

Udział substancji P, naczynioaktywnego peptydu jelitowego oraz czynnika wzrostu nerwów w patogenezie stanu zapalnego wybranych dermatoz

Substance P, vasoactive intestinal peptide and nerve growth factor involvement in the pathogenesis of few dermatoses

EWA TERESIAK, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ

Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Abstract

Neuropeptides act as neuromodulators, neurotransmitters, neurotrophins and neurohormons and are involved in the transmission of signals between nerve cells and immune cells. They 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. The role of neuropeptides in pathogenesis of neurogenic skin inflammation is not completely understood. In spite of some controversies, most of authors agree that neuropeptides play an important role in development and supporting neurogenic inflammation within the skin in the course of such chronic skin diseases as atopic dermatitis, psoriasis or eczema.

SP and VIP involvement in the pathogenesis of atopic dermatitis results from their increased concentration in plasma or serum, increased number of SP and VIP – positive nerve fibres in lesional skin, promotion of differentiation of T cells towards Th2 or Th1 characteristics, as well as influence on pro-inflammatory cytokine profile production.

SP and VIP involvement in the pathogenesis of psoriasis and eczema results from increased SP or VIP skin innervation. An increased proliferation of keratinocytes caused by these neuropeptides has been observed in psoriasis as well as an increase in proinflammatory cytokine production.

An increased number, activation and proliferation of lymphocytes Th2 releasing NGF, suggest an important role of NGF in the pathogenesis of atopic dermatitis. Epidermal thickness correlates with the intensity of NGF expression both in psoriasis and

Streszczenie

Neuropeptydy odgrywają podstawową rolę w regulacji rozwoju oraz przebiegu neurogennego stanu zapalnego. Patomechanizm indukcji i podtrzymywania stanu zapalnego skóry przez neuropeptydy nie jest dokładnie poznany. Istnieją pewne niezgodności i kontrowersje w zakresie uzyskanych wyników. Większość autorów jest jednak zgodna co do istotnego udziału neuropeptydów w rozwoju stanu zapalnego skóry w przebiegu takich dermatoz, jak atopowe zapalenie skóry, łuszczyca czy wyprysk.

Udział SP oraz VIP w patogenezie AZS wynika ze zwiększonego ich stężenia w osoczu lub surowicy, zwiększonej liczby włókien SP- i VIP-pozytywnych w skórze chorobowo zmienionej, wpływu na różnicowanie się limfocytów w kierunku limfocytów Th2 lub Th1 oraz wpływu na profil cytokin, produkowanych przez limfocyty T i inne komórki immunokompetentne.

Zaburzenia równowagi pomiędzy ilością włókien nerwowych uwalniających SP i VIP stwierdzono także w przebiegu łuszczycy i wyprysku. Udział SP i VIP w patogenezie łuszczycy wynika również z ich wpływu na proliferację keratynocytów oraz syntezę cytokin prozapalnych.

Zwiększona liczba, aktywność i proliferacja limfocytów Th2 uwalniających NGF przemawia za istotną rolę NGF w rozwoju stanu zapalnego w AZS. Grubość naskórka koreluje z poziomem ekspresji NGF w skórze chorobowo zmienionej w AZS i łuszczycy. W naciekach łuszczycowych stwierdzono też zwiększoną proliferację skórnych zakończeń ner-

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

atopic dermatitis. NGF levels are increased in psoriatic as compared to nonlesional and normal skin and psoriatic keratinocytes express higher amounts of NGF than normal keratinocytes. An increased expression of NGF receptors and hyperthrophy of nerve fibres in psoriatic lesions has also been observed.

Key words: atopic dermatitis, neuropeptides, neurogenic inflammation.

Wstęp

Prowadzone obecnie badania sygnalizują znaczący udział neurogennych czynników immunomodulujących w patogenezie wielu zapalnych schorzeń skóry, charakteryzujących się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem. Neuropeptydy, uwalniane przez cholinergiczne i adrenergiczne włókna układu autonomicznego oraz mielinowe i bezmielinowe włókna czuciowe NANC odgrywają podstawową rolę w regulacji rozwoju i przebiegu neurogennego stanu zapalnego. Kluczowa rola neuropeptydów w regulacji miejscowej odpowiedzi immunologicznej wynika z ich modulującego wpływu na funkcję limfocytów T, komórek prezentujących antygen oraz cząsteczek przylegania, wpływu na proliferację komórek immunokompetentnych oraz syntezę prozapalnych cytokin i immunoglobulin. Neuropeptydy stymulują ponadto proliferację keratynocytów, fibroblastów, komórek śródbłonna oraz pobudzają uwalnianie histaminy z komórek tucznych.

Aktualny stan wiedzy

Patomechanizm indukcji i podtrzymywania stanu zapalnego skóry przez neuropeptydy nie jest dokładnie poznany. Dotychczasowe badania wskazują na udział neuropeptydów w rozwoju stanu zapalnego w obrębie różnorodnych narządów docelowych.

Bonini i wsp. [1] stwierdzili zwiększone stężenie czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF) w surowicy pacjentów z chorobami alergicznymi, takimi jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek i astma, które korelowało z klinicznymi (nadreaktywność oskrzeli) oraz laboratoryjnymi (całkowite i asIgE, eozynofilowe białko kationowe) wykładnikami procesu zapalnego [1, 2]. Za rozwój stanu zapalnego oraz nadreaktywność oskrzeli odpowiada zwiększony poziom neurotrofin, takich jak NGF, BDNF (*brain-derived nerve factor*), NT-3 (*neurotrophin-3, neurotrofina 3*) oraz NT-4 (*neurotrophin-4, neurotrofina 4*), obserwowany zarówno w surowicy, jaki i w płynie pęcherzykowo-oskrzelikowym chorych na astmę oskrzelową [3–5, 6]. Dotychczasowe badania alergicznej astmy oskrzelowej na modelach zwierzęcych dowiodły, że NGF wpływając na funkcję czuciowych zakończeń nerwowych poprzez uwalnianie szeregu neuropeptydów, prowadzi do rozwo-

owych, wzrost ekspresji NGF w keratynocytach oraz wzrost ekspresji receptorów dla NGF.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, neuropeptydy, neurogenny stan zapalny.

(*PDiA 2005; XXII, 4: 183–188*)

ju stanu zapalnego, nadwrażliwości oskrzeli oraz odgrywa istotną rolę w procesach przebudowy tkankowej w astmie [1, 4, 5, 7].

Udział neuropeptydów w patogenezie alergicznego nieżytu nosa potwierdza wykrycie podwyższonego poziomu naczynioaktywnego peptydu jelitowego (*vasoactive intestinal peptide* – VIP) i substancji P (SP) w wyinkach błony śluzowej nosa, stwierdzonego badaniami immunohistochemicznymi i radioimmunoenzymatycznymi [7]. Mosimann i wsp. [8] stwierdzili obecność SP, VIP oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide* – CGRP) w wydzielinie błony śluzowej nosa chorych na alergiczny nieżyt nosa. Badając poziom wspomnianych neuropeptydów po ekspozycji na alergen, stwierdzili istotny wzrost poziomu VIP, SP oraz CGRP. Podwyższony poziom SP w porównaniu z osobami zdrowymi wykryto również w osoczu chorych na alergiczny nieżyt nosa [9].

Znacznie mniej doniesień dotyczy roli SP, NGF i VIP w aspekcie nasilenia stanu zapalnego chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS).

Toyoda i wsp. [10] ocenili poziom SP i NGF w surowicy jako wartościowe markery nasilenia stanu zapalnego w AZS, donosząc jednocześnie o istotnej korelacji pomiędzy poziomami obu neuropeptydów. Polscy autorzy [11] stwierdzili podwyższone stężenie SP i VIP u dzieci w wieku między 6. a 24. mies. życia, chorujących na AZS oraz alergię pokarmową, w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Umemoto i wsp. [12] badali stężenie VIP w surowicy chorych na AZS. Pomimo istotnie podwyższonego stężenia VIP w porównaniu z osobami zdrowymi, nie udało się w tym badaniu potwierdzić zależności pomiędzy poziomem VIP a klinicznym nasileniem stanu zapalnego. Korelował on jednak dobrze z innymi parametrami laboratoryjnymi, takimi jak całkowity poziom IgE oraz eozynofilia we krwi obwodowej.

Więcej danych opublikowano na temat oceny poziomu poszczególnych neuropeptydów w obrębie zmian skórnych chorych na AZS i łuszczycę. Tobin i wsp. [13] zaobserwowali zwiększoną liczbę włókien zawierających SP w skórze chorobowo zmienionej u chorych na AZS, natomiast Fantini i wsp. [14] stwierdzili w zmienionej chorobowo skórze zwiększoną ilość włókien VIP-pozytywnych oraz zmniejszoną ilość włókien SP-pozytywnych. Podobne wyniki osiągnął Gianetti i wsp. [15]. Zwiększony udział

VIP-pozytywnych włókien nerwowych w skórze chorobowo zmienionej w przebiegu AZS potwierdzili Pincelli i wsp. [16]. Eedy i wsp. [17] wykazali statystycznie istotny wzrost poziomu SP i VIP w naciekach łuszczykowych w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie udało im się jednak wykazać znaczącej różnicy pomiędzy poziomem SP i VIP w osoczu chorych na łuszczycę a osobami zdrowymi oraz zależności pomiędzy stężeniem powyższych neuropeptydów a powierzchnią zmienionej chorobowo skóry. Według Pincellego i wsp. [18] poziom VIP w naciekach łuszczykowych jest statystycznie istotnie wyższy niż u osób zdrowych, podczas gdy w przypadku SP można zaobserwować odwrotną zależność.

Jarvikallio i wsp. [19] wykazali zwiększoną ilość SP i CGRP-pozytywnych włókien w chorobowo zmienionej skórze w przebiegu wyprysku oraz u chorych na AZS w porównaniu ze skórą zdrową, przy niezmienionej ilości VIP-pozytywnych włókien. Anand i wsp. [20] również przeprowadzili badania nad poziomem SP i VIP w skórze zajętej przez proces chorobowy w przebiegu wyprysku i łuszczyca, stwierdzając, odwrotnie niż poprzedni autorzy, podwyższony poziom VIP, podczas gdy ilość włókien SP pozostawała niezmieniona.

Mimo pewnych niezgodności i kontrowersji w zakresie uzyskanych wyników, większość autorów jest zgodna co do istotnego udziału neuropeptydów w rozwoju stanu zapalnego skóry w przebiegu takich dermatoz, jak AZS, łuszczyca lub wyprysk.

Udział SP w patogenezie AZS, łuszczyca oraz wyprysku

Większość komórek układu immunologicznego, takich jak monocyty, makrofagi, limfocyty, komórki dendrytyczne, eozynofile, czy komórki tuczne, produkujących SP wykazuje ekspresję receptorów dla tego neuropeptydu [10, 21–23].

SP powoduje degranulację komórek tucznych i uwolnienie histaminy [10], nasila migrację i aktywność cytotoksyczną eozynofili [10], chemotaksję i fagocytozę [22], stymuluje aktywację i proliferację limfocytów T [10], napływ komórek zapalnych poprzez aktywację VCAM-1 i ICAM-1 na komórkach śródbłonna [10, 24–26] oraz syntezę immunoglobulin [22, 27]. Posiada silne właściwości wazodilatacyjne, stymulując produkcję NO przez komórki śródbłonna [28]. Śródskórne wstrzyknięcie SP powoduje reakcje podobne do obserwowanych po histaminie – powstanie rumienia i bąbla pokrzywkowego [29]. SP stymuluje produkcję szeregu cytokin przez różnego rodzaju komórki: IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ przez monocyty, IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α przez makrofagi [30, 31], IL-1, IL-6, IL-8 przez keratynocyty [10, 32, 33], TNF- α przez komórki tuczne [23, 34] oraz IL-4 przez limfocyty Th2 [10], TNF- α ,

IL-1, IL-2, IL-6 przez limfocyty T [30]. Ponadto SP stymuluje syntezę IL-4 przez mysie limfocyty T [10]. Cytokiny, których produkcję nasila SP, odgrywają ważną rolę w alergicznym zapaleniu (IL-4 stymuluje odpowiedź IgE-zależną, IL-3 i IL-5 aktywują eozynofile i bazofile, a TNF- α reguluje funkcje eozynofili) [10]. Potwierdzono wpływ SP na proliferację keratynocytów, fibroblastów oraz komórek śródbłonna [23]. *In vivo* SP nasila produkcję IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, TNF- α oraz IFN- γ w błonie śluzowej pacjentów z chorobami alergicznymi [10].

Udział neuropeptydów w patogenezie AZS wynika z wpływu na różnicowanie się limfocytów w kierunku Th2 lub Th1 oraz wpływu na profil odpowiedzi immunologicznej. Gordon i wsp. [35] zbadali, w jakim stopniu neuropeptydy wpływają na profil cytokin syntetyzowanych przez komórki jednojądrzaste. U pacjentów z AZS SP stymulowała syntezę IFN- γ i IL-4, podczas gdy VIP wywierał efekt hamujący w tym zakresie. Kang i wsp. [36] otrzymali podobne wyniki w odniesieniu do SP, natomiast nie wykazali znaczącego wpływu VIP na produkcję wspomnianych cytokin. Kim i wsp. [37] wyizolowali komórki jednojądrzaste z krwi pacjentów chorych na AZS oraz osób zdrowych i ocenili wpływ SP na proliferację i uwalnianie cytokin przez wspomniane komórki. Stwierdzili oni zwiększoną syntezę i uwalnianie IL-4, TNF- α , IL-10 oraz zmniejszoną syntezę i uwalnianie IFN- γ . Według badań przeprowadzonych przez Kawamurę i wsp. [38] na hodowli mysich limfocytów Th zarówno SP, jak i VIP wywierają wpływ na profil cytokin wydzielanych przez limfocyty Th, a tym samym wyznaczają rodzaj odpowiedzi immunologicznej: Th1- bądź Th2-zależnej. Wspomniani autorzy zaobserwowali, że SP stymuluje produkcję IL-4, pozostając bez wpływu na produkcję IFN- γ , natomiast VIP hamuje produkcję IL-4, również pozostając bez wpływu na IFN- γ .

W badaniach nad wpływem SP i VIP na produkcję immunoglobulin IgE i IgG4 przez monocyty, limfocyty T i B u chorych na AZS Kimata i wsp. [39] wykazali ich hamujący efekt na syntezę wspomnianych immunoglobulin.

Wydaje się, że zaburzenia równowagi pomiędzy liczbą włókien VIP i SP-pozytywnych w naciekach łuszczykowych oraz ich zróżnicowany wpływ na proliferację keratynocytów są ważnymi elementami patogenezy łuszczyca. Pincelli i wsp. w warunkach *in vitro* z użyciem hodowli ludzkich keratynocytów stwierdzili, że VIP stymuluje proliferację keratynocytów, podczas gdy w odniesieniu do SP nie udało się zaobserwować podobnego efektu.

Badania przeprowadzone z udziałem hodowli ludzkich keratynocytów, uzyskanych od osób chorych na łuszczycę zarówno ze skóry zdrowej, jak i chorobowo zmienionej, wykazały, że SP może modulować syntezę IL-6 przez keratynocyty [33]. Wspomniane badania udowodniły, że synteza IL-6, uważanej za ważny mediator

reakcji immunologicznej oraz stanu zapalnego w łuszczy, podlega hamowaniu przez SP.

Jak wiadomo SP, uwalniana z zakończeń czuciowych włókien nerwowych przyczynia się do powstania neurogenego stanu zapalnego w skórze, poprzez wpływ na ekspresję i uwalnianie cytokin z keratynocytów. Potwierdzają to badania z użyciem hodowli mysich keratynocytów, które wykazały, że SP m.in. stymuluje syntezę IL-1 przez keratynocyty [32].

Udział VIP w patogenezie stanu zapalnego

VIP w znaczącym stopniu zwiększa proliferację, różnicowanie oraz reguluje funkcje makrofagów oraz limfocytów T [40, 41]. Wpływ tego neuropeptydu na produkcję cytokin przez limfocyty T polega na preferencyjnym hamowaniu profilu Th1 (m.in. IL-2) oraz wzmacnianiu profilu Th2 (m.in. IL-5) [42]. Limfocyty Th wykazują ekspresję 2 typów receptorów dla VIP, związanych z białkiem G; ulegający ciągłej ekspresji typ I (VPAC1) receptora oraz ulegający nieznacznej ekspresji na powierzchni niepobudzonych komórek Th typ II (VPAC2) [40]. W wyniku stymulacji limfocytów T ekspresja VPAC2 na ich powierzchni ulega wzmocnieniu, podczas gdy VPAC1 – hamowaniu [40]. Przypuszcza się, że to właśnie receptor VPAC2 jest odpowiedzialny za efekt działania VIP na pobudzone limfocyty Th [40]. Rodzaj odpowiedzi immunologicznej zależy od stopnia ekspresji receptora VPAC2 limfocytów Th oraz od rodzaju cytokin produkowanych przez limfocyty T pod wpływem VIP. Potwierdzili to Voice i wsp. [40], prowadząc badania na genetycznie zmodyfikowanych szczepach myszy. U myszy ze zwiększoną ekspresją receptora VPAC2 obserwowano zmianę profilu produkowanych cytokin w kierunku Th2 oraz zmniejszoną odpowiedź immunologiczną typu opóźnionego i zwiększoną odpowiedź typu natychmiastowego. Odwrotną sytuację – zwiększoną odpowiedź typu opóźnionego i zmniejszoną typu natychmiastowego z towarzyszącą przewagą profilu Th1 produkowanych cytokin – obserwowano u myszy ze zmniejszoną ekspresją receptora VPAC2 [40].

W swoich badaniach Kakurai i wsp. [43] zaobserwowali, że ekspresja typu I receptora dla VIP ulega wzmocnieniu przez cytokiny Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), TNF- α oraz VIP. VIP zwiększał produkcję cAMP oraz stymulował proliferację keratynocytów w warunkach *in vitro*, jak również indukował syntezę przez keratynocyty prozapalnych cytokin, takich jak IL-6, IL-8 i RANTES. Zwiększenie ekspresji receptora typu I dla VIP przez cytokiny produkowane przez komórki immunokompetentne stymuluje proliferację keratynocytów oraz produkcję przez nie cytokin w odpowiedzi na działanie VIP [43].

Z kolei Kodali i wsp. [44] zarejestrowali istotną regulacyjną rolę VIP podczas prezentacji antygeny. Polegała ona na hamowaniu funkcji komórek Langerhansa

w mechanizmie zwiększania produkcji IL-10 i zmniejszenia produkcji IL-12 oraz IL-1 β .

Badania przeprowadzone przez Hegerstranda i wsp. [45] wykazały, że VIP w sposób zależny od dawki stymuluje proliferację hodowli ludzkich keratynocytów, poprzez aktywację cykazy adenylowej i wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP.

Efekt działania VIP na komórki immunokompetentne zależy w dużej mierze od stopnia aktywacji komórek prezentujących antygen. VIP posiada właściwości regulujące funkcje makrofagów [46]. Wzmacnia ekspresję cząsteczki B7.2 na powierzchni niepobudzonych makrofagów, co stymuluje proliferację limfocytów w kierunku Th2, hamuje natomiast proliferację w kierunku Th1. Na powierzchni pobudzonych makrofagów VIP hamuje ekspresję cząsteczek B7.1/B7.2, przez co zmniejsza aktywność limfocytów Th [46, 47].

Uważa się, że VIP posiada właściwości hamujące odpowiedź Th1-zależną w alergicznym wyprysku kontaktowym. Lundeberg i wsp. [48] zaobserwowali zmniejszoną odpowiedź w naskórkowych testach płatkowych u pacjentów uczulonych na siarczan niklu po śródskórnym podaniu VIP. Bondesson i wsp. [49] stwierdzili, że VIP hamuje również drugą fazę reakcji typu opóźnionego.

Udział NGF w patogenezie AZS oraz łuszczy

NGF jest najważniejszym czynnikiem neurotropowym dla skórnych, czuciowych oraz autonomicznych włókien nerwowych, regulującym wydzielanie innych neuropeptydów [10, 42]. Neuropeptyd ten uważany jest za główny czynnik regulujący neurogeny stan zapalny [10].

Za produkcję NGF odpowiedzialne są przede wszystkim komórki tuczne, limfocyty Th2 oraz keratynocyty i eozynofile. Główne źródło NGF w skórze stanowią keratynocyty warstwy podstawnej naskórka [10, 42], które nie tylko syntetyzują, ale również wykazują ekspresję receptorów dla NGF zarówno o niskim, jak i wysokim powinowactwie [42]. W skórze stwierdzono ekspresję przezbłonowych receptorów, będących białkami kinazy tyrozynowej (Trk) oraz p75NTR. Receptory z rodziny Trk występują na keratynocytach, fibroblastach, komórkach tucznych, limfocytach oraz skórnych zakończeniach nerwowych [23]. Na powierzchni limfocytów Th2, keratynocytów oraz komórek tucznych wykazano obecność receptora TrkA (NGF-R) o wysokim powinowactwie dla NGF [10]. NGF reguluje proliferację i różnicowanie keratynocytów [10, 23], pobudza mastocyty do uwalniania histaminy, moduluje funkcje fibroblastów oraz komórek układu immunologicznego obecnych w skórze: limfocytów, komórek dendrytycznych oraz makrofagów [10]. Badania *in vitro* wykazały, że NGF stymuluje proliferację limfocytów T [10], proliferację, różnicowanie, aktywację i degranulację komórek

tucznych [10]. NGF gromadzi się w miejscu toczącego się procesu zapalnego, gdzie wykazuje właściwości chemotaktyczne dla leukocytów oraz pobudza aktywność eozynofili [10]. Stymulacja produkcji NGF przez prozapalne cytokiny, takie jak TNF- α , IL-1, IL-6, INF- γ , przyczynia się do podtrzymywania stanu zapalnego [10].

Z kolei fakt, że limfocyty Th2 wykazują ekspresję receptora TrkA oraz produkują i uwalniają NGF, jak również fakt, że NGF reguluje funkcje takich komórek zaangażowanych w reakcje alergiczne, jak bazofile i eozynofile, świadczy o udziale NGF w patogenezie chorób alergicznych, m.in. AZS [10]. Zwiększenie poziomu NGF w surowicy chorych na AZS wynika ze zwiększonej liczby, aktywności i proliferacji komórek tucznych i limfocytów Th2, zdolnych do syntezy, magazynowania i uwalniania NGF [10].

Zwiększona produkcja i uwalnianie NGF przez keratynocyty w ciężkich postaciach AZS, przebiegających ze znaczną lichenifikacją, pogrubieniem warstwy naskórka oraz ze zwiększoną liczbą włókien nerwowych, obserwowanych histopatologicznie, jest przyczyną wzrostu stężenia tego neuropeptydu w surowicy w sposób korelujący z aktywnością procesu chorobowego [10]. Podobnie, w przypadku łuszczycy charakteryzującej się pogrubieniem warstwy rogowej naskórka, dochodzi do zwiększonej produkcji NGF przez keratynocyty zarówno w naciekach łuszczycowych, jak i w skórze niezmięnionej [10]. W badaniach immunohistochemicznych zaobserwowano, że grubość naskórka koreluje z poziomem ekspresji NGF w skórze zmienionej chorobowo zarówno w przypadku AZS, jak i łuszczycy [10].

Badając poziom NGF i SP w osoczu chorych na AZS, stwierdzono silną korelację pomiędzy tymi dwoma neuropeptydami, wynikającą z faktu, że NGF stymuluje syntezę i uwalnianie SP, podczas gdy SP poprzez cytokiny (IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ), stymuluje syntezę i uwalnianie NGF [10].

Uważa się, że za regulację produkcji i uwalniania neuropeptydów przez skórne zakończenia nerwowe odpowiedzialny jest właśnie NGF, produkowany głównie przez keratynocyty, podczas gdy synteza i uwalnianie NGF podlega regulacji przez neuropeptydy, uwalniane ze skórnych zakończeń nerwowych [42, 50]. Z badania z udziałem linii mysich i ludzkich keratynocytów wynika, że SP w sposób bezpośredni stymuluje ekspresję mRNA i sekrecję biologicznie aktywnego NGF zarówno w ludzkich, jak i mysich keratynocytach [51].

Rola NGF w patogenezie łuszczycy wynika ze zwiększonej proliferacji skórnych zakończeń nerwowych, obserwowanej w naciekach łuszczycowych oraz ze stwierdzanej badaniami immunohistochemicznymi zwiększonej ekspresji NGF w keratynocytach zarówno w skórze zmienionej chorobowo, jak i w zdrowej skórze w przebie-

gu łuszczycy. Ponadto w skórnych zakończeniach nerwowych stwierdza się zwiększoną ekspresję receptora dla NGF (p75 i TrkA). Wzrost produkcji NGF przez keratynocyty oraz wzrost ekspresji receptorów dla NGF na skórnych zakończeniach nerwowych prowadzi do wzrostu proliferacji włókien nerwowych i wzrostu produkcji neuropeptydów, takich jak SP, VIP i CGRP, które następnie biorą udział w rozwoju i regulacji przebiegu neurogenego stanu zapalnego wielu przewlekłych dermatozach [42, 51–53]. Ponadto NGF stymuluje produkcję chemokin, takich jak IL-8 i RANTES, odgrywających istotną rolę w patogenezie stanu zapalnego w wielu przewlekłych schorzeniach skóry, np. w łuszczycy.

Piśmiennictwo

1. Bonini S, Lambiase A, Lapucci G, et al.: Nerve growth factor and asthma. *Allergy* 2002; 57 (suppl 72): 13-5.
2. Bonini S, Lambiase A, Bonini S, et al.: Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic disease and asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (20): 10955-60.
3. Freund V, Frossard N: Nerve growth factor (NGF) in inflammation and asthma. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 328-42.
4. Frossard N, Freund V, Advenier C: Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004; 500 (1-3): 453-65.
5. Nassenstein C, Kerzel S, Braun A: Neurotrophins and neurotrophin receptors in allergic asthma. *Prog Brain Res* 2004; 146: 347-67.
6. 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.
7. Quarcio D, Schulte-Herbruggen O, Lommatzsch M, et al.: Nerve growth factor induces increased airway inflammation via a neuropeptide – dependent mechanism in transgenic animal model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (7): 1146-51.
8. Mosimann 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.
9. Zhang RX: Substance P in plasma of patients with allergic rhinitis and its clinical significance. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1993; 28 (2): 72-3,123.
10. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al.: Nerve growth factor and substance P are useful plasma marker of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 71-9.
11. Grzybowska-Chlebowczyk U, Wos H, Szymanska M, et al.: Basal concentration of Substance P (SP) and Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) in the blood serum of children with allergic dermatitis. *Med Wieku Rozwoj.* 2003; 7 (1): 43-8.
12. Umemoto N, Kakurai M, Okazaki H: Serum levels of vasoactive intestinal peptide are elevated in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2003; 31 (2): 161-4.
13. Tobin D, Nabarro G, Baart de la Faille H, et al.: Increased number of immunoreactive nerve fibres in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 613-22.
14. Fantini F, Pincelli C, Romualdi P: Substance P levels are decreased in lesional skin of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1992; 1 (3): 127-8.

15. Gianetti A, Fantini F, Cimitan A, et al.: Vasoactive intestinal polypeptide and substance P in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 90-2.
16. Pincelli C, Fantini F, Romualdi P, et al.: Skin levels of vasoactive intestinal polypeptide in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1991; 283 (4): 230-2.
17. Eedy DJ, Johnston CF, Show C, et al.: Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol* 1991; 96 (4): 434-8.
18. Pincelli C, Fantini F, Romualdi P, et al.: Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992; 98 (4): 421-7.
19. Jarviakallio A, Harvima IT, Naukkarinen A: Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch of Dermatol Res* 2003; 295 (1): 2-7.
20. Anand P, Springall DR, Blank MA, et al.: Neuropeptides in skin disease: increased VIP in eczema and psoriasis but not axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1991; 124 (6): 547-9.
21. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al.: The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201 (2): 167-80.
22. Eglezos A, Andrews PV, Boyd RL, et al.: Modulation of the immune response by tachykinins. *Immunol Cell Biol* 1991; 69: 285-94.
23. Slonimski A, Wortsman J: Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* 2000; 21 (5): 457-87.
24. Quinlan KL, Song IS, Bunnett N, et al.: Neuropeptide regulation of human dermal microvascular endothelial cell ICAM-1 expression and function. *Am J Physiol* 1998; 275: C1580-90.
25. Quinlan KL, Song IS, Naik MS, et al.: VCAM-1 expression on human dermal microvascular endothelial cells is directly and specifically up-regulated by substance P. *J Immunol* 1999; 162: 1656-61.
26. Lindsey KQ, Caughman SW, Olerud JE, et al.: Neural regulation of endothelial cell-mediated inflammation. *J Investing Dermatol Symp Proc* 2000; 5 (1): 74-8.
27. Fuller RW, Conradson TB, Dixon CM: Sensory neuropeptide effects in human skin. *Br J Pharmacol* 1987; 92 (4): 781-8.
28. Rossi R, Johansson O: Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur J Dermatol* 1998; 8 (5): 299-306.
29. Fuller RW, Conradson TB, Dixon CM: Sensory neuropeptide effects in human skin. *Br J Pharmacol* 1987; 92 (4): 781-8.
30. Delgado AV, McManus AT, Chambers JP: Production of tumor necrosis factor-alpha, interleukin 1-beta, interleukin 2 and interleukin 6 by rat leukocyte subpopulations after exposure to substance P. *Neuropeptides* 2003; 37 (6): 355-61.
31. Ho WZ, Kaufman D, Uvaydova M, et al.: Substance P augments interleukin-10 and tumor factor-alpha release by human cord blood monocytes and macrophages. *J Neuroimmunol* 1996; 71 (1-2): 73-80.
32. Song IS, Bunnett NW, Olerud JE: Substance P induction of murine keratinocyte PAM 212 interleukin 1 production is mediated by the neurokinin 2 receptor (NK-2R). *Exp Dermatol* 2000; 9 (1): 42-52.
33. Park YM, Kim CW: The effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interleukin-6 synthesis in cultured human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 1999; 22 (1): 17-23.
34. Ansel JC, Brown JR, Payan DG, et al.: Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol* 1993; 150 (10): 4478-85.
35. Gordon DJ, Ostlere LS, Holden CA: Neuropeptide modulation of Th1 and Th2 cytokines in peripheral blood mononuclear leukocytes in atopic dermatitis and non-atopic controls. *Br J Dermatol* 1997; 137 (6): 921-7.
36. Kang H, Byun DG, Kim JW: Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 (3): 227-32.
37. Kim KH, Park KC, Chung JH, et al.: The effect of substance P on peripheral blood mononuclear cells in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2003; 32 (2): 115-24.
38. Kawamura N, Tamura H, Obana S, et al.: Differential effects of neuropeptides on cytokine production by Mouse helper T cell subsets. *Neuroimmunomodulation* 1998; 5 (1-2): 9-15.
39. Kimata H, Yoshida A, Fujimoto M, et al.: Effect of vasoactive intestinal peptide, somatostatin and substance P on spontaneous IgE and IgG4 production in atopic patients. *J Immunol* 1993; 150 (10): 4630-40.
40. Voice KJ, Grininger C, Kong Y, et al.: Roles of vasoactive intestinal peptide (VIP) in the expression of different immune phenotypes by wild-type mice and T cell-targeted type II VIP receptor transgenic mice. *J Immunol* 2003; 170 (1): 308-14.
41. Gronenberg DA, Welker P, Fischer TC, et al.: Down-regulation of vasoactive intestinal polypeptide receptor expression in atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (5): 1099-105.
42. Pincelli C: Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis. *Eur J Dermatol* 2000; 10 (2): 85-90.
43. 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 (5): 743-9.
44. Kodali S, Ding W, Huang J, et al.: Vasoactive intestinal peptide modulates Langerhans cell immune functions. *J Immunol* 2004; 173 (10): 6082-8.
45. Hegerstrand A, Jonzon B, Dalsgaard CJ, et al.: Vasoactive intestinal polypeptide stimulates cell proliferation and adenylate cyclase activity of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 5993-6.
46. Ganea D, Delgado M: Neuropeptides as modulators of macrophage functions. Regulation of cytokine production and antigen presentation by VIP and PACAP. *Arch Immunol Ther Exp* 2001; 49 (2): 101-10.
47. Delgado M, Leceta J, Sun W, et al.: VIP and PACAP induce shift to a Th2 response by upregulating B7.2 expression. *Ann NY Acad Sci* 2000; 921: 68-78.
48. Lundeberg L, Mutt V, Nordlind K: Inhibitory effect of vasoactive intestinal peptide on the challenge phase of allergic contact dermatitis in humans. *Acta Derm Venereol* 1999; 79 (3): 178-82.
49. Bondesson L, Nordlind K, Mutt V, et al.: Vasoactive intestinal polypeptide inhibits the established allergic contact dermatitis in humans. *Ann NY Acad Sci* 1996; 805: 702-7.
50. 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.
51. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM: Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol* 1998; 78 (2): 84-6.
52. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK: Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis. *Prog Brain Res* 2004; 146: 433-7.
53. Raychaudhuri SP, Farber EM, Raychaudhuri SK: Role of nerve growth factor in RANTES expression by keratinocytes. *Acta Derm Venereol* 2000; 80 (4): 247-50.