

Rola neuropeptydów w patofizjologii nieżytów nosa

The role of neuropeptides in pathophysiology of rhinitis

Radostaw Gawlik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 162–165

Streszczenie

Mechanizmy regulacji nerwowej odgrywają główną rolę w czynności nosa. Potwierdzono obecność w śluzówce nosa neuropeptydów oraz włókien nerwowych zawierających neuropeptydy. Wykryto również peptyd związany z genem kalcytoniny, substancję P, neurokininy Y, neurokininy A oraz bradykininę. Związki te są odpowiedzialne za wywołanie typowych dla nieżyty nosa objawów w wyniku rozszerzenia naczyń, zwiększenia ich przepuszczalności i podrażnienia zakończeń nerwowych. Wyniki wielu badań potwierdzają prozapalne własności neuropeptydów w śluzówce nosa. W pracy przedstawiono rolę neuropeptydów i kinin w patofizjologii nosa.

Słowa kluczowe: nieżyt nosa, neuropeptydy, kininy.

Abstract

Neuropeptides and neuropeptide-containing nerves are proven to exist in the human nasal mucosa. The presence and distribution of NPY, CGRP, neurokinin A and SP nerve fibres and neuroendocrine cells have been confirmed. Released neuropeptides and kinins are involved in vasodilatation, increased vascular permeability, irritation of neural endings and inflammatory cell migration, causing symptoms of allergic rhinitis. Different studies have demonstrated that neuropeptides have a great potential biological role in inflammatory mechanisms in the nasal mucosa. The role of neuropeptides and kinins in nasal pathophysiology is discussed.

Key words: rhinitis, neuropeptides, kinins.

Wprowadzenie

Błona śluzowa nosa jest złożoną strukturą przystosowaną do ochrony dróg oddechowych przed inhalowanymi związkami chemicznymi, fizycznymi i biologicznymi. Bogate unerwienie śluzówki nosa przez włókna cholinergiczne, adrenergiczne i należące do układu nieadrenergicznego niecholinergicznego odpowiadają za skomplikowaną regulację czynności jego nabłonka, naczyń oraz gruczołów śluzowych i surowicznych [1–4]. Duża i częsta bezpośrednia ekspozycja śluzówki nosa na czynniki środowiskowe sprawia, że dochodzi do rozwoju zmian zapalnych, a te z kolei pobudzają zakończenia nerwowe.

Unerwienie błony śluzowej nosa jest po zmianach zapalnych najważniejszym elementem patogenetycznym nieżytów nosa. Obserwowane powiązania z układem immunologicznym pozwalają bodźcom pochodzenia ner-

wowego modulować aktywność zapalenia oraz wpływać na powstanie objawów, takich jak: świąd nosa, kichanie oraz wytwarzanie obfitej wydzieliny.

Obecne w śluzówce nosa czuciowe włókna nerwowe zawierają włókna mielinowe oraz bezmielinowe. Włókna pozbawione osłonki mielinowej należą do włókien nerwowych typu C oraz stanowią drugorzędowe i trzeciorzędowe odgałęzienia nerwu trójdzielnego. Cechą charakterystyczną włókien C jest zdolność antidromowego przewodzenia pobudzenia i wywołania odruchu aksonalnego. Konsekwencją jest uwolnienie z zakończeń czuciowych nerwu neuropeptydów tachykinin – substancji P (SP) i neurokininy A (NKA), oraz peptydu zależnego od genu kalcytoniny (*calcitonin gene related peptide* – CGRP).

Do wywołania objawów prowadzi pobudzenie znajdujących się w nosie zakończeń nerwowych, dalej nastę-

Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 5, ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice

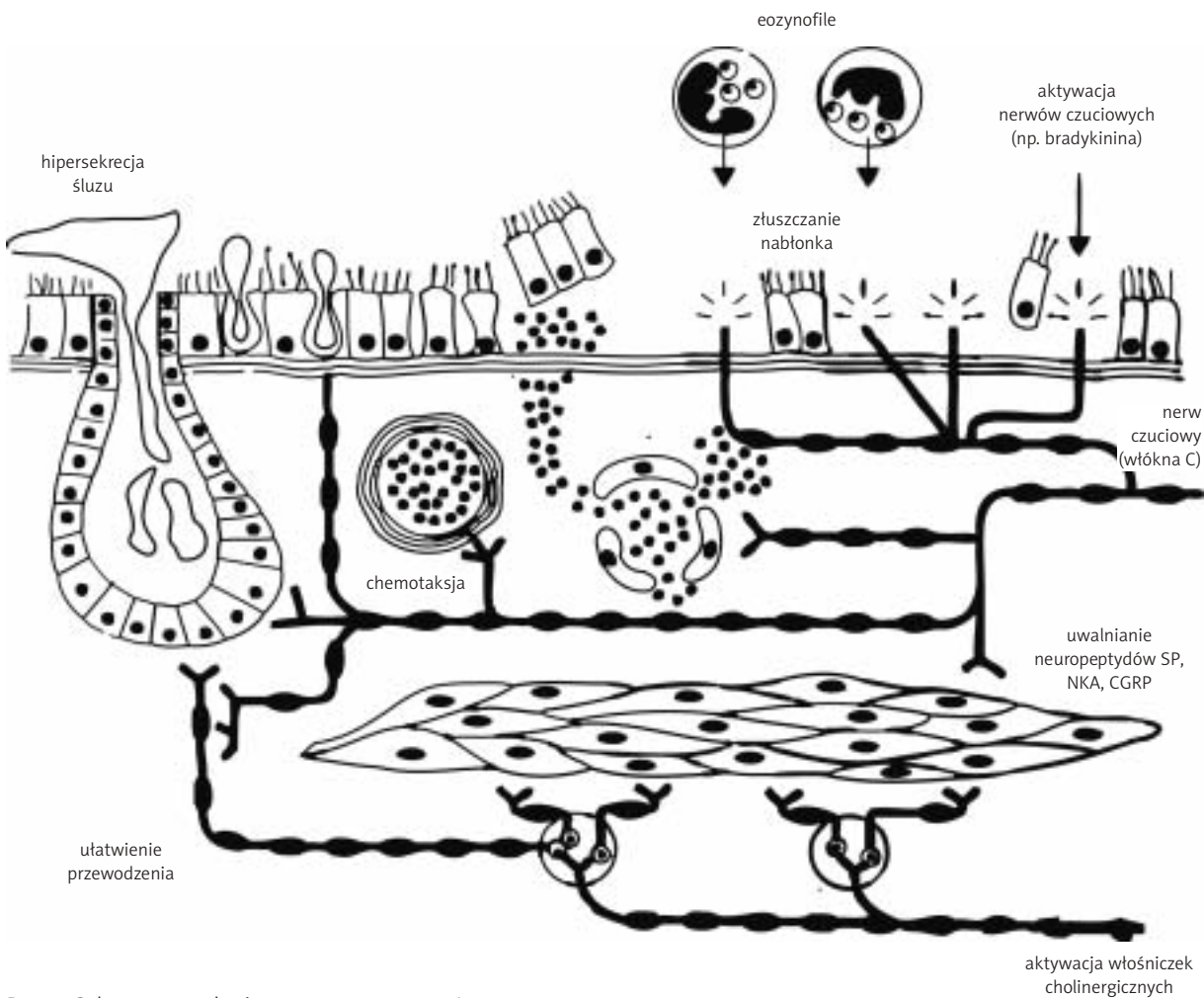
puje transmisja potencjałów gałęziami nerwu trójdzielnego do ośrodkowego układu nerwowego (OUN – odruch centralny), skąd włóknami cholinergicznymi i współczulnymi dociera na obwód lub drogą odruchu aksonalnego i włókien typu C osiąga miejsca docelowe.

Wyniki badań immunohistochemicznych pozwoliły na precyzyjną lokalizację w nosie miejsc gromadzenia neuropeptydów. Są nimi: gruczoły śluzowe, tętniczki, włókniczki postkapilarne i zatoki żyłne (ryc. 1.). Konsekwencją uwolnienia z zakończeń obwodowych włókien nerwowych SP, NKA oraz innych peptydów [2–4] jest rozwój zapalenia neurogennego, którego koncepcję zaproponowali po raz pierwszy w latach 60. ubiegłego wieku Jancsó i wsp. [5]. Autorzy ci użyli terminu *zapalenie neurogenne*, opisując zwiększoną przepuszczalność naczyń, przesączanie pozanaczyńowe i obrzęk tkanek, które występowały po podaniu kapsaicyny na powierzchnię skóry, spojówek, języka szczurów i świnek morskich. Dodatkowym wynikiem działania neuropeptydów są aktywacja gruczołów śluzowych [1], chemotaksja leukocytów [6] oraz

różnicowanie i aktywacja limfocytów, eozynofików, makrofagów oraz komórek tucznych [7, 8].

Bradykinina stanowi istotny element wiążący naczyniowe oraz nerwowe mechanizmy regulacji czynnościowej błony śluzowej nosa. Odpowiedzialna jest za wystąpienie niektórych objawów charakterystycznych dla nieżyty nosa, takich jak: kichanie, świąd nosa i produkcja wodnistej wydzieliny. Tworzenie kinin wykazano w nieżytach niealergicznym oraz w przebiegu infekcyjnego (wirusowego) nieżyty nosa [9]. Działanie fizjologiczne bradykininy opiera się na pobudzeniu specyficznych receptorów kininowych B2 [10–12]. Zastosowanie ikatybantu w próbach klinicznych pozwoliło na zmniejszenie objawów blokady nosa wywołanych prowokacją alergenową u pacjentów z nieżytem alergicznym nosa [13].

Neuropeptydy są obecne we wszystkich trzech typach włókien nerwowych zaopatrujących nos: współczulnych, przywspółczulnych i czuciowych. Często występują wspólnie z innymi, niepeptydowymi neurotransmiterami, takimi jak: acetylocholina, noradrenalina czy tlenek azotu.



Ryc. 1. Schemat zapalenia neurogennego wg Jancso

Nerwy czuciowe

Pośród uwalnianych w wyniku pobudzenia zakończeń czuciowych mediatorów najlepiej poznany jest SP. To jedenastoaminokwasowy peptyd, którego obecność w zakończeniach nerwowych w błonie śluzowej, zwojach przywspółczulnych (moduluje ich czynność) opisali w 1984 r. Lundberg i wsp. [14].

Substancja P uwalnia się z zakończeń nerwów czuciowych pod wpływem pobudzenia, histaminy, bradykininy, leukotrienów i alergenów. Jest także obecna w komórkach zapalnych, np. makrofagach, komórkach tucznych, eozynofilach, komórkach dendrytycznych, limfocytach i neutrofilach, oraz w komórkach nabłonka oddechowego. Substancja P i CGRP występują w wydzielinie nosowej już w 3. min po prowokacji alergicznej nosa, towarzysząc wystąpieniu objawów klinicznych, tj. kichaniu, świądowi i blokadzie nosa [15]. Podanie donosowe SP powoduje u osób z nieżytym alergicznym nosa znaczący, zależny od dawki wzrost oporów oddechowych, czego nie stwierdza się u osób zdrowych. Degranuluje komórkę tuczną, zwiększa u chorych z alergią wydzielanie interleukiny z monocytów i limfocytów (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , INF- γ), zwiększa wydzielanie immunoglobuliny A (IgA), zwiększa własności żerne makrofagów, aktywuje fibroblasty, makrofagi, limfocyty T i B, zwiększa aktywność cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 (*inter-cellular adhesion molecule-1*) [6, 8, 16]. Substancja P ma właściwości chemotaktyczne wobec neutrofilów, limfocytów oraz eozynofili [17].

Działanie SP odbywa się poprzez receptor kininowy NK1 (są też NK2, NK3). Wskutek działania receptorów NK1 mediowana jest zwiększona przepuszczalność naczyń i sekrecja śluzu, natomiast receptory NK2 uczestniczą w skurczu oddechowych mięśni gładkich.

Zarówno SP, jak i bradykinina wpływają na czynność komórek śródbłonna, które – działając jak półprzepuszczalna błona – umożliwiają absorpcję alergenów pyłkowych. Neurokinina A gromadzi się głównie w okolicy tętniczek, oddziałując na ich przepuszczalność, oraz wywołuje wypełnienie zatok żylnych, przyczyniając się do wywołania uczucia niedrożności nosa.

Wielkość i aktywność zapalenia neurogennego ograniczona jest – jak zaobserwowano – obecnością enzymów z grupy peptydaz (karboksypeptydaza N, aminopeptydaza, kininaza II), wśród których najistotniejszą rolę zdaje się odgrywać obojętna endopeptydaza rozkładająca czynne peptydy do nieaktywnych metabolitów. Obecność aktywnej obojętnej endopeptydazy przyczynia się do zmniejszenia rozmiarów i nasilenia zapalenia neurogenego.

Peptyd zależny od genu kalcytoniny to 37-aminokwasowy peptyd, obecny głównie w okolicy naczyń tętniczych. Wpływa na rozszerzenie tętniczek, prawdopodobnie zwiększa ich przepuszczalność i nie odgrywa żadnej roli w przypadku wydzielania śluzu.

Ważnym czynnikiem pobudzającym włókna czuciowe, zwiększającym ich ilość, podnoszącym zawartość neuropeptydów jest neurotrofina NGF (*nerve growth factor* – czynnik wzrostu nerwów). W nosie występuje w nabłonku oddechowym i gruczołowym, a w śladowych ilościach w eozynofilach.

Nerwy przywspółczulne

Włókna przywspółczulne biegnące w obrębie nerwu twarzowego, poza acetylocholiną, wydzielają naczynioaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide* – VIP), peptyd histydyno-metioninowy (*peptide histidine-methionine* – PHM) oraz peptyd histydyno-walinowy (*peptide histidine-valine* – PHV) [18, 19]. Peptydy histydyno-metioninowy i histydyno-walinowy są produktami alternatywnego połączenia VIPmRNA. Uczestniczą w regulacji wydzielania gruczołów śluzowych i komórek surowiczych oraz powodują zastój w naczyniach żylnych. Nieswoista prowokacja nosowa histaminą prowadzi do wydzielania VIP [15], który rozszerza zarówno naczynia oporowe, jak i objętościowe w śluzówce nosa. Peptyd ten łączy się z receptorem o wysokim powinowactwie VIP Rhigh. Naczynioaktywny peptyd jelitowy zmniejsza produkcję immunoglobulin M (IgM), G (IgG), a zwiększa immunoglobuliny E (IgE), zwiększa również wydzielanie interleukiny 5 (IL-5). Naczynioaktywny peptyd jelitowy jest metabolizowany przez tryptazę i chymazę [4]. Zwiększoną liczbę włókien VIP-dodatnich w badaniu immunohistochemicznym stwierdza się u osób z nieżytem naczynioruchowym nosa [20].

Analiza śluzówki nosa pod względem stężenia oraz liczby włókien nerwowych zawierających neuropeptydy wykazała zwiększone stężenia SP i VIP w tkance chorych na alergiczny, infekcyjny nieżyt nosa. U osób z alergicznym nieżytem nosa obserwowano większą niż w grupie osób zdrowych gęstość włókien zawierających VIP, które unerwiały głównie naczynia [21]. Podczas sezonu pylenia roślin zwiększa się w nosie liczba włókien z SP, co koreluje z natężeniem objawów.

Niedawno Korsgren i wsp. wykryli w obrębie nerwów przywspółczulnych nosa nowy neuropeptyd – sekretoneurynę, która magazynowana jest w zakończeniach włókien czuciowych [22]. Wpływa ona na aktywację, chemotaksję monocytów, eozynofili i fibroblastów oraz jest czynnikiem pobudzającym angiogenezę poprzez modulację procesów zapalnych [23].

Nerwy współczulne

Neuropeptyd Y występuje razem z noradrenaliną w neuronach współczulnych. Jego działanie jest często podobne do działania noradrenaliny. Miejsca wiązania NPY znajdują się głównie na powierzchni mięśni gładkich tętniczek i anastomoz tętniczo-żylnych. Podany donosowo zmniejsza przepuszczalność naczyń oraz zwiększa przepływy nosowe, proporcjonalnie do podanej dawki [24].

Zwiększenie liczby oraz zmiany fenotypowe nerwów czuciowych odgrywają ważną rolę w rozwoju nadreaktywności śluzówki nosa, stając się nowym celem w terapii nieżytów nosa.

Odkrycie i opisanie właściwości neuropeptydów sprawiło, że w nowym świetle spojrzano na patofizjologię nosa. Zaangażowanie neuropeptydów w procesy fizjologiczne dróg oddechowych, szczególnie nosa, wskazuje na ścisłe powiązanie układów immunologicznego i nerwowego. Zapoczątkowało to poszukiwania nowych związków chemicznych, które mogłyby być przydatne w leczeniu chorób nosa.

Piśmiennictwo

1. Baraniuk JN, Kaliner MA. Neuropeptides and nasal secretion. *Am J Physiol* 1991; 261: 223-35.
2. Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, et al. Substance P and neurokinin A (NKA) in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 228-36.
3. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. Part 1. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1187-98.
4. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. Part 2. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1391-9.
5. Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Szolcsanyi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol Chemother* 1967; 31: 138-51.
6. Umeno E, Nadel JA, McDonald DM. Neurogenic inflammation of the rat trachea: rate of neutrophils that adhere to venules. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2131-6.
7. James DE, Nijkamp FP. Neuro-immune interactions in the lung. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1309-19.
8. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201: 167-80.
9. Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO, et al. Kinin are generated during rhinovirus colds. *Clin Res* 1985; 33: 613-20.
10. Baraniuk JN, Lundgren JD, Goff J, et al. Bradykinin receptor distribution in human nasal mucosa, and analysis of in vitro secretory responses in vitro and in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 706-14.
11. Regoli D, Rhaleb NE, Drapeau G, Dion S. Kinin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (suppl. 6): s30-8.
12. Rifo J, Pourrat M, Vavrek RJ, et al. Bradykinin receptor antagonists used to characterize the heterogeneity of bradykinin-induced responses in rat vas deferens. *Eur J Pharmacol* 1987; 142: 305-12.
13. Austin CE, Foreman JC, Scadding SK. Reduction by Hoe 140, the B2 kinin receptor antagonist, of antigen-induced nasal blockage. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 969-71.
14. Lundberg J, Hokfelt T, Martling C, et al. Substance P immunoreactive sensory nerves in the lower respiratory tract of various mammals including man. *Cell Tissue Res* 1984; 235: 251-61.
15. Mossiman BL, White MV, Hohman RJ, et al. Substance P, calcitonin-gene related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 95-104.
16. Joos GF, de Swert KO, Pauwels RA. Airway inflammation and tachykinin prospects for the development of tachykinin receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 239-50.
17. Fajac I, Braunstein G, Ickovic MR, et al. Selective recruitment of eosinophils by substance P after repeated allergen exposure in allergic rhinitis. *Allergy* 1995; 50: 970-5.
18. Uddman R, Alumets J, Densert O, et al. Occurrence and distribution of VIP nerves in the nasal mucosa and tracheobronchial wall. *Acta Otolaryngol* 1978; 86: 443-8.
19. Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, et al. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990; 86: 825-31.
20. Kurian S, Blank MA, Sheppard M. Vasoactive intestinal polypeptide in vasomotor rhinitis. *Clin Biochem* 1983; 11: 425-7.
21. Fang SY, Shen CL. Neuropeptide innervation and neuroendocrine cells in allergic rhinitis and chronic hypertrophic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 228-32.
22. Korsgren M, Erjefält JS, Hinterholz J, et al. Neural expression and increased lavage fluid levels of secretoneurin in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1504-8.
23. Fischer-Colbrie R, Kirchmair R, Kahler CM, et al. Secretoneurin: a new player in angiogenesis and chemotaxis linking nerves, blood vessels and the immune system. *Curr Protein Pept Sci* 2005; 6: 373-85.
24. Cervin A, Onnerfalt J, Edvinsson L, Grundemar L. Functional effects of neuropeptide Y receptors on blood flow and nitric oxide levels in the human nose. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1724-8.