobudza produkcję NT-4 przez keratynocyty, natomiast w warunkach *in vivo* IFN γ pobudza produkcję NT-4 przez keratynocyty i NT-3 przez fibroblasty w skórze właściwej [40].

Rola neuropeptydów w regulacji miejscowej odpowiedzi immunologicznej

Jeszcze do niedawna uważano, że za regulację odpowiedzi immunologicznej odpowiedzialne są jedynie komórki immunokompetentne, które wykazują na swojej powierzchni ekspresję odpowiednich receptorów oraz rozpoznają i przekazują sygnały pomiędzy innymi komórkami układu immunologicznego. Ostatnie badania udowodniły jednak, że układ nerwowy może również swoiście regulować miejscową odpowiedź immunologiczną [4]. Neuropeptydy, w swych fizjologicznych stężeniach, mogą wzmacniać bądź hamować aktywność komórek immunokompetentnych i mogą również wpływać na humoralne składniki odpowiedzi immunologicznej [4].

Rola neuropeptydów (neuromodulatorów, neurotransmiterów, neurohormonów) w regulacji funkcji limfocytów, komórek tucznych oraz innych komórek układu immunologicznego polega na transdukcji neurologicznych impulsów z aferentnych włókien nerwowych na sygnały, które mogą być odczytane przez komórki immunokompetentne [2, 4].

Złożony mechanizm regulacji ogólnej i miejscowej odpowiedzi immunologicznej przez neuropeptydy wynika m.in. z faktu, że neuropeptydy te uwalniane są nie tylko z zakończeń nerwowych, ale także z komórek ukła-

du immunologicznego, takich jak monocyty, komórki prezentujące antygen, komórki dendrytyczne, eozynofile, komórki tuczne, a ich działanie na różnego typu komórki docelowe (limfocyty, monocyty, makrofagi i in.) wywołuje różnorodne efekty. Wzajemna regulacja pomiędzy układem nerwowym i immunologicznym odbywa się na drodze endokrynnego lub parakrynnego uwalniania hormonów, neuromediatorów oraz cytokin. Neuropeptydy uwalniane z bezmielinowych włókien nerwowych wpływają na swoiste receptory komórek układu immunologicznego, jednocześnie jednak komórki nerwowe wykazują ekspresję receptorów dla cytokin, które na drodze parakrynną wpływają na wzrost i różnicowanie komórek nerwowych. Ponadto komórki immunokompetentne same mogą produkować neuropeptydy, które na drodze parakrynną działają na komórki nerwowe oraz na drodze para- lub autokrynną na komórki układu immunologicznego [5].

Kluczowa rola neuropeptydów w regulacji miejscowej odpowiedzi immunologicznej polega na ich udziale w aktywacji limfocytów T. Neuropeptydy mogą regulować funkcję limfocytów T w sposób bezpośredni lub pośrednio, poprzez aktywację komórek prezentujących antygen [5]. Potwierdzono wpływ szeregu neuropeptydów, takich jak SP, NKA, NPY, CGRP, VIP, SOM, TRH, na funkcję KD. SP poprzez receptor NK-1R pobudza komórki prezentujące antygen do produkcji IL-12, która następnie stymuluje limfocyty T do produkcji IFN γ [5, 41, 42]. Fakt, że większość komórek immunokompetentnych (monocyty, limfocyty, KD) produkujących SP wykazuje również ekspresję receptorów dla tego neuropeptydu, doprowadził do wysunięcia hipotezy, że SP działa nie tylko jako mediator reakcji pomiędzy układem nerwowym i immunologicznym, ale jest również zaangażowana na drodze para- i autokrynną w bezpośrednie reakcje pomiędzy komórkami immunologicznymi, niezależnie od czuciowych włókien nerwowych [5, 43, 44].

Poza wpływem na aktywację limfocytów T, SP pobudza proliferację limfocytów B oraz produkcję IgA, IgM [2, 45]. Wywiera także wpływ na produkcję i sekrecję niektórych cytokin, takich jak IL-1, IL-6, TNF- α , IFN γ przez monocyty, IL-1 α , IL-1 β i GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony stimulating factor*) przez keratynocyty [2, 39], TNF- α przez mastocyty [2, 46] oraz IL-2 przez monocyty [2, 47]. SP pobudza też fagocytozę oraz zwiększa ekspresję VCAM-1 (*vascular cellular adhesion molecule*) w sposób zależny od dawki [2, 48]. Ekspresja ICAM-1 ulega zwiększeniu zarówno w wyniku bezpośredniego działania SP poprzez NK-1R, jak i pod wpływem TNF- α , IL-1, IFN γ , produkowanych przez monocyty, mastocyty i keratynocyty [49]. Znaczący wzrost ekspresji mRNA dla VCAM-1 w komórkach

HDMEC (*human dermal microvascular endothelial cell line*) wykryto w wyniku działania SP [50].

Aktywność limfocytów T regulowana jest również przez CGRP. CGRP jest uwalniany równocześnie z SP z kapsaicynowrażliwych zakończeń nerwowych. W przeciwieństwie do SP hamuje on proliferację limfocytów T oraz produkcję IL-2 przez limfocyty T [5, 51], stymuluje natomiast ich chemotaksję [2, 54]. Ponadto zakończenia nerwowe zawierające CGRP znaleziono w bliskim sąsiedztwie komórek Langerhansa. CGRP wpływa hamująco na zdolność prezentacji antygeny przez komórki Langerhansa (KL) poprzez hamowanie ekspresji B7-2 na ich powierzchni [53]. Mechanizm tej reakcji nie został jednak jeszcze do końca poznany. Wiadomo, że CGRP, działając poprzez receptor typu I, którego ekspresję wykazują na swojej powierzchni komórki Langerhansa, powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} , co z kolei prowadzi do zmniejszenia ekspresji antygeny MHC klasy II i CD86 na powierzchni tych komórek oraz zmniejszenia produkcji IL-12. Zwiększenie syntezy IL-10 przez komórki Langerhansa pod wpływem CGRP [5, 54], na drodze auto- i parakrynej, w mechanizmie *down-regulation*, hamuje ekspresję niektórych cząsteczek na powierzchni (KL), m.in. B7-2 [2, 51], MHC II, CD86. Prawdopodobnie pewną rolę w hamowaniu funkcji KL odgrywa również obniżony poziom $IFN\gamma$ i IL-12, spowodowany m.in. wzrostem stężenia IL-10 [2, 48, 55].

VIP oraz strukturalnie do niego podobny PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) wykazują immunomodulujący wpływ na szereg funkcji limfocytów T [5]. Oprócz zakończeń nerwowych, źródłem VIP są również same limfocyty i makrofagi. Receptory dla VIP zlokalizowane są głównie na CD3+ limfocytach T w węzłach chłonnych oraz śledzionie. Wyróżniamy 2 główne, strukturalnie różne, sprzężone z białkiem G typy receptorów dla VIP. Ich ekspresja zależy od podgrupy limfocytów T, B lub makrofagów, na których się znajdują [56]. Są to VPAC 1 (zwany także receptorem PACAP typu II/VIP1) oraz receptor VPAC 2 (PACAP typ III/VIP2) [5, 14]. Najlepiej poznaną funkcją VIP jest jego supresyjny wpływ na proliferację limfocytów T i na produkcję IL-2, IL-4 i IL-10 oraz działanie przeciwpalne w patogenezie neurogenego stanu zapalnego. VIP i PACAP hamują ekspresję cząsteczek B7-1/B7-2 na powierzchni pobudzonych makrofagów, co w konsekwencji zmniejsza ich stymulujący wpływ na aktywność limfocytów Th. Natomiast w niepobudzonych makrofagach VIP i PACAP indukują ekspresję B7-2 i w ten sposób wzmacniają różnicowanie komórek Th2 [57]. Ostatnie badania sugerują jednak, że VIP może stymulować niektóre funkcje limfocytów T, działając poprzez inny rodzaj receptorów [5, 58]. Stymulujące działanie VIP na

komórki T ma przede wszystkim charakter pośredni, poprzez aktywację KD. Działając poprzez receptor VPAC1, VIP pobudza dojrzewanie KD, co z kolei prowadzi do wzrostu produkcji IL-12 oraz zwiększonej ekspresji CD83 – markera dojrzałości KD [5, 59]. Uwalniany z zakończeń nerwowych VIP, łącząc ze swoimi receptorami na keratynocytach, wpływa na ich funkcję, zwiększając produkcję prozapalnych cytokin IL-6, IL-8 i RANTES oraz pobudza ich proliferację. Ekspresja receptora typu I na keratynocytach ulega wzmocnieniu pod wpływem cytokin produkowanych przez limfocyty Th1 ($IFN\gamma$) i Th2 (IL-4), przez $TNF-\alpha$ oraz przez sam VIP, co sugeruje istnienie pętli autoregulacyjnej [29].

Ponadto VIP, poprzez wzrost poziomu cAMP, wywiera dwojaki efekt na migrację wielojądrzastych leukocytów: w większym stężeniu stymuluje migrację, w mniejszym ją hamuje [2, 60]. Neuropeptyd ten zmniejsza syntezę IgA, stymuluje produkcję IgM przez komórki B oraz hamuje aktywność komórek NK [2]. Stymulując wielojądrzaste leukocyty do zwiększonej produkcji $IFN\gamma$, odgrywa również ważną immunomodulacyjną rolę w alergicznym, kontaktowym zapaleniu skóry [2, 60].

Neuropeptydy jako mediatory stanu zapalnego i reakcji nadwrażliwości

Skórne włókna nerwowe mogą regulować zarówno ostre, jak i przewlekłe procesy zapalne za pomocą uwalniania neuropeptydów. Na unerwienie skóry składają się aferentne włókna czuciowe, pozazwojowe cholinergiczne włókna przywspółczulne oraz pozazwojowe adrenergiczne i cholinergiczne włókna współczulne [2]. Są to bezmielinowe włókna typu C, odpowiadające za wyznaczenie komórek zapalnych, bądź mielinowe włókna typu A delta, odpowiedzialne za wazodilatację [2, 61, 62]. Odpowiednio silny bodziec nocycyptywny poprzez antydromowy odruch aksonalny stymuluje bogate w neuropeptydy zakończenia aferentnych włókien typu C lub A delta, co wywołuje kaskadę prozapalnych reakcji w tkance zaopatrywanej przez dane włókno nerwowe, m.in. w postaci rozszerzenia naczyń, wzrostu przepuszczalności ścian naczyń dla leukocytów, przechodzenia białek osocza z naczyń włosowatych do otaczających tkanek, napływu leukocytów. Zjawisko to, określane często jako neurogeny stan zapalny, obserwowane w każdej właściwie tkance [4, 63], podlega regulacji przez neuropeptydy.

Silne właściwości wazodilatacyjne mają SP, VIP i CGRP. VIP, SP i CGRP działają bezpośrednio rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych [2, 62] oraz zwiększają produkcję tlenku azotu (NO) przez komórki śródbłonka [2, 6, 10–12, 65]. Za efekt wazodilacyjny odpowiada aminowy fragment terminalny SP (tetrapeptyd), a za wzrost przepuszczalności naczyń wło-

sowatych karboksylowy octapeptyd terminalny [4, 66]. Śródskórne wstrzyknięcie pikomolowych ilości SP lub VIP powoduje powstanie rumienia i bąbla pokrzywkowego, porównywalnych wielkością do tych powstających po histaminie [2, 4, 66]. Rozmiary bąbla i rumienia zależą od dawki neuropeptydów. Śródskórne podanie CGRP powoduje wolno powstający, długotrwały i intensywny rumień w miejscu wstrzyknięcia [2, 67, 68], choć reakcja ta jest słabsza niż w przypadku SP i VIP i wymaga wysokiej dawki CGRP [2, 69].

W badaniach reaktywności skóry w stosunku do neuropeptydów, prowadzonych przez Giannetiego, u pacjentów chorych na atopowe zapalenie skóry stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie rumienia i bąbla po śródskórnym podaniu SP, NKA oraz redukcję rumienia po śródskórnym podaniu CGRP. Zaobserwowano również, że stopień reaktywności skóry zależy od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów chorych na atopowe zapalenie skóry neuropeptydy wywoływały reakcję o nasileniu zależnym od dawki, ale o znacznie mniejszym nasileniu niż w przypadku kontroli. Tę zmniejszoną reaktywność można tłumaczyć zjawiskiem tachyfilaksji struktur docelowych dla neuropeptydów (komórek tucznych, naczyń krwionośnych) [78].

W regulacji przepływu skórniego, oprócz VIP i SP, ważną rolę odgrywa NPY, który wywołuje wazokonstrykcję, działając poprzez receptor Y2 [2, 70].

SP, CGRP i VIP są silnymi uwalniaczami histaminy z komórek tucznych [2, 71] w reakcji niezależnej od związanych na powierzchni mastocytów IgE. Prawdopodobnie tachykininy w sposób bezpośredni powodują rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, co prowadzi do powstania obrzęku, w sposób pośredni natomiast powodują powstanie rumienia poprzez uwolnienie histaminy z komórek tucznych [2, 72]. Mediatory uwolnione podczas degranulacji komórek tucznych powodują nasilenie stanu zapalnego. Histamina i LTB₄ nasilają uwalnianie SP, aktywując zakończenia włókien typu C. LTC₄ i LTD₄ zwiększają przepuszczalność naczyń włosowatych, podczas gdy LTB₄ i czynniki leukotaktyczne stymulują migrację wielojądrowych leukocytów i monocytów. Efekt działania LTB₄ na wielojądrowe leukocyty i monocyty nasilany jest przez SP. SP uwolniona z obwodowych zakończeń nerwowych pod wpływem bodźca nocyceptywnego wpływa więc na naczyniowe i komórkowe składniki stanu zapalnego [4]. Ponadto SP nasila migrację i endotelialną adhezję leukocytów wielojądrowych i monocytów [4, 66, 73].

Udział neuropeptydów w regulacji procesu zapalnego polega również na stymulacji proliferacji różnego typu komórek docelowych. Zarówno SP, jak i NKA *in vitro* pobudzają proliferację keratynocytów, fibroblastów

oraz komórek śródbłonna [2, 74]. CGRP wywołuje ważny efekt mitogeny – zwiększa proliferację komórek endotelialnych [2, 75, 76] oraz indukuje ekspresję endotelialnych cząstek adhezyjnych [2, 77].

Główne działanie SOM polega na hamowaniu uwalniania SP [4, 77]. Ponadto SOM wykazuje działanie przeciwstawne do SP: zmniejsza efekt wazodilatacyjny, wynikający z antydromowej stymulacji czuciowych neuronów, hamuje uwalnianie histaminy i innych mediatorów z bazofili [4] oraz hamuje aktywację limfocytów i stymuluje funkcje monocytów i makrofagów [4].

Dokładne poznanie i zrozumienie mechanizmów i czynników kontrolujących uwalnianie i działanie neuropeptydów, poznanie ich receptorów oraz enzymów biorących udział w ich degradacji stworzyłoby nowe możliwości leczenia wielu przewlekłych, trudno poddających się terapii schorzeń skóry. Odkrycie i potwierdzenie udziału neuropeptydów w regulacji miejscowej odpowiedzi immunologicznej oraz w powstawaniu stanu zapalnego skóry stanowi podstawę do dalszych badań nad zastosowaniem neuropeptydowych agonistów lub antagonistów w leczeniu medycznym [2].

Piśmiennictwo

- Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, et al.: Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003, 139: 1479-88.
- Rossi R, Johansson O: Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur J Dermatol* 1998, 8: 299-306.
- Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al.: Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002, 147: 71-9.
- Payan DG, Levine JD, Goetzl EJ: Modulation of immunity and hypersensitivity by sensory neuropeptides. *J Immunol* 1984, 132 (4): 1601-4.
- Lambrecht BN: Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. *Respir Res* 2001, 20: 133-8.
- Slominski A, Wortsman J: Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*, 2000, 21 (5): 457-87.
- Blalock JE: Molecular basis for bidirectional communication between the immune and the neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989, 69: 1-32.
- Besedovsky HO, Del Rey A: Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996, 17: 64-102.
- Belmonte C, Cervero F: *Neurobiology of nociceptors*. Oxford University Press, New York. 1996.
- Pennisi E: Tracing molecules that make the brain-body connection. *Science* 1997, 275: 930-931.
- Scholzen T, Armstrong CA, Bunnet NW, et al.: Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune system. *Exp Dermatol* 1998, 7: 81-96.
- Scholzen TE, Brzoska T, Kalden DH, et al.: Effect of ultraviolet light on the release of neuropeptides and neuroendocrine hormone in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999, 4: 55-9.

13. Kjartansson J, Dalsgaard CJ, Jonsson CE: Decreased survival of experimental critical flaps in rats after sensory denervation with capsaicin. *Plast Reconstr Surg* 1987, 79: 218-21.
14. Maggi CA: The effects of tachykinins on inflammatory and immune cells. *Regul Peptides* 1997, 70: 75-90.
15. Reubi JC, Horisberger U, Kappeler A, et al.: Localization of receptors for vasoactive intestinal peptide, somatostatin and substance P in distinct compartments of human lymphoid organs. *Blood* 1998, 92: 191-7.
16. Gibbins IL, Wattchow D, Coventry B: Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive axons in human skin. *Brain Res* 1987, 414 (1): 143-8.
17. Wallengren J, Ekman R, Sundler F: Occurrence and distribution of neuropeptides in the human skin. An immunocytochemical and immunochemical study on normal skin and blister fluid from inflamed skin. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1987, 67: 185-92.
18. Johansson O: A detailed account of NPY-immunoreactive nerves and cells of the human skin. Comparison with VIP-, substance P- and PHI-containing structures. *Acta Physiol Scand* 1986, 128: 147-53.
19. Lundberg JM, Hokfelt T, Anggard A, et al.: Neuropeptides with vascular activity: VIP, PHI, NPY and substance P. *Bibl Cardiol* 1984, 38: 60-9.
20. Eedy DJ, Shaw C, Armstrong EP, et al.: Vasoactive intestinal peptide (VIP) and peptide histidine methionine (PHM) in human eccrine sweat glands: demonstration of innervation, specific binding sites and presence in secretions. *Br J Dermatol* 1990, 123: 65-76.
21. Bianchi B, Matucci Danesi A, Rossi R, et al.: Characterization of [³H] substance P binding sites in human skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1999, 12: 6-10.
22. Misery L: Langerhans cells in the neuro-immuno-cutaneous system. *J Neuroimmunol* 1998, 89: 83-7.
23. Misery L: Skin, immunity and the nervous system. *Br J Dermatol* 1997, 137: 843-50.
24. Eedy DJ: Neuropeptides in skin. *Br J Dermatol* 1993, 128: 597-605.
25. O'Sullivan RL, Lipper G, Lerner EA: The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin. *Arch Dermatol* 1998, 134: 1431-1435.
26. Theoharides TC: The mast cell: a neuroendocrine master player. *Int J Tissue React* 1996, 18: 1-21.
27. Takahashi KT, Nakanishi S, Imamura S: Direct effects of cutaneous neuropeptides on adenylyl cyclase activity and proliferation in a keratinocyte cell line: stimulation of cyclic AMP formation by CGRP and VIP/PHM, and inhibition by NPY through G protein-coupled receptors. *J Invest Dermatol* 1993, 101: 646-51.
28. Lundeberg L, Nordlind K: Vasoactive intestinal polypeptide in allergic contact dermatitis: an immunohistochemical and radioimmunoassay study. *Arch Dermatol Res* 1999, 291: 201-6.
29. Kakurai M, Fujita N, Murata S, et al.: Vasoactive intestinal peptide regulates its receptor expression and functions of human keratinocytes via type I vasoactive intestinal peptide receptors. *J Invest Dermatol* 2001, 116: 743-9.
30. Nissen JB, Lund M, Stengaard-Pedersens K, et al.: Enkephalin-like immunoreactivity in human skin is found selectively in fractions of CD68 positive dermal cells: increase of enkephalin positive cells in lesional psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1997, 289: 265-71.
31. Nissen JB, Avrach WW, Hansen ES, et al.: Decrease in enkephalin levels in psoriatic lesions after calcipotriol and mometasone fluoroate treatment. *Dermatology* 1999, 198: 11-7.
32. Johansson O, Liu PY, Lindberger M, et al.: An immunohistochemical study of neuroactive substance in the skin of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 1995, 5: 516-23.
33. Fantini F, Johansson O: Neurochemical markers in human cutaneous Merkel cells. An immunocytochemical investigation. *Exp Dermatol* 1995, 4: 365-71.
34. Pincelli C, Hakke AR, Bernasii L, et al.: Autocrine nerve growth factor protects human keratinocytes from apoptosis through its high affinity receptor (trk): a role for bd-2 . *J Invest Dermatol* 1997, 109: 757-64.
35. DiMarco E, Marchisto PC, Bondaza S, et al.: Growth-regulated synthesis and secretion of biologically active nerve growth factor by human keratinocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 21718-22.
36. Hattori A, Iwaki S, Murase K, et al.: Tumor necrosis factor is markedly synergistic with interleukin 1 and interferon gamma in stimulating the production of nerve growth factor in fibroblasts. *FEBS Lett.*, 1994, 340: 177-80.
37. Vos P, Stark F, Pittman RN: Merkel cells in vitro production of nerve growth factor and selective interaction with sensory neurons. *Dev Biol* 1991, 144: 281-300.
38. Yaar M, Eller MS, DiBenedetto P, et al.: The trk family of receptors mediates nerve growth factor and neurotrophin-3 effects in melanocytes. *J Clin Invest* 1994, 94: 1550-62.
39. Burbach GJ, Kim KH, Zivony AS, et al.: The neurosensory tachykinins substance P and neurokinin A directly induce keratinocyte nerve growth factor. *J Invest Dermatol* 2001, 117 (5): 1075-82.
40. Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, et al.: Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000, 114 (6): 1108-12.
41. Calvo C, Chavanel G, Senik A: Substance P enhances IL-2 expression in activated human T cells. *J Immunol* 1992, 148: 3498-504.
42. Kincy-Cain T, Bost KL: Substance P-induced IL-12 production by murine macrophages. *J Immunol* 1997, 158: 2334-9.
43. Lai J, Douglas SD, Ho W: Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J Neuroimmunol* 1998, 86: 80-6.
44. Grohman U, Belladonna ML, Bianchi R, et al.: IL-12 acts directly on DC to promote nuclear localization of NF- κ B and primes DC for IL-12 production. *Immunity* 1998, 9: 315-23.
45. Pascual DW, Xu-Amano J, Kiyono H, et al.: Substance P acts directly upon cloned B lymphoma cells to enhance IgA and IgM production. *J Immunol* 1991, 146: 2130-6.
46. Ansel JC, Brown JR, Payan DG, et al.: Substance P selectively activates TNF- α gene expression in murine mast cells. *J Immunol* 1993, 150: 4478-85.
47. Calvo CF, Chavanel G, Senik A: Substance P enhances IL-2 expression in activated human T cells. *J Immunol* 1992, 148: 3498-504.
48. Ansel JC, Armstrong CA, Song I, et al.: Interactions of the skin and nervous system. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997, 2: 23-6.
49. Quinlan KL, Song IS, Bunnett NW, et al.: Neuropeptide regulation of human dermal microvascular endothelial cell ICAM-1 expression and function. *Am J Physiol* 1998, 275: 1580-90.
50. Quinlan KL, Song IS, Naik SM, et al.: VCAM-1 expression on human dermal microvascular endothelial cells is directly and specifically up-regulated by substance P. *J Immunol*, 1999, 162 (3): 1656-61.

51. Wang F, Miller I, Bottomly K, et al.: Calcitonin gene-related peptide inhibits interleukin 2 production by murine T lymphocytes. *J Biol Chem* 1992, 267: 21052-7.
52. Umeda Y, Takamiya M, Yoshizaki H, et al.: Inhibition of mitogen-stimulated T lymphocyte proliferation by calcitonin gene-related peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 154: 227-35.
53. Torii H, Tamaki K, Granstein RD: The effect of neuropeptides/hormones on Langerhans cells. *J Dermatol Sci* 1998, 20 (1), 21-8.
54. Carruci JA, Ignatus R, Wel Y, et al.: Calcitonin gene-related peptide decreases expression of HLA-DR and CD86 by human dendritic cell-driven T cell-proliferative responses via the type I calcitonin gene-related peptide receptor. *J Immunol* 2000, 164: 3494-9.
55. Kramp J, Brown J, Cook P, et al.: Neuropeptide induction of human microvascular endothelial cell interleukin-8 (abstr.). *J Invest Dermatol* 1995, 104: 586.
56. Guerrero JM, Prieto JC, Elorza FL, et al.: Interaction of vasoactive intestinal peptide with human blood mononuclear cells. *Mol Cell Endocrinol* 1981, 21: 151-60.
57. Ganea D, Delgado M, et al.: Neuropeptides as modulators of macrophage functions. Regulation of cytokine production and antigen presentation by VIP and PACAP. *Arch Immunol Ther Exp (Warszawa)* 2001, 49 (2): 101-10.
58. Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW: Immunoreactive VIP contributes to the immunosuppressive activity of normal aqueous humor. *J Immunol* 1994, 153: 1080-6.
59. Delneste Y, Herbault N, Galea B, et al.: Vasoactive intestinal polypeptide synergizes with TNF- α in inducing human dendritic cell maturation. *J Immunol* 1999, 163: 3071-5.
60. Bondesson L, Nordlind K, Liden S, et al.: Dual Effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) on leucocyte migration. *Acta Physiol Scand* 1991, 141: 477-81.
61. Pincelli C, Fantini F, Giannetti A: Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology* 1993, 187: 153-8.
62. Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, et al.: Neurogenic inflammation, with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspect* 1997, 105: 531-7.
63. Gamse R, Holzer P, Lembeck F, et al.: Decrease in substance P in primary afferent neurone and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin. *Br J Pharmacol* 1980, 68: 207-13.
64. Foster CA, Mandak B, Kromer E, et al.: The neuropeptide substance P is chemotactic for human T cells (abstr.). *J Invest Dermatol* 1991, 96: 537.
65. Foster CA, Mandak B, Kromer E, et al.: Calcitonin gene-related peptide is chemotactic for human T lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1992, 657: 397-404.
66. Foreman J, Jordan C: Histamine release and vascular changes induced by neuropeptides. *Agents Actions* 1983, 13: 105-16.
67. Brain SD, Tippins JR, Morris HR, et al.: Potent vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide in human skin. *J Invest Dermatol* 1986, 87: 533-6.
68. Brain SD, Newbold P, Kajekar R: modulation of the release and activity of neuropeptides in the microcirculation. *Can J Physiol Pharmacol* 1995, 73: 995-8.
69. Fuller RW, Conradson TB, Dixon CM, et al. Sensory neuropeptide effects in human skin. *Br J Pharmacol* 1987, 92 (4): 781-8.
70. Michel MC, Schlicker E, Fink K, et al.: Distinction of NPY receptors in vitro and vivo. I. NPY (18-36) discriminates NPY receptor subtypes in vitro. *Am J Physiol* 1990, 259: E131-9.
71. Agro A, Stanisiz AM: Neuroimmunomodulation: classical and non-classical cellular activation. *Adv Neuroimmunol* 1995, 5: 311-9.
72. Wallengren J, Hakanson R: Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve-mediated responses. *Eur J Pharmacol* 1987, 143: 267-73.
73. Mazurek N, Pecht I, Teichberg VI, et al.: The role of the N-terminal tetrapeptide in the histamine-releasing action of substance P. *Neuropharmacol* 1981, 20: 1025-7.
74. Ziche M, Morbidelli L, Pacini M, et al.: Substance P stimulates neovascularization in vivo and proliferation of cultured endothelial cells. *Microvascular Res* 1990, 40: 264-78.
75. Haegerstrand A, Dalsgaard CJ, Jozon B, et al.: Calcitonin gene-related peptide stimulates proliferation of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 3299-303.
76. Bull HA, Brickell PM, Dowd PM, et al.: The pro-proliferative effects of vasoactive peptides and protein tyrosine phosphorylation in human dermal microvascular endothelial cells (abstr.). *J Invest Dermatol* 1992, 98: 616.
77. Gazelius B, Brodin E, Olgart L, et al.: Evidence that substance P is a mediator of antidromic vasodilatation using somatostatin as an inhibitor. *Acta Physiol Scand* 1981, 113: 155-9.
78. Giannetti A, Girolomoni G: Skin reactivity to neuropeptides in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989, 121 (6): 681-8.