

Neuroimmunmoduláció az emésztőrendszerben

Doktori értekezés

Dr. Pongor Éva Bernadett

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Fehér Erzsébet egyetemi tanár, az orvostudomány doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Gyires Klára egyetemi tanár, az MTA doktora

Dr. Fekete Éva egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szalay Ferenc egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Kiss András egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Székely György osztályvezető főorvos, az orvostudomány
kandidátusa

Budapest
2012

Tartalomjegyzék

| | oldal |
|--|-------|
| 1. Rövidítések jegyzéke | 4 |
| 2. Irodalmi háttér | 5 |
| 2. 1. Neuropeptidek..... | 5 |
| 2. 2. A neuropeptidekkel együttműködő immunsejtek és bioaktív anyagok | 11 |
| 2. 2. 1. A gyulladáshoz részben vevő sejtek..... | 11 |
| 2. 2. 2. Gyulladáshoz részben vevő bioaktív anyagok..... | 15 |
| 2. 3. A neuropeptid aktivitás szabályozása | 17 |
| 2. 4. Gastritis, hepatitis és cholecystitis | 19 |
| 2. 4. 1. Gastritis | 19 |
| 2. 4. 2. Hepatitis | 20 |
| 2. 4. 3. Cholecystitis..... | 22 |
| 3. Célkitűzések | 24 |
| 4. Anyagok | 26 |
| 4. 1. Állatból származó minták | 26 |
| 4. 2. Humán minták | 27 |
| 5. Módszerek | 29 |
| 5. 1. Immunhisztokémiai vizsgálat | 29 |
| 5. 2. Elektronmikroszkópos immuncitokémiai vizsgálat..... | 30 |
| 5. 3. Konfokális lézermikroszkópos immunfluoreszcens vizsgálat..... | 31 |
| 5. 4. Kvantitatív analízis | 32 |
| 6. Eredmények..... | 34 |
| 6. 1. Különböző neuropeptid/transzmitter tartalmú idegrostok lokalizációja /megoszlása kontroll/egészséges csoportokban..... | 34 |
| 6. 1. 1. Állatból származó minták | 34 |
| 6. 1. 2. Humán minták..... | 38 |
| 6. 2. Különböző neuropeptid/transzmitter tartalmú idegrostok elváltozásai patológiai körülmények között..... | 45 |
| 6. 2. 1. Állatból származó minták | 45 |
| 6. 2. 2. Humán minták..... | 45 |

| | |
|--|-----|
| 6. 3. Az immunkompetens sejtek mennyiségének változása és kapcsolata az immunreaktív idegrostokkal patológiás esetekben | 49 |
| 6. 3. 1. Állatból származó minták | 49 |
| 6. 3. 2. Humán minták..... | 53 |
| 6. 4. Új eredményeik..... | 63 |
| 7. Megbeszélés | 65 |
| 7. 1. 1. A gyomor beidegzése | 66 |
| 7. 1. 2. A neuropeptid tartalmú idegrostok változása humán gastritisben és kísértetesen előidézett gastritisben patkányban | 67 |
| 7. 1. 3. Immunkompetens sejtek gyomorban | 68 |
| 7. 2. 1. A máj beidegzése | 70 |
| 7. 2. 2. A neuropeptid tartalmú idegrostok változása autoimmun hepatitisben.. | 72 |
| 7. 2. 3. Immunkompetens sejtek autoimmun hepatitisben..... | 73 |
| 7. 3. 1. Az epehólyag beidegzése..... | 74 |
| 7. 3. 2. A neuropeptid tartalmú idegrostok változása cholecystitisben | 75 |
| 7. 3. 3. Immunkompetens sejtek cholecystitisben | 76 |
| 8. Következtetések..... | 79 |
| 9. Összefoglaló | 80 |
| 10. Irodalomjegyzék | 82 |
| 11. Az értekezés témakörében megjelent saját közlemények jegyzéke | 104 |
| 12. Köszönetnyilvánítás. | 105 |

1. Rövidítések jegyzéke

| | |
|----------------|--|
| ANA | antinukleáris antitest |
| anti-LKMA | máj-vese mitokondrium antigén ellenes antitest |
| anti-LP | máj-pancreas antigén ellenes antitest |
| anti-SLA | szolubilis máj antigén ellenes antitest |
| BDNF | brain-derived neurotrophic factor |
| cAMP | ciklikus adenzin-monofoszfát |
| CCK | cholecystokinin |
| CGRP | calcitonin gén-rokon peptid |
| CRLR | calcitonin receptor-like receptor |
| COX | ciklooxigenáz |
| DAB | diamino-benzidin |
| EGF | epidermális growth factor |
| EM | elektronmikroszkóp |
| FGF | fibroblast growth factor |
| GAL | galanin |
| GEP | gastro-entero-pancreaticus |
| IL | interleukin |
| INF | interferon |
| IR | immunreaktív |
| NA | noradrenalin |
| NF- κ B | nukleáris faktor-kappa B |
| NGF | nerve growth factor, idegi eredetű növekedési faktor |
| NK | natural killer |
| NK1-3 | neurokinin 1-3 |
| NO | nitrogén-monoxid |
| NOS | nitrogén-monoxid szintáz |
| | iNOS indukálható nitrogén-monoxid szintáz |
| | nNOS neurális nitrogén-monoxid szintáz |
| NPY | neuropeptid Y |
| NSAID | non-szteroid gyulladáscsökkentők |
| NT | neurotrofin |
| PARP | poli-ADP ribóz polimeráz |
| PBS | fiziológias só-tartalmazó foszfát puffer |
| PDGF | platelet-derived growth factor |
| RAMP1 | receptor activity modifying protein 1 |
| SMA | simaizom ellenes antitest |
| SOM | szomatosztatin |
| SP | P anyag |
| SSTR1-5 | somatostatin receptor type 1-5 |
| TGF | transforming growth factor |
| Th | thoracalis |
| TNF | tumor nekrosis faktor |
| Trk | tirozin kináz |
| VIP | vazoaktív intesztinális polipeptid |
| VIPR1-2 | vazoaktív intesztinális polipeptid receptor 1-2 |

2. Irodalmi háttér

A neuroimmunmoduláció az idegrendszer és az immunrendszer közötti kétirányú kommunikációval, a két rendszer egymásra hatásával és a szervezetszintű neuroimmun szabályozással foglalkozik.

Az egységes neuroimmun szabályozás tényére utal, hogy neuroendokrin- és immunmediátorok mindkét rendszerben termelődnek és egymásra serkentő, illetve gátló hatást fejtenek ki. Az immun- és idegrendszer közötti kommunikációban a neurotranszmitterek a gyors, lökészerű információt szolgáltatják, míg a neuropeptidek - a filogenetikusan ősbibb - elnyúlóbb, és a neurotranszmitterek hatását moduláló befolyást fejtenek ki.

Az idegrendszer a perifériás gyulladás patofiziológiájában döntő szerepet játszik és számos gyulladásos megbetegedésben is részt vesz. Az idegrendszer nemcsak a gyulladás indukálásában és fenntartásában játszik szerepet, hanem annak csökkentésében és eliminálásában is. A neuropeptideknek különösen fontos szerepe van ezekben a folyamatokban.

A gyulladás a szervezet válaszreakciója bármely külső vagy belső ok által kiváltott szövethárosodásra. Feladata a károsító hatás megszüntetése és az eredeti állapot, illetve működés visszaállítása. Ha egy gyulladás hosszabb ideig tart, akkor akut fázisból a krónikusba léphet.

A krónikus gyulladás olyan események láncreakciójának sorozata, melyet többféle sejt összehangolt működése hoz létre. A gyulladás során aktiválódott sejtekből folyamatosan felszabaduló anyagok regulálják a jelenséget. A folyamat kontrollálhatósága a lokális gyulladást okozó és a gyulladásellenes faktorok közötti egyensúlytól függ, melyben számos mediátor közvetlenül vagy közvetett módon vesz részt.

2. 1. Neuropeptidek

Az emlős szervezetben a neuropeptidek neurotranszmitterként és hormonként is funkcionálnak, biológiai hatásukat a célsejt extracelluláris membránján található receptorain keresztül fejtik ki. A neuropeptid-receptorok körülbelül 80%-a G-fehérjéhez

kötött jelátvitelen keresztül fejt ki hatását. Számos irodalmi adat áll rendelkezésre a neuropeptidok jelentőségéről (Hökfelt és mtsai 2000, Lundy és Linden 2004, Schäffer és mtsai 1998). Hosszú filogenetikai történelmük alatt a neuropeptidok biológiailag aktív része nem változott, ami fontos evolúciós szerepükről tanúskodik (Holmgren és Jensen 2001). A neuropeptidok a perikarionban termelődnek, axontranszport útján továbbítódnak a célsejtek felé, és az idegrost varikozitásaiban, valamint az idegvégződésekben raktározódnak. Az idegsejtek egy vagy több neuropeptidet termelhetnek, amelyek legalább egy kis molekulású klasszikus neurotranszmitterrel kolokalizálódnak, így felszabadulásuk után azok hatását modulálhatják. Megtalálhatók a központi idegrendszer neuronjaiban, vegetatív pre- és posztganglionáris idegelemeiben és a szenzoros neuronokban is (Felten és mtsai 1987, Holzer 1988).

Emlősökben előforduló néhány neuropeptid és neuropeptid család

(Hökfelt és mtsai szerint 2000)

Hypothalamikus hormonok

Oxitocin

Vazopresszin (ADH)

Hypothalamikus serkentő és gátló hormonok

Kortikotropin felszabadító hormon (CRH)

Gonadotropin felszabadító hormon (GnRH)

Növekedési hormont felszabadító hormon (GHRH)

Tireotropin felszabadító hormon (TRH)

Szomatosztatin (SOM)

Dopamin

Tachykinin

Neurokinin alfa (K anyag)

Neurokinin béta

Neuropeptid K

P anyag (SP)

Opioid peptidek

Béta endorfin

Dinorfin

Met- és Leu-enkefalin

NPY család

Neuropeptid Y (NPY)

Pancreas polipeptid (PP)

Peptid tirozin-tirozin (PYY)

VIP-glukagon család

Glikogénszerű peptid-1 (GLP-1)

Peptid hisztidin izoleucin (PHI)

Agyalapi mirigy adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP)

Vazoaktív intesztinális polipeptid (VIP)

Egyéb peptidek

| | |
|---|---|
| Agyi nátriuretikus peptid (BNP) | Melanokortin |
| Calcitonin gén-rokon peptid (CGRP) | Neuropeptid FF |
| Kolecisztokinin (CCK) | Neurotenzin |
| Endomorfín | Nociceptin |
| Galanin (GAL) | Nocisztatin |
| Kokain és amfetamin regulált transzkript (CART) | Parathyroid hormonhoz tartozó fehérje Prolaktin felszabadító peptid (PrRP) |

Nagy mennyiségű neuropeptid tartalmú idegrostot tartalmaznak az immunrendszer szövetei is. Az eddigi irodalmi adatok alapján legalább 27 különböző neuroendokrin mediátor termelődik centrális és perifériás limfoid szövetben, köztük számos neuropeptid jelenlétét mutatták ki a Peyer plakkokban (Fehér és mtsai 1992), nyirokcsomókban, tímuszban és a lépben (Abad és mtsai 2003, Gaytan és mtsai 1994). Peptid tartalmú idegrostok legtöbbször immunsejtek közelében találhatóak. Az immunsejtek egy része maga is termel neuropeptideket és expresszálják azok receptorait, ami a neuropeptidek fontos immunmodulátor szerepére utal. A neuropeptidek nemcsak a zsigeri simaizomsejtek és a mirigyek működésére hatnak, hanem részt vesznek az interneuronális kapcsolatokban is, valamint az immunrendszerben található számos más sejt funkcióját, különböző bioaktív mediátorok felszabadulását és hatását is szabályozzák. A klasszikus neurotranszmitterekkel ellentétben nem kerülnek vissza azokba az idegrostokba ahonnan felszabadultak (nincs „reuptake”), ezért lassabban metabolizálódnak a bontó enzimek segítségével (neurális endopeptidáz, aminopeptidáz, karboxipeptidáz), aminek következtében biológiai hatásuk is elhúzódik.

Calcitonin gén-rokon peptid (CGRP)

A CGRP 37 aminosavból álló peptid, mely a központi és a perifériás idegrendszerben is megtalálható. A primer szenzoros neuronok 50%-ában is megtalálható, főleg a kis érző neuronokban. A motoros végkészülékekben is mutattak ki CGRP immunreaktivitást (IR) (Mora és mtsai 1989) és bebizonyosodott, hogy a motoneuronok is termelik és raktározzák (Arvidsson és mtsai 1993). A CGRP a

leghatásosabb vazodilatátor peptid, ezért fontos szerepet játszik a kardiovaszkuláris homeosztázisban. CGRP legtöbbször a SP IR idegrostokkal kolokalizációban fordul elő (Brain és mtsai 1985). SP szabályozza a CGRP aktivitását. Neurogén gyulladásban a CGRP a SP hatását tovább erősíti. A CGRP szerepet játszik a fájdalom érzékelésében és fokozza a SP okozta hiperalgéziát. CGRP-nek immunszuppresszív hatása is van. CGRP G-fehérjéhez kapcsolt calcitonin receptor-like receptor (CRLR) és receptor activity modifying protein 1 (RAMP1) receptor komplex segítségével cAMP aktivitáson keresztül hat a célsejtekre (ter Haar és mtsai 2010). Gyulladásban a makrofágok CGRP receptorait aktiválja, ezáltal kontrollálja az akut gyulladás kiterjedését úgy, hogy csökkenti a proinflammatorikus citokinek termelődését (Gomes és mtsai 2005, Taylor és mtsai 1998, Wang és mtsai 1992).

Neuropeptid Y (NPY)

A NPY 36 aminosavból álló peptid. A szimpatikus idegelemek kis szemcsés vezikulumaiban a noradrenalin (NA) kolokalizálva figyelhető meg (Ekblad és mtsai 1984, Fried és mtsai 1985). Az emlősökben 5 féle G-fehérjéhez kötött NPY receptor ismert: Y1-Y5 (Ansel és mtsai 1996). A központi idegrendszerben szerepet játszik a cirkadián ritmus szabályozásában, étvágy kontrollban, testsúly homeosztázisban, reprodukív folyamatokban, valamint részt vesz az anxiolitikus hatásban, szedációban, az endogén antikonvulzív aktivitásban, tanulásban, memóriában, az analgéziában és a hiperalgéziában (Kalra és mtsai 1999, Kask és mtsai 2002, Pedrazzini és mtsai 2003). A gyomor-bélsatornában lévő intramurális idegelemek egy része szintén tartalmaz NPY-t (Fehér és Burnstock 1986A, 1986B), melynek szerepe a perisztaltika, a mirigyek működés és vérátfolyás szabályozása (Fehér és Burnstock 1986B). Hosszú ideig tartó vazokonstriktor hatású. A NPY két módon tudja szabályozni az immunológiai folyamatokat: hathat az immunsejtekre direkt módon, illetve adrenerg receptoron specifikus kölcsönhatásokon keresztül. Kotranszmitterként működve más neurotranszmitterek immunmodulátor hatását képes szabályozni (Bedoui és mtsai 2003). A NPY potenciális érzékelő tulajdonsággal rendelkezik; *in vitro* érelágazást és endotelsejt proliferációt indít, így fontos szerepet játszhat a szövet fejlődésében és a sebgyógyulásban (Zukowska-Grojec és mtsai 1998).

P anyag (SP)

A SP neurotranszmitterként és neuromodulátorként működő 11 aminosavból álló, szerkezetileg tachykinin családhoz tartozó neuropeptid (Datar és mtsai 2004, Harrison és Geppetti 2011). Az agy- és gerincvelői idegek érző sejtjeiben termelődik, a periférián azok speciális idegvégződéseiből szabadul fel (Barber és mtsai 1979, Hökfelt és mtsai 1975, 1980, 2000). A periférián a SP pozitív idegrostok szinaptikus kapcsolatot alkotnak a perikarionnal és a dendritekkel a vegetatív szimpatikus és paraszimpatikus ganglionokban (Léránth és Fehér 1983, Ribeiro-Da-Silva és Hökfelt 2000). 3 receptortípust különböztetünk meg: neurokinin 1-3 (NK1-3) és ezek ingerlése foszfatidilinozitolon keresztül Ca^{2+} felszabadulásához vezet (Gentry 1991). A NK-1 receptor megtalálható a neuronokon, fibroblasztokon, simaizom sejteken, intesztinális endotélsejteken, és számos cirkuláló immunsejten (T helper, T killer), valamint gyulladás aktiválta immunsejteken (Ansel és mtsai 1996, Bowden és mtsai 1996, Krause és mtsai 1992, Pascual és Bost 1990). A SP-t makrofágok (Pascual és Bost 1990) és eozinofil sejtek (Weinstock és mtsai 1988) is termelhetik. Neurogén gyulladásban a SP a többi tachykininhez hasonlóan az erek simaizomzatára hatva vazodilatációt okoz, valamint az erek endotél sejtjeiben a nitrogén-monoxid (NO) termelését fokozza (Bolton és Clapp 1986, Fehér és Burnstock 1996B, Hökfelt és mtsai 1975). SP fontos szerepet játszik a fájdalomérzet közvetítésében (Zubrzycka és Janecka 2000). Gyulladásban az immunsejtekre is serkentőleg hat, mivel számos proinflammatorikus mediátor termelődését stimulálja (Ansel és mtsai 1993, Dickerson és mtsai 1998, Gordon és mtsai 1997, Lee és mtsai 1994).

Szomatosztatin (SOM)

A SOM 14 aminosavból álló peptid hormon, mely szenzoros és paraszimpatikus idegsejtekben, valamint a gyomor-bélcsatorna endokrin sejtjeiben termelődik. Főleg gátló funkciója van, csökkenti az endokrin sejtek szekrécióját, így hat a növekedési hormon, a pajzsmirigy stimuláló hormon, az inzulin és a bélrendszer hormonjainak elválasztására, valamint a gyomor-bélcsatorna működésére (Fehér és mtsai 1992, 1989, Schäffer és mtsai 1998). 5 szomatosztatin receptor ismert (somatostatatin receptor type 1-

5: SSTR1-SSTR5), mely mindegyike G-fehérjéhez kapcsolt hét transzmembrán karral rendelkező receptor (Hoyer és mtsai 1995). A SOM befolyásolja a sejtproliferációt (Florio és Schettini 2002). Specifikusan kötődik a monocitákhoz és limfocitákhoz, így szabályozza a citokinek és immunglobulinok termelődését.

Az utóbbi időben a SOM és analógjának farmakológiai jelentősége megnövekedett. Használják acromegália, neuroendokrin tumorok kezelésére, gastrooesophagealis vérzés gátlásában, és sikeres terápiás szernek bizonyult számos daganat kezelésében (Göttsche és Hróbjartsson 2008, Nawar és mtsai 2008).

Vazoaktív intesztinális polipeptid (VIP)

A VIP a glukagon/secretin családhoz tartozó 28 aminosavból álló peptid. A VIP egy olyan neuropeptid hormon, ami neurotranszmitterként és neuromodulátorként is funkcionál (Said 1991). Részt vesz számos biológiai működésben, többek közt a vazodilatációban, simaizom relaxációban, az emésztőnedvek szekréciónak szabályozásában (Dickson és Finlayson 2009), valamint fontos modulátora az immunrendszer homeosztázisának (Gomariz és mtsai 2001). VIP az idegvégződésekből és az immunsejtekből szabadulhat fel. Gyakran kolokalizál kolin acetiltransferázzal és a paraszimpatikus idegrostok fontos markerének tekinthető, azonban kimutatható szenzoros idegrostokban is. A citokinek közé is sorolható, mivel a hízósejtek és neutrofil granulocyták (Cutz és mtsai 1978, O'Dorisio és mtsai 1980) is termelhetik a különböző immunjelek válaszául. Gyakorlatilag potenciális gyulladás ellenes faktornak tekinthető, szabályozza mind a gyulladást okozó, mind a gyulladásellenes faktorok termelődését. (Delgado és Ganea 2001A, 2001B, Ganea és Delgado 2002). Az elmúlt évtizedben farmakológiai jelentősége is megnövekedett, és terápiás szernek bizonyult számos megbetegedésben, különösen gyulladással és autoimmun betegségekben, így például az endotoxin indukálta szeptikus sokkban, rheumatoid arthritisben, sclerosis multiplexben, Crohn-betegségben, autoimmun diabetesben és a gyulladás indukálta neurodegeneratív kórképekben (Gomariz és mtsai 2001, Gonzalez-Rey és mtsai 2007, Hill 2007). A VIP G-fehérjéhez kapcsolt receptorokon (vasoactive intestinal polypeptide receptor 1-2: VIPR1, VIPR2) cAMP aktivitáson keresztül fejti ki hatását a

hízósejtekre, makrofágokra (Rola-Pleszcynski és mtsai 1985), B és T sejtekre (Goetzl és mtsai 1998).

Endogén opioidok

Az endogén opioidok is neuropeptidek, melyeket az idegsejtek és az immunkompetens sejtek (monociták, makrofágok, T és B limfociták) egyaránt termelnek (Prystowsky és Angeletti 1987, Stein és mtsai 1990, Zurawski és mtsai 1986). A szenzoros neuronok opiát receptoraihoz kötődve csökkentik a neuropeptidek (SP, CGRP) elválasztását, így szerepet játszhatnak a fájdalom csökkentésében (Przewlocki és mtsai 1992, Stein és mtsai 1990).

2. 2. A neuropeptidekkel együttműködő immunsejtek és bioaktív anyagok

2. 2. 1. A gyulladáshoz részben vevő sejtek

Kétirányú információcsere van az idegrendszer és az immunrendszer sejtjei között (Downing és Miyan 2000, Elenkov és mtsai 2000, Straub és mtsai 1998). Az immunrendszer sejtjei és az idegelemek közötti kommunikáció több pályán és szerveződési alakzatban jöhet létre. Különös jelentősége van a közeli idegi kontaktusnak, mert így jön létre az idegrendszer és az immunrendszer közvetlen érintkezése (Lázár 1991). Az immuntörténés alatt a receptorsűrűség változik a sejtek felületén, mely a külső jelzések összegződésének, és a sejt következményes belső történéseinek, aktiváltságának eredőjeként állítja be a sejt érzékenységét, és közvetve meghatározza annak későbbi viselkedését is.

A neuropeptidek részt vesznek számos folyamatban, megváltoztatják az immunglobulin termelést, limfocita mitogenezist, nem specifikus citotoxicitást, hízósejt szekréciót, kemotaxist, fagocitózist, neutrofil lizoszóma felszabadulást, limfocita migrációt (Stanisz 1986, Shanahan 1985). Az immunsejtek is expresszálják a neuropeptidek receptorait, és bizonyos stimulusokra neuropeptideket is termelnek (Levite 2008). Az általuk termelt citokinek más sejtek aktivációjához, proliferációjához, differenciációjához vezetnek (Levite 1998).

Hízósejtek

Magasan specializálódott szekretoros sejtek, amelyek minden szövetben megtalálhatók az erek, idegek mentén, valamint a külső és belső környezet közötti határoló területeken (bőr, orr, száj, tüdő és az emésztőrendszer nyálkahártyával borított felszíne). Két fő típusuk van: a kötőszöveti és nyálkahártya hízósejt. A hízósejtek olyan immunsejtek, amelyek számos immunfolyamatban aktiválódnak, részt vesznek a különböző gyulladásos megbetegedésekben. A patogének elleni védekezéstől kezdve a szöveti sérülés és gyógyulás, allergia, anafilaxia, autoimmun folyamatokon keresztül a reprodukív betegségekig számos szerepük van (Menzies és mtsai 2010, Theoharides és Cochrane 2004). Különböző mediátorokat szintetizálnak és szekretálnak, amelyek aktiválják és modulálják a közeli sejtek funkcióját, és komplex fiziológiai elváltozásokat indítanak el. A hízósejtek citoplazmájában heparin, hisztamin, szerotonin és proteázokat tartalmazó granulumok vannak. Részt vesznek a gyulladás folyamataiban azáltal, hogy prosztaglandinokat, leukotriéneket és citokineket (tumor nekrosis faktor-alfa [TNF- α], interleukin-1 [IL-1], IL-3, IL-4, IL-6) választanak el (Burd és mtsai 1989, Coleman 2002, Plaut és mtsai 1989, Toyoda és mtsai 2002). Fontos szerepük van a fibrin depozícióban és a fehérvérsejtek migrációjában (Wershil és mtsai 1987). A hízósejt szelektíven választja el a mediátorokat (Kops és mtsai 1990, Van Loveren és mtsai 1984). Kimutatták, hogy IL-1 stimulálja a hízósejtekben IL-6 elválasztását a sejt degranulációja nélkül is (Kandere-Grzybowska és mtsai 2003). A hízósejtek nagy molekulású neurotrofinokat is termelnek (Skaper és mtsai 2001). Ismeretes, hogy a SP, SOM és VIP hat a hízósejtek szekréciójára (Shanahan és Anton 1988).

Limfociták

Az immunrendszerben a leukociták fontos effektor funkciókat látnak el. Ezek a sejtek is a sérülés helyén a gyulladás lezajlása után jelennek meg (Fishel és mtsai 1987). A neuropeptidek specifikusan kötődnek a limfocitákhoz és képesek modulálni azok funkcióját. Számos kémiai mediátort szabadítanak fel (Barbul 1990, Lai és mtsai 2002). A SP potenciálisan stimulálja a limfociták proliferációját valamint azok gyulladást

okozó citokin- (IL-1, IL-6 és TNF) és immunglobulin (Ig)-szintézisét (Ansel és mtsai 1993, Dickerson és mtsai 1998, Gordon és mtsai 1997, Lee és mtsai 1994). A SP gátolja a natural killer (természetes ölő, NK) sejtek citotoxicitását neurokinin-1 (NK-1) receptoron keresztül (Monaco-Shawver és mtsai 2011). Emberi limfocitákban kimutatták a SP mRNS expresszióját (Lai, Douglas és Ho 1999, Lai és mtsai 2002). Humán vizsgálatokban *in vitro* és *in vivo* a morfin növeli a SP termelődését, és a SP receptor (NK-1) expresszióját indukálja a limfocitákban (Li és mtsai 2000). A CGRP viszont csökkenti az IL-2 termelődését és a T sejtek proliferációját (Wang és mtsai 1992). A VIP részt vesz a limfocita vándorlás szabályozásában (Kimata és Yoshida 1996), B sejtekben növeli az IgM, és csökkenti az IgA termelést (Stanisz és mtsai 1986). A VIP gyulladásgátló hatású, mivel gátolja a gyulladást fokozó (TNF- α), és stimulálja a gyulladáscsökkentő citokin (IL-10) termelődését (Ganea és Delgado 2001, 2002, Juarranz és mtsai 2004, Misaka és mtsai 2010). A VIP a CD4 T sejtekre hatva gátolja mind az IL-1 termelődését és a T sejt proliferációt, módosítja a migrációt, és növeli a cAMP termelést, valamint csökkenti a CD4 és a CD8 T sejtek citotoxicitását (Ottaway és Greenberg 1984, Ottaway 1984, Aloe és mtsai 1977, Ganea és Delgado 2002). SOM és a NPY befolyásolja az NK sejtek citotoxikus aktivitását (Peluso és Mansi 2001, Bedoui és Kuhlmann 2001, Bedoui és mtsai 2003). Nagy dózisu intravénásan beadott NPY a fehérvérsejtek és CD4 T sejtek növekedett mobilizációját, alacsony dózisu NPY az NK sejtek és B-limfociták számának csökkenését okozta (Bedoui és Kuhlmann 2001). NPY növeli az IL-4, viszont csökkenti az interferon-gamma (INF- γ) termelését patkánylép limfocitáiban (Kawamura és mtsai 1998). Patkány limfocitái CGRP-t is termelnek (Xing és mtsai 2002). Különböző módszerekkel mutatták ki a VIP termelődését T és B limfocitákban (Leceta és mtsai 1996). Az idegi eredetű növekedési faktor (NGF) által aktiválódott T limfociták *in vitro* fokozottan termelnek NPY-t (Bracci-Laudiero és mtsai 1996), ez is bizonyítja, hogy NPY expressziója az immunrendszerben modulálható.

Monociták és makrofágok

A makrofágok részt vesznek az antitesttermelésben, sejt-mediálta immunválaszban, antigén prezentációban és különböző immunreguláló molekulák

termelésében. A szöveti sérülés helyén 48-96 órán belül jelennek meg (Barbul 1990). Makrofágok részt vesznek a természetes és adaptív immunitásban, fő feladatuk a fagocitózis, ezen kívül még növekedési faktorokat és citokineket (TNF- α , IL-12, IL-1, IL-6) választanak el (Knighton és Fiegel 1991), és reaktív oxigént, valamint nitrogén-monoxidot termelve részt vesznek gyulladásos folyamatokban. SP fokozza a granulociták szuperoxid anion képzését (Felten és mtsai 1987) és indukálja számos proinflammatorikus citokin (IL-1, IL-6, TNF- α) termelődését a monocitákban (Ansel és mtsai 1993, Dickerson és mtsai 1998, Gordon és mtsai 1997, Lai és mtsai 2002, Lee és mtsai 1994, Lotz és mtsai 1988). A VIP gátolja a proinflammatorikus anyagok termelődését és stimulálja a gyulladás-ellenes citokineket az aktivált makrofágokban, gátolja a TNF- α , IL-6, IL-12 és NO termelődését illetve indukálja az IL-10 termelődését a peritoneális makrofágokban (Ganea és Delgado 2001, Leceta és mtsai 2000). A SOM és a CGRP direkt úton gátolja a TNF, IL-1, IL-6 termelődést a lipopoliszacharid-aktivált monocitákban (Gomes és mtsai 2005, Peluso és mtsai 1996) és gátolja a hidrogén-peroxid (H₂O₂) termelődését a makrofágokban (Niedermuhlbichler és Wiedermann 1992, Nong és mtsai 1989). NPY támogatja a noradrenalin hatását attól függően, hogy melyik adrenalin receptor aktív. Így a β 2 receptor aktiválás esetén növeli, viszont α 2 receptor működése gátolja az IL-6 elválasztását lép makrofágjaiban (Straub és mtsai 2000). Gyulladásos folyamatokban egyes makrofágok képesek szintetizálni és szekretálni számos neuropeptidet; például SP-t, SOM-t, NPY-t valamint VIP-et (Ericsson és mtsai 1987, Lai és mtsai 2002, Metwali és mtsai 2002, Schwarz és mtsai 1994). Számos gyulladásos mediátor indukálja a SOM képződését makrofágokban, míg a SP gátolja ezt a folyamatot (Blum és mtsai 1998).

Polimorfonuklearis sejtek

A fertőzés vagy gyulladás helyén a védekező rendszer első vonalát képviselő sejtek. A sérülés helyén ezek a sejtek jelennek meg legelőször (24-48 óra), amelyek fő funkciója a fagocitózis (Cioffi és mtsai 1993). Az endotélhez való adhézióját tachykininek indítják el (Carolan és Casale 1993, Roch-Arveiller és mtsai 1986, Zimmerman és mtsai 1992).

A polimorfonukleáris sejtek gyorsan eltűnnek a szövetekből, mivel élettartamuk a periférián rövidebb, mint egy nap, így részletesebb ismertetésüktől most eltekintünk.

2. 2. 2. Gyulladásos folyamatokban részt vevő bioaktív anyagok

A gyulladásban számos bioaktív anyag közvetlenül vagy közvetett úton befolyásolja a neuropeptidek hatását és működését.

Szabad gyökök

A szabad gyökök nagy reakcióképességű, rövid életű molekulák. Kóros folyamatokban felszaporodhatnak és képesek a szervezet bármely anyagában kárt okozni. Reaktív oxigén gyökök (szuperoxid anion, hidrogén-peroxid, nitrogén-monoxid) normál körülmények között is termelődnek a sejtekben, ahol a sejt fontos hírvivőjeként működnek. Nélkülözhetetlen szerepet játszanak számos gén expressziójának szabályozásában, amelyek az immunmediátorok valamint a sejthalál fehérjeit kódolják (Palmer és Paulson 1997). Sok betegség patofiziológiájában játszanak szerepet, mivel a különböző kóros folyamatokban (pl. gyulladásban) a szöveteket infiltráló immunsejtekből nagy mennyiségű szabad gyök szabadulhat fel (Coleman 2002, Fehér és mtsai 1987). A Fenton reakció (Cohen és Heikkila 1974) alapján a szuperoxid anion ($O_2^{\cdot-}$) további reaktív oxigén termékeket (hidrogén-peroxid [H_2O_2] és hidroxil gyököt [$\cdot OH$]) eredményez, ezáltal nagy mennyiségű szabadgyök képződik, így oxidatív stressz alakul ki.

A szabad gyökök egyik kritikus támadáspontja oxidatív stressz esetén a sejtmag transzkripció faktor –a nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B), amely számos sejt típusban kontrollálja a gyulladásos folyamatban termelődő bioaktív anyagok képződését.

A NF- κ B által szabályozott gének termékei a következők: gyulladásos faktorok, mint például proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 stb.), kemokinek, adhéziós molekulák, kolóniastimuláló faktorok és gyulladásos enzimek (indukálható nitrogén-monoxid szintáz [iNOS], ciklooxygenáz-2 [COX-2], lipooxygenáz) (Bauerle és Henkel 1994, Brasier 2006). Ennek a faktornak a nem megfelelő szabályozása, ill.

abnormális aktivációja a gyulladásos anyagok túltermeléséhez vezethet, gyulladásos és autoimmun folyamatok indulhatnak el.

A képződött nagy mennyiségű szabad gyök és az oxidánsok által létrehozott DNS-törések hatására a sejtmagban lévő poli-ADP ribóz polimeráz (PARP) enzim aktiválódik, ami a mitokondrium működési zavarához, végül a sejt halálához vezet. Mivel a szabad gyökök hatással vannak különböző immunfaktorok termelésére és hatására is, így befolyásolhatják a neuropeptidek működését is.

A szabad gyökök közül a NO a leginkább vizsgált molekula, mely számtalan folyamatban vesz részt, és befolyásolja a neuronok differenciálódását, növekedését, regenerációját. A NO számos neuronban megtalálható a központi és a perifériás idegrendszerben. A gyomor-bélcsatornában általában a sphincter régiókban található nagy mennyiségű NO tartalmú idegsejt (Altdorfer és mtsai 1996). Fontos szerepe van a gyulladásos reakciók kialakulásában és citotoxikus folyamatokban is.

Citokinekről általában

A citokinek a jelzőmolekulák olyan csoportja, amely a sejt-kommunikációban játszik alapvető szerepet. Az immunválasz szabályozásában és az információ közvetítésben van fontos szerepük. A citokinek intercelluláris regulátor fehérjék, melyeket gyulladás folyamán a különböző aktivált sejtek termelnek. Fő jellemzőjük, hogy a célsejtekben fehérjeszintézist idéznek elő, kiválthatják vagy gátolhatják egymás keletkezését, transzmodulálják egymás sejtfelszíni receptorait. Kétirányú kapcsolat van a citokinek és a neuropeptidek között. A neuropeptidek fontos szerepet játszanak a citokinek termelésében és hatásában, ugyanakkor immunsejtek által termelt citokinek és más anyagok képesek modulálni a neuronok működését, differenciációját, túlélőképességét. Például citokinek szabályozzák a szenzoros neuronokban SP termelését (Kessler és mtsai 1993), serkentik a VIP elválasztását (Gomariz és mtsai 2001). CGRP támogatja az IL-1 indukálta neutrofilejtek akkumulációját (Buckley és mtsai 1991). Különböző szövetek sejtjei is képesek termelni citokineket.

TNF- α az egyik gyulladást fokozó citokin, melynek fő feladata az immunsejtek működésének a szabályozása. A TNF- α olyan endogén pirogén, amely képes lázat, apoptotikus sejthalált, gyulladást, szepszist, kachexiát indukálni, gátolni a

tumorgenezist és a vírus replikációt. A TNF- α termelés egyik legkifejezettebb stimulusát az endotoxint vagy lipopoliszacharidot termelő Gram-negatív baktériumok jelentik (Locksley és mtsai 2001).

2. 3. A neuropeptid aktivitás szabályozása

A neuropeptidek hatását kémiai mediátorok szabályozzák. Néhány, a természetben található olyan anyagot sorolunk fel, amelyek leginkább befolyásolják gyulladásban és szöveti sérülésben a neuropeptidek elválasztását (Schäffer és mtsai táblázata 1998).

| Anyagok | Eredete | Afferens idegrost peptid üritésére való hatás |
|-----------------|---|---|
| Kalium | sérült sejtek | serkentés |
| Szerotonin | vérlemezkék | serkentés |
| Bradikinin | vérplasma kininogén | serkentés |
| Hisztamin | hízósejtek | serkentés |
| NGF | keratinociták, fibroblasztok, immunsejtek | serkentés |
| Prostaglandinok | sérült sejtek | szenzitizálás |
| opioidok | gyulladásos sejtek | gátlás |

Kininek

A kininek a vérben és biológiai folyadékokban képződő kis peptidek, amelyek részt vesznek az erek permeabilitás növekedésében, a vazodilatációban, valamint a szöveti sejtek mozgásában és a véráramlás szabályozásában (Nielsen és Rask-Madsen 1996). Anafilaxiás reakció során felszabadult kininek serkentik a szenzoros idegekből a tachykininek felszabadulását (Geppetti és mtsai 1995).

Neurotrofikus anyagok

A növekedési faktorok külön helyet foglalnak el a neuroendokrin-immun kommunikációs kapcsolatban. A legismertebbek a következők: NGF, epidermális

growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF), insulin like growth factor (IGF) I és II, fibroblast growth factor (FGF).

Az NGF neurotrop citokin, a legjobban vizsgált faktor; jelentős szerepet játszik – a központi és perifériás idegrendszeri hatások mellett – a gyulladáshoz és az immunfolyamatokban (Thoenen és mtsai 1987, Fiore és mtsai 2009).

A NGF a neurotrofinok közé sorolható, ahol még 3 faktor is szerepel, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrofin-3 (NT-3) és neurotrofin-4 (NT-4) (Barde 1990, Levi-Montalcini 1987). Hatásukat a sejtmembránon lévő receptoraihoz (tirozin kináz A, B, C [TrkA, TrkB, TrkC] és TNF- α családjához tartozó receptorok) való kötődés révén fejtik ki (Barbacid 1993, Meakin és Shooter 1992). Magas (TrkA) ill. alacsony (p75) affinitású receptor aktivációja a szignáltranszdukciós folyamatok során az apoptózis gátlását vagy indukcióját eredményezheti.

Ezek a faktorok a perifériás szövetekben termelődnek, és az axon terminálison található receptorral komplexet képezve retrográd úton transzportálódnak a neuronok testébe és ott szabályozzák azok működését. A perifériás idegrendszerben a NGF egyik fontos funkciója, hogy sérült neuronoknál az axon regenerációját képes indukálni (Madduri és mtsai 2009), valamint növeli a neuropeptidek, mint például a CGRP és a SP szintézisét és elválasztását (Lindsay és Harmar 1989, Snider és Johnson 1989). Szerepet játszik gyulladáshoz és perifériás fájdalomhoz (Anand 1995, Bennett és mtsai 1998), Alzheimer kórban (Scott és Crutcher 1994, Tuszyński és Blesch 2004), perifériás neuropathiákban, valamint öregedéssel kapcsolatos neurodegeneratív betegségekben (Holtzman és mtsai 1993). Kimutatták, hogy az immunsejtek, így a hízósejtek (Leon és mtsai 1994, Nilsson és mtsai 1997, Tal és Liberman 1997, Xiang és Nilsson 2000), a limfociták (Ehrhard és mtsai 1993, Santambrogio és mtsai 1994, Torcia és mtsai 1996), a makrofágok (Shibayama és Koizumi 1996) és az eozinofil sejtek (Hamada és mtsai 1996, Noga és mtsai 2003) is termelnek, raktároznak és elválasztanak NGF-t.

A NGF különbözőképpen hat a neuropeptidek expressziójára. Az intratekálisan beadott NGF növeli a CGRP, SP expresszióját (Diemel és mtsai 1994, Liu és mtsai 2011, Verge és mtsai 1995), és gátolja a VIP, NPY és GAL termelődését a ganglion spinaleban (Verge 1995). SOM fokozza a NGF indukálta idegrost képződést cAMP szintézis gátlásán keresztül (Ferriero és mtsai 1994).

2. 4. Gastritis, hepatitis és cholecystitis

2. 4. 1. Gastritis

A gyomor szövettani felépítése a következő: Belülről redőzött, egyrétegű hengerhámmal fedett nyálkahártya borítja, amelybe beágyazódnak a gyomormirigyek (fősejtek, melléksejtek, fedősejtek, G-sejtek és gastro-entero-pancreaticus-sejtek [GEP-sejtek]). Ezután a tela submucosa laza rostos kötőszöve következik; itt található a Meissner-féle plexus is, amelynek az autonóm beidegzésben van szerepe. Alatta a háromféle rétegződést mutató simaizomréteg van. A külső és középső réteg között helyezkedik el az Auerbach-plexus, amely elsősorban az izomfal beidegzését szolgálja. Kívülről hashártya borítja.

Akut gastritis

Gastritisnek nevezzük a gyomor nyálkahártya folytonosságának látható megszakadását (eroziók), de előfordulhat makroszkóposan épnek tűnő nyálkahártya mellett is. A gastritis leggyakoribb oka non-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) szedése, és nagy mennyiségű alkoholfogyasztás.

Az irritáló anyagra adott első válasz a felszíni hengerhámsejtek kifejezett lelökdése, amit a nyákbarrier pusztulása kísér. Ez viszont megnyitja a kaput a sósav károsító hatása előtt. NSAID-ok esetén a folyamatban szerepet játszik a prosztaglandin szintézis gátlása is. Attól függően, hogy mennyire súlyos a hatás, az elváltozás a nyálkahártyában az egyszerű ödémától és vazodilatációtól az erosiók megjelenéséig és a vérzések kialakulásáig terjedhet.

Az erosio ventriculi olyan felületes nyálkahártyahiányt jelent, amikor a tunica mucosa egy része elpusztul, majd lelökdik. Oka a mikrocirculáció zavara következtében létrejött felszínes vérzéses elhalás (haemorrhagiás infarceratio). Ez a folyamat azonban, eltérően a fekélytől, sohasem terjed a lamina muscularis mucosae alá. Belőle ételveszélyes vérzések támadhatnak. Szerencsés esetben a léziók átmeneti jellegűek, gyorsan gyógyulnak, és a vérzést követően 24-48 óra múlva el is tűnhetnek. Neutrofil granulociták elsősorban a *Helicobacter pylori* okozta fertőzés által kiváltott heveny gastritisben fordulnak elő.

Krónikus gastritis

Idült gastritisen a gyomornyálkahártya hosszú ideig fennálló gyulladását, a mirigyek számának csökkenését értjük. Leggyakoribb formáját a *Helicobacter pylori* fertőzés okozza, mely ureázaktivitásával képes elbontani a nyákbarriert a gyomornyálkahártya felszínén. Ezzel károsítja a védőgátat, fellazítja a sejtek közötti finom kapcsolóstruktúrákat, és ezzel lehetővé teszi, hogy a sósav bediffundáljon a sejtek közé. A következmény ezután a felszínt borító hengerhámsejtek desquamatiója lesz, amit neutrofil granulocitákból és limfocitákból álló idült lobos beszűrődés is kísér. A folyamat aktivitását jól mutatja a neutrofil leukociták jelenléte a gyulladással nyálkahártyában, de különösen a mirigyeket felépítő hengerhámsejtek között. *Helicobacter pylori* fertőzés esetén, ha a patogenetikai folyamat az egész gyomornyálkahártyára kiterjedt krónikus gyulladás és atrophia irányába tolódik el, akkor a sok évtizedes fertőzöttség fennállása után intesztinális metaplázia kialakulása, gyomorfekély, vagy a krónikus atrófia következményeként, gyomorcarcinoma kifejlődése lehet a fertőzés végállomása (Valle és mtsai 1997).

2.4.2. Hepatitis

A máj strukturális összetevői a következők: parenchyma (hepatociták rendezett lemezeiből áll), kötőszöveti stroma, sinusoidalis kapillárisok és a perisinusoidalis tér (Disse-tér). Szöveti alapegysége háromféle módon közelíthető meg: klasszikus lebenyke, portális lebenyke és májacinus. A máj szöveti egysége a klasszikus leírás szerint a hatszögletű májlebenyke (lobulus hepatis). A lebenyek a máj állományát csaknem maradéktalanul kitöltik, csupán igen kevés interlobularis kötőszövet található leginkább a v. portae és az a. hepatica interlobularis ágai, valamint az önálló falú epeutak végső ágai körül. A májlebenyke a hossztengelyére vonatkoztatva sugaras elrendezésű hámsejt-lemezekből áll. A sugarasan szétterő sejtlemezek közeit kapilláris sinusoidokból álló érhálózat tölti ki. A fenestrált endothelsejtekkel bélelt sinusoidok és a májsejtek szabad felszíne közötti rés a Disse-féle tér. A Disse-féle tér közvetlen kapcsolatban áll a májsejtekkel; a vér valamint a májsejtek közötti anyagkicserélődést szolgálják. Felépítését tekintve a vena centralisok jelentik a lebenyke közepét, melynek éleit a portális triászok kötik össze. A triász az arteria hepatica propria és a vena portae ágai, illetve a ductus interlobularis biliferusból áll.

A májacinus keresztmetszetben rombusz alakú terület, amelyből mindig három különböző alkot egy lebenyke nagyságú, de a valóságban három lebenykéhez tartozó portális egységet. Egy-egy ilyen portális egység közepében halad egy portális triász és hat éle közül háromra jut egy-egy v. centralis, míg másik három élére egy-egy érmentes lebenyközi csomópont.

A hepatitis számos klinikopatológiai állapotot foglal magában, ide tartozik a máj vírusos, toxikus, gyógyszer okozta vagy immunmediált károsodása.

Akut hepatitis

Akut hepatitisnek nevezzük azon folyamatot, amely 6 hónapon belül gyógyul, a májfunkciók normalizálódnak, és a máj szövettani eltérései megszűnnek. Az akut hepatitis rapid progressziója esetén kiterjedt májnekrózis és fatális kimenetel figyelhető meg. Jellemző patológiai eltérése a hepatocellularis degeneráció, nekrosis és regeneráció, amely lehet fokális vagy kiterjedt, valamint a máj gyulladással sejtes infiltrációja, amely érinti a lebenykéket (lobulitis), a portális tractust és többnyire a parenchyma és a portális terület határát is. A gyulladással infiltrátum főleg limfocitákból, plazmasejtekből és makrofágokból áll. A gyulladással és a degenerációval kívül a cholestasis gyakran kísérője az akut hepatitisnek, bár ennek hiánya nem zárja ki annak diagnózisát.

Krónikus hepatitis

Krónikus hepatitisnek nevezzük a máj gyulladással folyamatának 6 hónapot meghaladó fennállását. A krónikus hepatitis fokozatának és súlyosságának megítélésében a gyulladással infiltráció jellege mellett a májsejtkárosodással és a nekrosis formája, kiterjedése döntő. Konfluáló nekrosisról beszélünk, ha hepatocitacsoportok kiterjedt elhalása figyelhető meg, amely gyakran perivenularis (centrolobularis). A konfluáló nekrosis azon típusa, amely vaszkuláris struktúrákat köt össze, a hídszerű (bridging) nekrosis, amely lehet centrális-centrális, centrális-portális és portális-portális forma. A piecemeal („egyes sejt”) nekrosis a hepatociták pusztulása a parenchyma és kötőszövet határán, amelyet változó fokú gyulladással és fibrózis kísér. Újabban az „interface” hepatitis elnevezést is használják ezen kép leírására.

Krónikus aktív hepatitisnek nevezzük azon szövettani képet, amely kifejezett hídszerű nekrozissal, „interface” hepatitis-szel és intenzív gyulladással jár.

Krónikus perzisztáló hepatitisnek nevezzük azt a formát, amelyben a limfoid sejtes gyulladás elsősorban a portális területekre lokalizálódik, és nem töri át a lebenyke határlemezét. A gyulladás sejtes elemei elsősorban limfociták és plazmasejtek.

Autoimmun májgyulladásban az immunrendszer a saját májsejt-struktúra ellen olyan immunológiai reakciót indít el, melynek hatására funkcionális rendellenesség, betegség lép fel, megfelelő szövettani elváltozások kíséretében. A háttérben - mint általában az autoimmun betegségekben - immunhisztológiai elváltozások állnak, és az autoimmun reakciók patológiai szerepét legtöbbször bizonyítani lehet. Az esetek döntő többségében nem ismert, milyen külső és belső tényezők indítják be a gyulladást, csak annyit tudunk, hogy egyes kóros állapotokban autoimmun mechanizmus viszi tovább az elindított sejtkárosító folyamatot (Szegedi 2000). A közös sejtkárosító patomechanizmus kettős: ellenanyag-függő sejtkárosító reakció, melyet autoantitestek irányítanak immunregulációs zavar talaján; másrészt a citokinek és adhéziós molekulák irányításával zajló T sejtes ($CD8^+$) citotoxicitás (Vergani és Mieli-Vergani 1996): a máj limfocitákkal infiltrálódik, ezek a célsejtekhez tapadnak, és sejtdestrukció jön létre, a lobulus membránját a portális tér felől áttörő, ún. piecemeal nekrozisok formájában.

1. típusú autoimmun hepatitis: Jellemzi az antinukleáris antitest (ANA) és simaizom ellenes antitest (SMA) pozitivitás. Az autoimmun cholangitis formájában megjelenő változata a primer biliaris cirrhosis képéhez hasonlít, intrahepaticus cholestasissal jár.

2. típusú autoimmun hepatitis: ANA és SMA pozitivitás nincs. Máj-vese mitokondrium antigén ellenes antitest (anti-LKM1) pozitív (Duchini és mtsai 2000).

3. típusú autoimmun hepatitis: ANA, SMA gyakran pozitivitással és szolubilis máj antigén ellenes antitest (anti-SLA) és/vagy máj-pancreas antigén ellenes antitest (anti-LP) pozitivitással jár.

2. 4. 3. Cholecystitis

Az epehólyag szövettani felépítése a következő: belső felszínét egyrétegű hengerhámmal fedett nyálkahártya borítja, melyen számos redő figyelhető meg; alatta a kötőszövettel kevert simaizomréteg következik, majd kívülről serosus hártya ill. a máj felőli oldalon adventitia fedi.

Akut cholecystitis

Akut cholecystitisnek nevezzük az epehólyag falának disztenzióját és diffúz gyulladását. Gyakran epekövességhez csatlakozik (90-95%). Oka legtöbbször a ductus cysticus obstrukciója, mely epepangáshoz és másodlagos bakteriális infekciókhoz (*Escherichia coli*, *Enterococcusok*) vezethet. A gyulladt epehólyag megnagyobbodott, feszes, ürege folyadékkal telt, fala megvastagodott. A nyálkahártya vérbő, rajta gyakran fekélyek találhatók. A serosa fényesített, fibrines lepedék fedheti. A szakadékony, infiltrált fal perforálódhat, vagy egyéb szerv (pl. bél, máj) falához tapadva penetrálhat annak üregébe vagy állományába. Ha gennyes folyadék gyűlik össze a gyulladt epehólyagban, empyema vesicae felleaeről beszélünk.

Krónikus cholecystitis

Az epehólyag leggyakoribb megbetegedése, amely ismétlődő akut epizódok során, vagy ezek nélkül alakul ki, csaknem minden esetben epekövességgel társulva. Elsősorban a megvastagodott kemény fal, a kiterjedten elpusztult nyálkahártya, a környezethez való hozzánövés jellemzi. Néha a lerakódó mészsók miatt úgynevezett porcelán-epehólyagot láthatunk.

3. Célkitűzések

A neuropeptidok szerepet játszanak gyulladási folyamatokban, ezért feltételezhetjük, hogy a gyomorban, epehólyagban és májban lévő különböző gyulladási elváltozások kialakulásában is részt vehetnek.

A tézisekben összefoglalt kutatások célja a gyomor, epehólyag és a máj idegi szabályozásában részt vevő neuropeptid tartalmú immunsejtek és idegelemek lokalizációjának, mennyiségének és funkcióinak pontos megismerése normál és patológiás körülmények között, humán és állatkísérletes vizsgálattal (**1. ábra**).

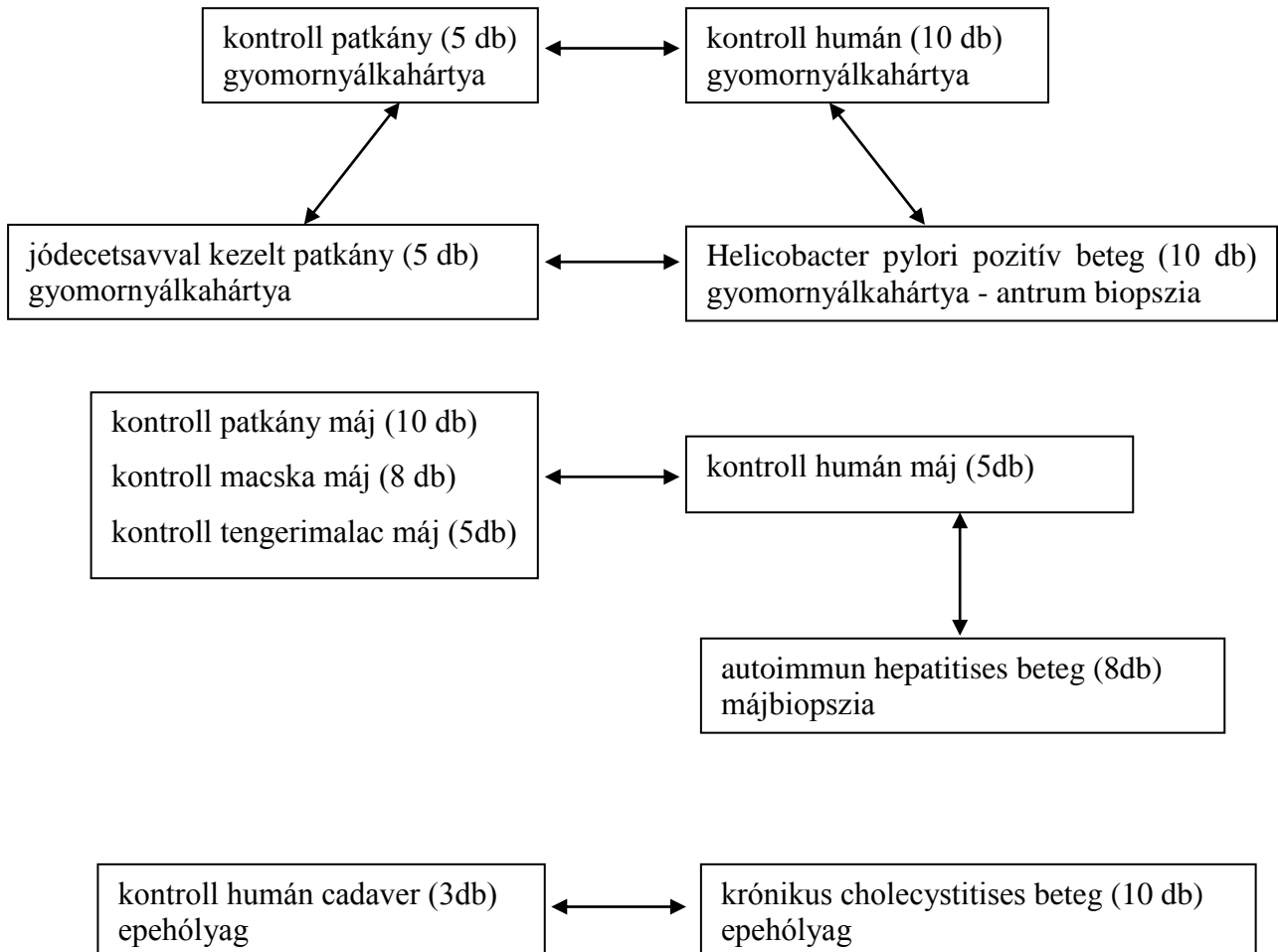
Vizsgálatainkban a paraszimpatikus, szimpatikus és szenzoros idegrendszer legismertebb neuropeptidjeit tartalmazó: CGRP, NPY, SOM, SP, VIP IR idegelemeket, és citokinek, mint TNF- α és NF- κ B IR immunsejteket mutattunk ki immunhisztó- és immuncitokémiai módszerekkel, valamint immunfluoreszcens technikával.

Vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Milyen megoszlásban és lokalizációban található a neuropeptid tartalmú idegrostok kontroll gyomorban, epehólyagban és májban?
2. Van-e hasonlóság a patkány és a humán gyomor beidegzésében?
3. Van-e hasonlóság a patkány, macska, tengerimalac és a humán máj beidegzése között?
4. Található-e ganglionsejt a májban?
5. Megváltozik-e gyulladási körülmények között (gastritis, cholecystitis, hepatitis) a különböző neuropeptid tartalmú idegrostok mennyisége és megoszlása?
6. Megváltozik-e gyulladási körülmények között a különböző immunkompetens sejtek száma és működése?
7. Kimutatható-e kapcsolat a neuropeptid tartalmú idegrostok és az immunkompetens sejtek között?

1. ábra

**AZ ÁLTALUNK VIZSGÁLT SZÖVETI MINTÁK ÉS
AZOK ÖSSZEHOSONLÍTÁSI SÉMÁJA**



4. Anyagok

4. 1. Állatból származó minták

Az eljárásnál a Magyar Állatvédelmi Törvény (243/1998) és a Semmelweis Egyetem állatkísérletekre vonatkozó rendelkezéseinek megfelelően jártunk el. Az állatkísérleti anyag kivétele a Strasburgi Egyezmény (1986, március 18) alapján történt.

Kontroll állatok

A humán gyomron és májon talált adatokkal történő összehasonlításra kontroll patkányt, macskát és tengerimalacot használtunk.

Vizsgálatainkhoz fiatal hím albinó Wistar patkányokat (SE, ÁOK NET Központi Állatház, 150-200 g, 20 db), fiatal hím macskákat (SE, ÁOK NET Központi Állatház, 2000-2500 g, 8 db), és fiatal hím tengerimalacokat (SE, ÁOK NET Központi Állatház, 400-500 g, 5 db) használtunk.

Gastritises patkányok

Gastritis indukálása

A jódecetsav a gyomor nyálkahártyában gyulladást okoz, főként hízósejtes beszűrődést okoz, így enyhe gastritist hoz létre. (Piqueras és mtsai 2003)

A gastritis kiváltásához 5 állattal 1%-os cukoroldatban oldott 0,1%-os jódecetsavat itattunk 4 ill. 8 napig. Öt kontroll állat 1%-os cukoroldatot kapott. A gastritis kialakulását a testtömeg csökkenésből, az állatok csökkent étel és ital felvételéből állapítottuk meg. A kezelt és egészséges állat gyomor nyálkahártyája között makroszkóposan nem volt különbség.

4. 2. Humán minták

A humán vizsgálatokat a betegek írásos hozzájárulásával és az illetékes etikai bizottságok engedélyének birtokában végeztük. A biopsziás anyag kivétele megfelel a Helsinki Alapokmányának (Hong Kong Amendment, 1989). TUKEB No 85/2006, 36/2007.

1. Vizsgáltuk 10 *Helicobacter pylori* (HP) pozitív beteg gyomor antrum biopsziáját (4 férfi, 6 nő, életkor: 30-67 év), akik több mint 1 éve fennálló diszpepsiás panaszok miatt gastroscopos vizsgálaton estek át. Egyik betegnek sem volt peptikus fekélye vagy tumoros megbetegedése. A kontroll biopsziás anyagot 10 diszpepsiás (5 férfi, 5 nő, életkor: 27-58 év) hisztológilag normális, HP negatív gyomorból kaptuk. HP pozitivitást a gyors ureateszt mellett szerológiával és hisztológiával is alátámasztottuk minden betegnél. A HP pozitív betegekből vett biopszia szövettana krónikus gastritist mutatott, közepes vagy súlyos aktivitással a Sydney System (Price 1991) szerinti beosztás alapján.

A fény-, elektron- és konfokális lézermikroszkópos vizsgálatot mind a 20 humán immunfestett mintán végeztünk.

2. Vizsgáltunk 8 autoimmun hepatitises betegből (1 férfi, 7 nő, átlag életkor: 55,9 év) származó májbiopsziát. Egyik betegnek sem volt cirrhosisa vagy dekompenzált májbetegsége. A diagnózist minden egyes esetben a szövettani vizsgálat is alátámasztotta. Öt beteg az autoimmun hepatitis miatt nem kapott semmilyen kezelést, három beteg prednizolon kezelésben részesült. A kontroll májszövet 5 colorectalis carcinoma metasztázis miatt parciális rezekción átesett betegből (2 férfi, 3 nő, átlagéletkor: 58,6 év) származott (Transzplantációs és Sebészeti Klinika, SE, Budapest). A szövetmintát a metasztázistól legalább 5 cm távolságban lévő ép szövetből metszették ki.

A fény-, elektron- és konfokális lézermikroszkópos vizsgálatot mind a 13 humán immunfestett mintán elvégeztük.

3. Vizsgáltuk 10 krónikus cholecystitises beteg epehólyagjának egy darabját (4 férfi, 6 nő, életkor: 27-52 év), akik epekövesség miatt laparoszkoós cholecystectomián (II. sz. Sebészeti Klinika, SE, Budapest) estek át. Krónikus gyulladással a fal nyálkahártyájában diffúzan gyulladással sejtek találhatóak, a fal minimálisan vagy egyáltalán nem vastagodott meg. Azon epehólyagoknál, ahol a nyálkahártya sérült, vagy a fal erősen megvastagodott volt, a kapott eredményeket nem vettük figyelembe.

A 3 kontroll epehólyag egészséges cadaverből (1 férfi, 2 nő, életkor 18-22 év) származott (Igazságügyi Orvostani Intézet, SE, Budapest), mely az exitus után néhány órával került kivételre.

A fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatot mind a 13 humán immunfestett mintán elvégeztük.

5. Módszerek

Anesztézia

Az állatok mély altatását intramusculárisan beadott 2 mg/ttkg Rometar 2%-os (Xylazinum) és 6 mg/ttkg Calypsol 500 mg (Ketamin) vagy intraperitonealis pentobarbiton oldattal (60 mg/kg, Sanofi Phylaxia, Budapest) idéztük elő.

Fixálás és mintavétel

Az anesztéziát követően az állatokat az aortán keresztül fiziológiás sóoldattal (0,9% NaCl) történő mosás után Zambóni fixáló oldattal (0,1 M foszfát pufferben 4%-os paraformaldehid, 0,1% glutaraldehid és 0,19% pikrinsav, pH 7,3) perfundáltuk.

A fixálás után a gyomrot ill. a májat kivettük és utófixáltuk 0,1%-os glutaraldehid tartalmú Zambóni fixálóval egy éjszakára.

A humán anyagokat kivételük után azonnal 0,1%-os glutaraldehidet tartalmazó Zambóni fixálóba (4% paraformaldehidet, 15 % telített pikrinsavat tartalmazott 0,1 M foszfát pufferben, pH 7,3) helyeztük 24 óráig 4°C-on.

5. 1. Immunhisztokémiai vizsgálat

Mosás után másnap a mintákat 20 %-os szacharóz-oldatba helyeztük még egy éjszakára 4°C-on.

Metszés

40 mikron vastagságú gyorsfagyasztott metszeteket készítettünk. A metszeteket 3-szor 10 percig fiziológiás só-tartalmazó foszfát pufferben (PBS: 0,1 M, 0,9%-os NaCl) mostuk.

A membranpermeabilitás növelése érdekében a metszeteket egy órára 1 %-os Triton X-100 oldattal kezeltük rázógépen.

A szöveti hidrogén peroxidáz blokkolására a mintákat 15 percig 3 %-os H₂O₂ oldatba helyeztük.

Az aspecifikus kötődést 10%-os normál kecske vagy ló szérummal gátoltuk 1 órán át, rázógépen.

A primer szérumok specificitását, hígítási arányát és eredetét a következő táblázatban foglaltuk össze.

| Antiszérum | Rövidítés | Species | Hígítás | Eredete |
|------------------------------------|----------------|---------|----------|---------------------|
| Calcitonin gén-rokon peptid | CGRP | Rabbit | 1:2000 | PENINSULA |
| Neuropeptid Y | NPY | Rabbit | 1:10 000 | Görcs T. (Budapest) |
| P anyag | SP | Rabbit | 1:10 000 | DAIFUKU |
| Szomatosztatin | SOM | Rabbit | 1:2000 | AMERSHAM |
| Vazoaktív intesztinális polipeptid | VIP | Rabbit | 1:10 000 | Görcs T. (Budapest) |
| Tumor nekrozis faktor-alfa | TNF- α | Rabbit | 1:8000 | SIGMA |
| Nukleáris faktor-kappa B | NF- κ B | Mouse | 1:1500 | CHEMICON |

A primer szérumban való inkubálás minden esetben 48 óráig történt rázógépen 4 C°-on. *Szekunder antiszérummal* való inkubálás biotinilált anti-nyúl kecske vagy anti-egér ló szérummal történt 1 óráig rázógépen.

Az antigén-antitest kötés kimutatására avidin-biotin peroxidáz komplex (Vectastain ABC, Vector Laboratories, Peterborough, UK) technikát (1 órára) valamint diamino-benzidint (DAB Vector, 0,025%, 3,3-diamino-benzidin, 0,0015% H₂O₂, 0,05 M Tris-HCl puffer, pH 7.5) alkalmaztunk (8-10 percre). A reakcióterméket nikkellel intenzifikáltuk.

A metszeteket minden egyes lépésnél PBS-ben mostuk 3-szor 10 percig, kivéve DAB reakció után, amikor 0,05 M Tris pufferben (pH 7,6) mostuk és tartottuk a derítéshez. A reakciók a primer szérummal történő inkubálás kivételével szobahőmérsékleten történtek. Végül a metszeteket a zselatinozott tárgylemezre terítve Depex-szel fedtük le.

5. 2. Elektronmikroszkópos immuncitokémiai vizsgálat

Fixálás

Az elektronmikroszkópos vizsgálatához az anyagokat 3-6 órára 0,1%-os glutaraldehydet tartalmazó Zambóni fixálóba helyeztük, majd egy éjszakán át továbbfixáltuk glutaraldehydmentes fixálóban.

Metszés és preembedding immunfestés

40 µm vastag metszeteket készítettünk Vibratom segítségével, majd 20%-os szacharóz-oldatban folyékony nitrogénnel lefagyasztottuk a metszeteket.

Ettől a lépéstől kezdve a reakció megegyezik az immunhisztokémiában leírtakkal. Kivéve, hogy a Triton X-100 -t kihagytuk.

Utófixálás

A mintákat osmiumban (0,5 %-os OsO₄) utófixáltuk 1 órára.

Dehidrálás

A mintákat dehidráltuk 1%-os uranil-acetátot tartalmazó felszálló alkoholsorral és propilénoxiddal.

Beágyazás

A mintákat propilénoxid-durcupánban polimerizáltuk (1 éjszaka, 56 C^o-os termosztátban).

Ultravékony metszetek készítése

A beágyazott anyagokból félvékony metszeteket készítettük, majd a keresett területből készített ultravékony metszeteket uranil-acetáttal és ólom-citráttal *kontrasztoltuk*.

Az ultravékony metszeteket Jeol 100 elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.

5. 3. Konfokális lézermikroszkópos immunfluorescens vizsgálat

Utófixálás

Mosás után másnap a mintákat 20 %-os szacharóz-oldatba helyeztük még egy éjszakára 4°C-on. A membranpermeabilitás növelése érdekében a metszeteket 20 percig 0,3%-os Triton X-100-at és 2%-os normál szérumot is tartalmazó PBS oldatban tartottuk.

Azután a mintákat *SP ellenes antiszérummal* (1: 10 000, rabbit Peninsula Lab. Inc. California, USA) 24 órán át inkubáltuk, majd FITC-t tartalmazó szekunder antiszérumba (anti-rabbit donkey, 1:100; Jackson ImunoResearch, West Grove, PA) tettük 3 órára.

NPY ellenes primer antitesttel (1: 32 000, rabbit, Görcs Tamás) 24 órán át inkubáltuk a mintákat, majd 3 órára a szekunder antitesthez kötött FITC-t tartalmazó (anti-rabbit donkey, 1:100; Jackson ImunoResearch, West Grove, PA) oldatba helyeztük.

TNF- α ellenes primer antitesttel (1:8 000, rabbit, Sigma-Aldrich) 24 órán át inkubáltuk a mintákat, azután a mintákat szekunder antitesthez kötött Alexa Fluor 594-et tartalmazó (anti-rabbit donkey, 1: 500, Molecular Probes, Eugene, OR) oldatba tettük 3 órára.

NF- κ B subunit, p65 ellenes primer antitesttel (1:1 500, mouse, Chemicon, International Inc., Temecula, CA) a mintákat 24 órán át inkubáltuk, majd Alexa Fluor 594-et tartalmazó szekunder antiszérum (anti-mouse goat, 1: 500, Molecular Probes, Eugene, OR) oldatba helyeztük 3 órára.

A metszeteket minden egyes reakció közben 3-szor 10 percig 0.3 %-os Triton X-100-t tartalmazó PBS oldattal kimostuk. A reakciók szobahőmérsékleten történtek.

A metszeteket -20 C^o-on tároltuk.

Detektálás

Fluorescens szignálokat (FITC-zöld és Alexa Fluor 594-piros) BioRad Microradiance (Bio-Rad MRC1024) konfokális lézer szisztémával detektáltuk (Nikon Eclipse 800 mikroszkóp, Japan, Radiance 2100, Bio-Rad, Laser Sharp2000 software, Bio-Rad house, Hertfordshire, UK).

Kontroll reakciók: a primer szérumot kihagytuk az inkubálásból, vagy helyette normál szérumot használtunk. Egyes esetekben az inkubáció előtt a megfelelő antigén peptiddel immunabszorbeáltuk a primer szérumot szobahőmérsékleten.

A kontroll metszetekben immunjelölés nem volt megfigyelhető.

5. 4. Kvantitatív analízis

Az IR idegrostokat és immunsejteket 15-20 mm² szövet területen számoltuk meg és a kapott eredményeket egységnyi területre (1 mm²) vonatkoztattuk. A számoláshoz az egész metszetet megvizsgáltuk fénymikroszkóppal 40-szeres nagyításban. Minden esetben 15-30 metszeten végeztük el az idegrostok és az immunsejtek számolását.

Statisztikai módszer

Az eredmények statisztikai értékeléséhez két minta esetén a Student-féle kétmintás t-próbát, több minta összehasonlítása esetén a variancia analízist (ANOVA) használtuk

post hoc Bonferroni és páratlan Student-féle kétmintás t-próba összehasonlításokkal. Az eredményt $p < 0.05$ esetén szignifikánsnak tekintettük.

6. Eredmények

6. 1. Különböző neuropeptid/transzmitter tartalmú idegrostok lokalizációja/megoszlása kontroll/egészséges csoportokban

6. 1. 1. Állatból származó minták

A patkány gyomornyálkahártya beidegzése

VIP és NPY IR (**2. ábra**) idegrostok találhatóak legsűrűbben a mirigyek egységnyi területére vonatkoztatva. A NPY IR idegrostok főleg az erek mellett, periarteriális fonatot képezve figyelhetők meg. A mirigyek körül kevés SP és a CGRP IR idegrost volt látható, a SOM IR idegrostokat csak elvétve sikerült kimutatni.

SOM és CGRP pozitív endokrin sejtek (**3. ábra**) láthatók a mirigyek bazális részén. Ezen sejtek kör vagy orsó alakúak; hosszú, varikózus citoplazma nyúlvánnyal rendelkeznek. A SOM pozitív sejtek citoplazma nyúlványai a másik SOM pozitív sejt közvetlen közelében találhatóak. SP IR endokrin sejtet nem lehetett kimutatni.

Elektronmikroszkópos vizsgálat során az endokrin sejtekben számos vezikula látható (**4. ábra**). A reakció végterméke a citoplazmában és a sejtmembránban figyelhető meg

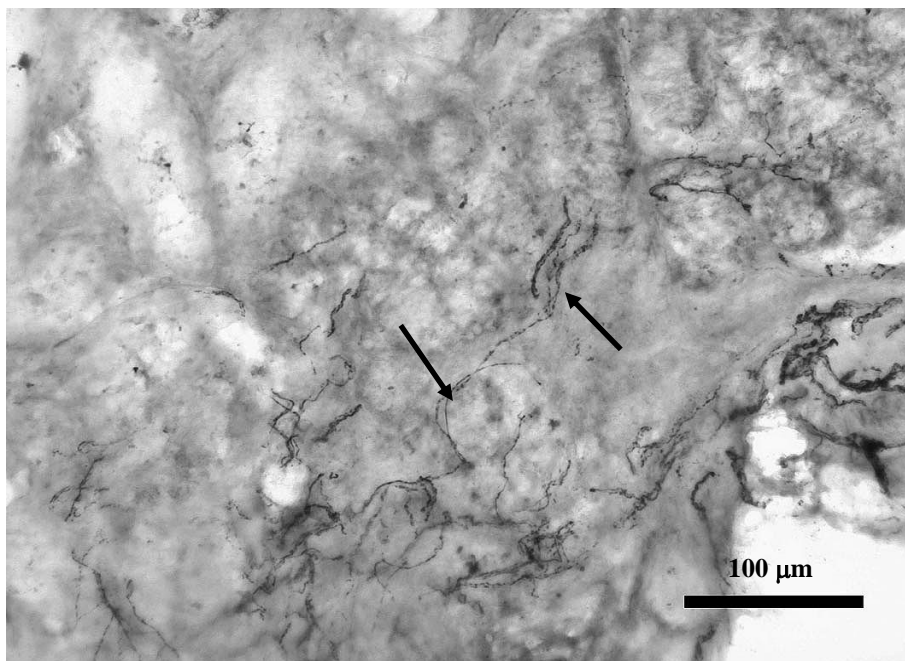
A patkány máj beidegzése

Néhány NPY pozitív idegrost található a portális régióban. A parenchymában IR idegrost egyáltalán nem figyelhető meg (**5. ábra**).

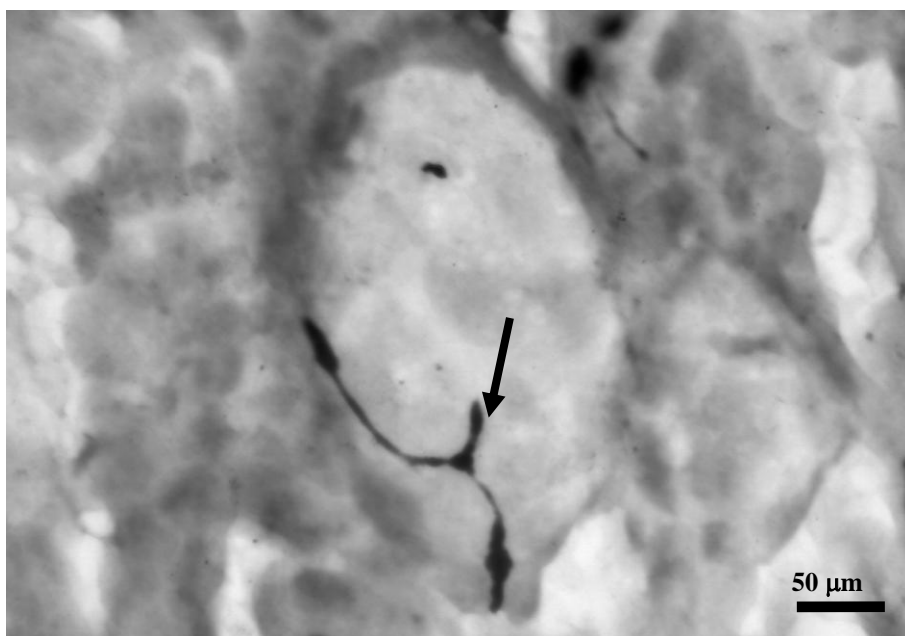
A macska máj beidegzése

Patkány májjal ellentétben vannak rostok az intralobularis régióban, de számuk kevés. Néhány NPY IR idegrost detektálható a portális triász perivaszkuláris plexusaiban (**6. ábra**). Néhány SP és SOM pozitív idegrost található a portális traktus erei körül. Intralobularisan számos varikózus rost figyelhető meg a Disse-tér területén a sinusoid epitelsejtek és hepatociták mentén. CGRP pozitív idegrost nem detektálható a máj lebenyekében.

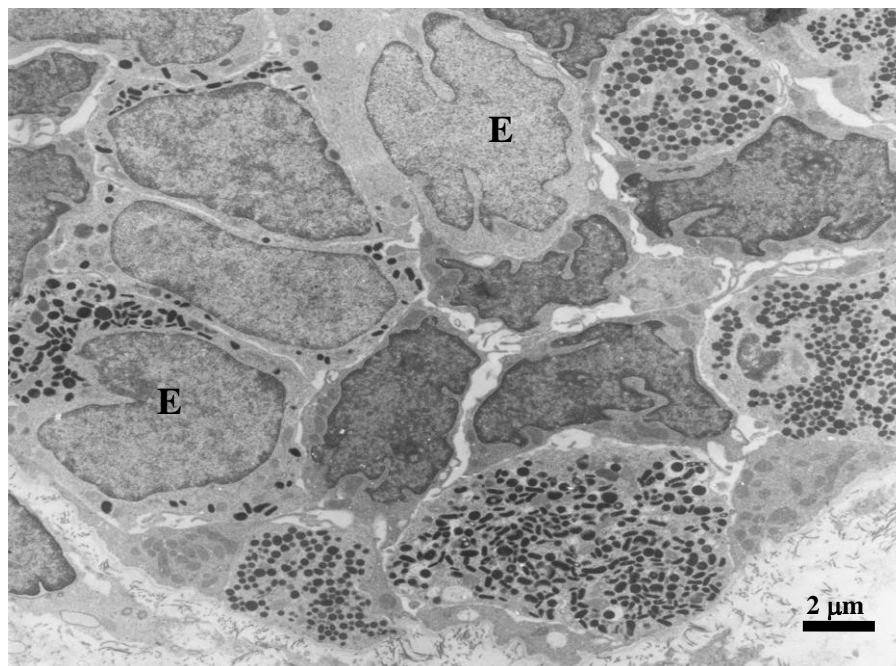
Néhány SOM és NPY IR idegsejt mutatható ki a porta hepatis és a nagy portális traktus kötőszövetében (**7. ábra**).



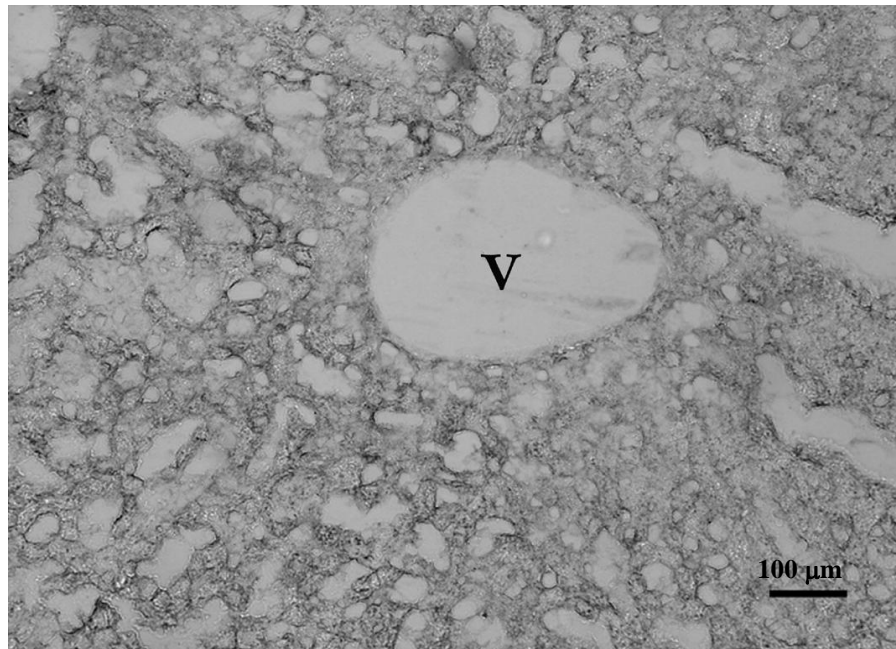
2. ábra. NPY IR idegrostok (nyilak) kontroll patkány gyomor-nyálkahártyában. Lépték = 100 μm



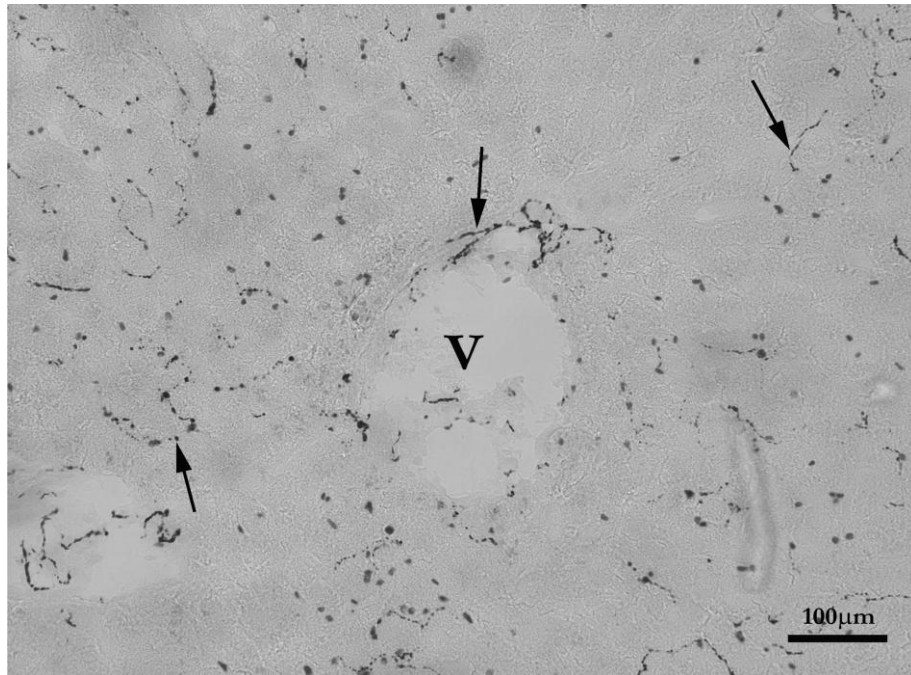
3. ábra. CGRP pozitív endokrin sejt (nyíl) kontroll patkány gyomormirigyek bazális részén. Lépték = 50 μm



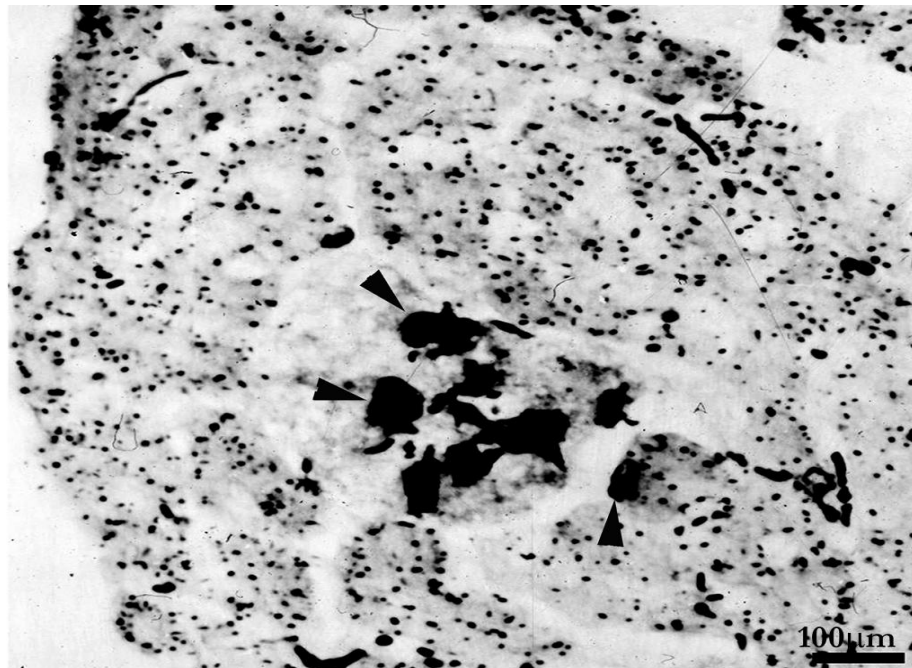
4. ábra. Endokrin sejtek (E) elektronmikroszkópos képe patkány gyomornyálkahártyában. Lépték = 2 µm



5. ábra. Patkány májlebenyke részlete. Megfigyelhető a neuropeptid IR idegrostok hiánya. V: vena centralis. Lépték = 100 µm



6. ábra. Macska máj részlete. Néhány NPY IR idegrost megfigyelhető a portális triász körül (nyilak). V: vena interlobularis. Lépték = 100 µm



7. ábra. Kis ganglion a macska máj egy részletében. A nyílhegyek a ganglionban lévő NPY IR idegsejtekre mutatnak. Lépték = 100 µm

A tengerimalac máj beidegzése

Sűrű NPY rosthálózat figyelhető meg a portális területen az interlobularis artéria és véna körül (**8. ábra**), intralobularisan a sinusoidok és hepatociták között (**9. ábra**). Számos NPY rost található a v. centrálisok körül is. Ezen idegrostok sűrűsége sokkal nagyobb volt tengerimalacban, mint patkány és macska májban (**10. ábra**). SP, SOM és VIP pozitív idegrostok is megfigyelhetők a portális és az intralobularis régióban.

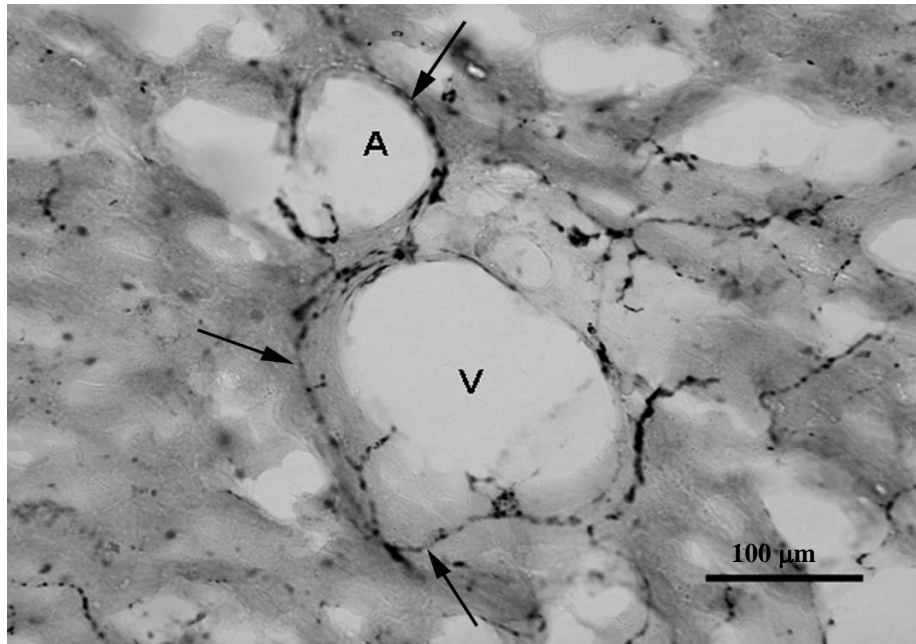
Néhány NPY pozitív idegsejtből álló ganglion is megfigyelhető a porta hepatis területén.

6. 1. 2. Humán minták*A kontroll humán gyomor nyálkahártya beidegzése*

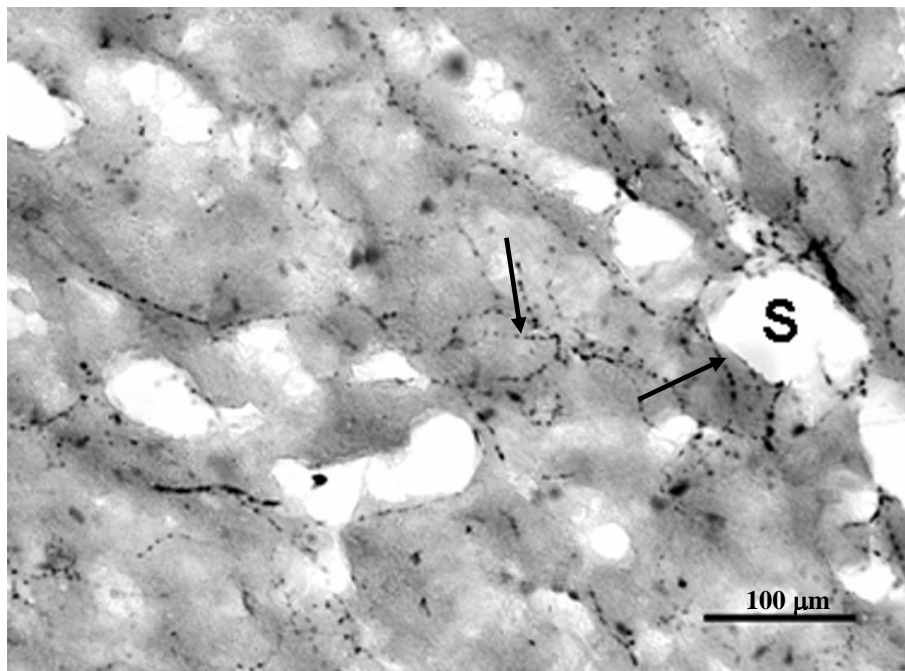
Az általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrostok közül mindegyik megtalálható a gyomor nyálkahártyában különböző sűrűséggel és eloszlással. Az IR idegrostok a mirigyvégkamrák körül helyezkedtek el, számos rost található azonban az erek mellett és a kivezetőcsövek körül is. A gyomor nyálkahártya egységnyi területére vonatkoztatva legsűrűbben a VIP (**11. ábra**) és NPY IR (**12. ábra**) idegrostok találhatóak. NPY IR idegrostok főleg az erek mellett, az artériák és arteriolák adventitiájában mutathatók ki. A CGRP, VIP és SP idegrostok leggyakrabban a mirigyek körül figyelhetők meg, számuk mérsékelt volt.

Elektronmikroszkópos vizsgálatoknál a jelzett idegrostok számos kis üres és néhány nagy szemcsés vezikulát tartalmaztak. A reakciótermék minden IR idegrost esetében az axolemma és a vezikula membrán körül található és az axoplazmában diffúzan is megfigyelhető.

Kontroll metszetben neuropeptid IR immunkompetens sejtet nem találtunk. TNF- α IR immunsejtek száma nagyon kevés volt, illetve néhány metszetből teljesen hiányoztak. A gyomormirigyek bazális területén lévő epitelsejtjei közül nagyon kevés citoplazmája mutatott NF- κ B immunreaktivitást.



8. ábra. Tengerimalac máj portális területe. A nyilak a NPY IR idegrostokat mutatják az erek körül. A: arteria, V: vena.
Lépték = 100 μm



9. ábra. Tengerimalac máj intralobularis területe. A nyilak a varikózus NPY IR idegrostokra mutatnak közel a máj sinusoidokhoz (S) és a hepatocitákhoz. Lépték = 100 μm

| Szövet | Immunreaktivitás mennyisége | | | | |
|---------------------|-----------------------------|-----|----|-----|------|
| | NPY | SOM | SP | VIP | CGRP |
| Humán | ++++ | + | ++ | + | + |
| Patkány | 0/+ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Macska | ++ | + | + | 0 | 0 |
| Tengerimalac | +++ | + | + | + | + |

10. ábra. Különböző neuropeptid tartalmú idegrostok megoszlása négyféle emlősmájban.

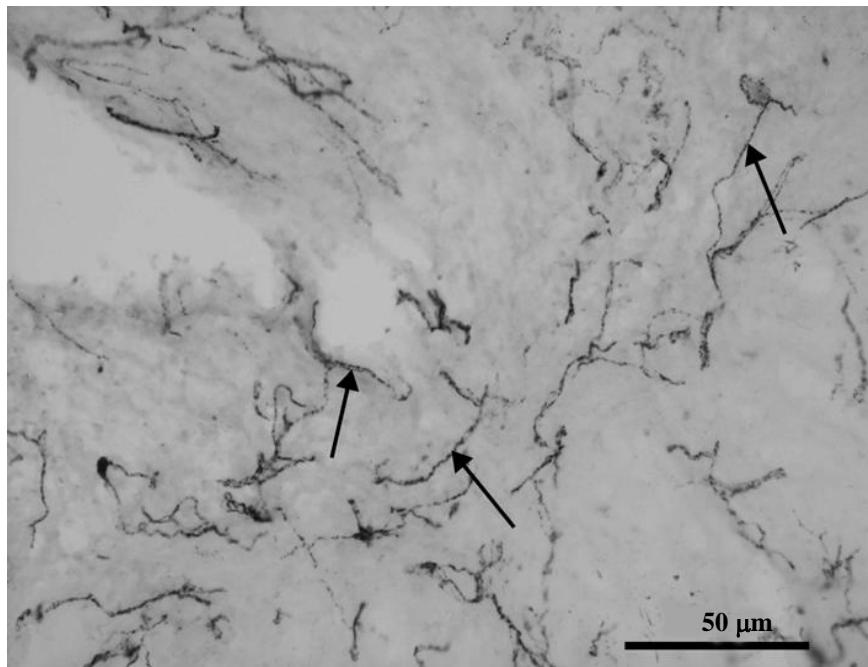
0: nincs immunreaktív (IR) idegrost

+: 1-5 IR idegrost/ $10^4 \mu\text{m}^2$

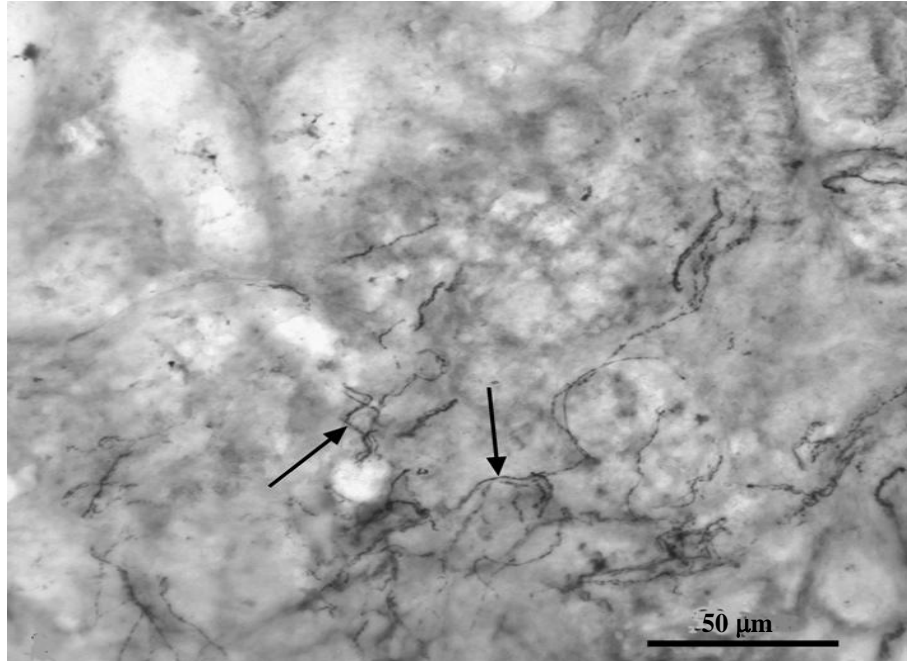
++: 6-10 IR idegrost/ $10^4 \mu\text{m}^2$

+++: 11-20 IR rost/ $10^4 \mu\text{m}^2$

++++: 21-30 IR rost/ $10^4 \mu\text{m}^2$



11. ábra. Kontroll humán gyomor részlete. A nyilak a VIP IR idegrostokra mutatnak a mirigyek körül. Lépték = 50 μm



12. ábra. Kontroll humán gyomor részlete. A nyilak a NPY IR idegrostokat jelölik a mirigyek körül. IR immunsejt nem látható a nyálkahártyában. Lépték = 50 µm

A kontroll humán máj beidegzése

Az általunk vizsgált neuropeptidek közül a NPY IR idegrostok száma volt a legmagasabb humán májban (**13. ábra**). A SOM, SP és a VIP IR idegrostok száma mérsékelt volt, CGRP IR idegrostokat csak elvétve sikerült kimutatni. Humán májban az általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrostok megoszlása legjobban a tengerimalac máj beidegzéséhez hasonlít (**10. ábra**). A legtöbb neuropeptid tartalmú idegrost főleg a portális triász erei és a ductus biliferus interlobularis körül található. Bár nagyszámú NPY IR idegrost a máj lebenyekék belsejében is megfigyelhető, gyakran a vena centralisok körül. Néhány SP és SOM pozitív idegrost a parenchymában is kimutatható a Disse-térben (**14. ábra**).

Több NPY IR (**15. ábra**) és néhány SOM IR idegsejtet mutattunk ki a vena centrálisok körül.

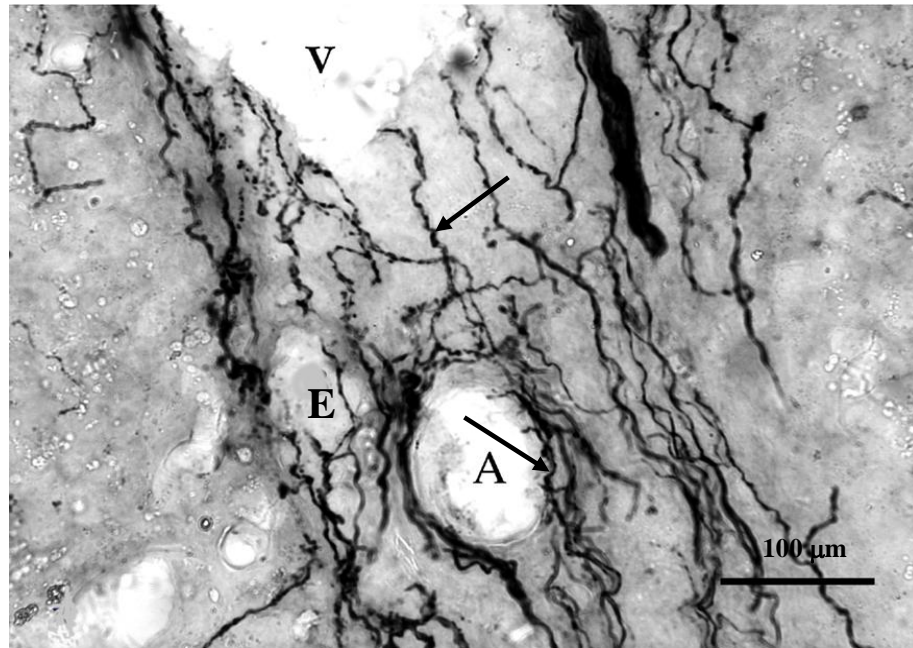
Neuropeptid IR immunsejt nem mutatható ki az egészséges májszövetben. Nagyon kevés TNF- α IR limfocita és makrofág látható a sinusok mentén és a portális területeken. NF- κ B immunsejt egyáltalán nem figyelhető meg.

A kontroll humán epehólyag beidegzése

VIP, NPY, SP és CGRP IR idegrostok az epehólyag falának minden rétegében megtalálhatók. A VIP IR idegrostok főként az izomrétegben mutathatók ki, melyek párhuzamosan futnak a simaizomsejtekkel (**16. ábra**). A NPY IR idegrostok minden rétegben, főleg az erek körül periarteriális fonatot képezve találhatóak. Az SP és CGRP pozitív rostok száma a legkevesebb, főleg a nyálkahártyában figyelhető meg.

Néha egy-egy IR idegsejt is megfigyelhető a plexus myentericusban.

Kontroll metszetben neuropeptid IR immunkompetens sejt nem figyelhető meg.

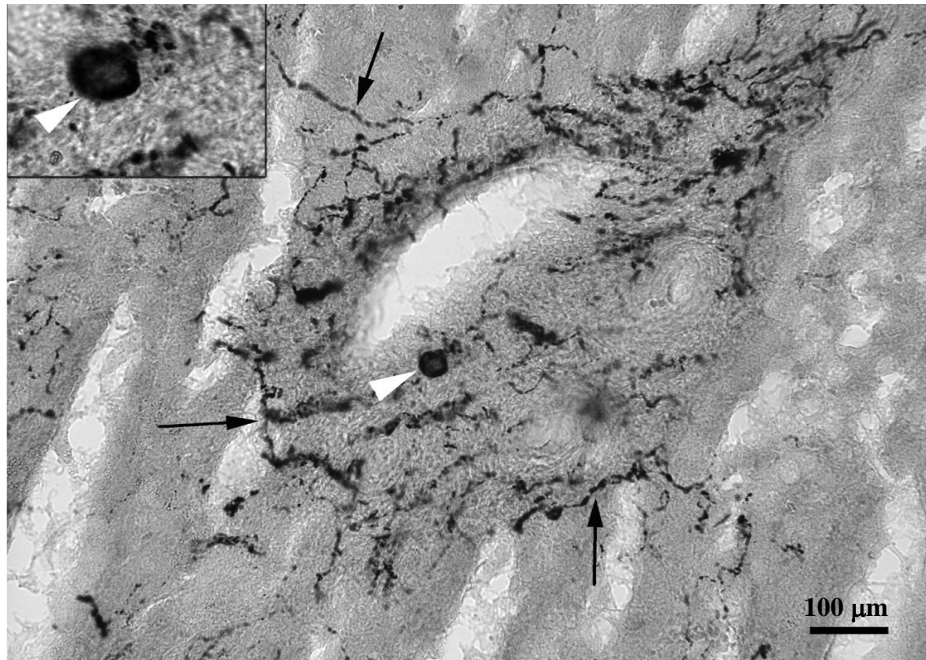


13. ábra. Humán máj portális területe. A nyilak a NPY IR idegrostokat mutatják az erek körül. A: arteria, V: vena, E: epeút. Lépték = 100 μm

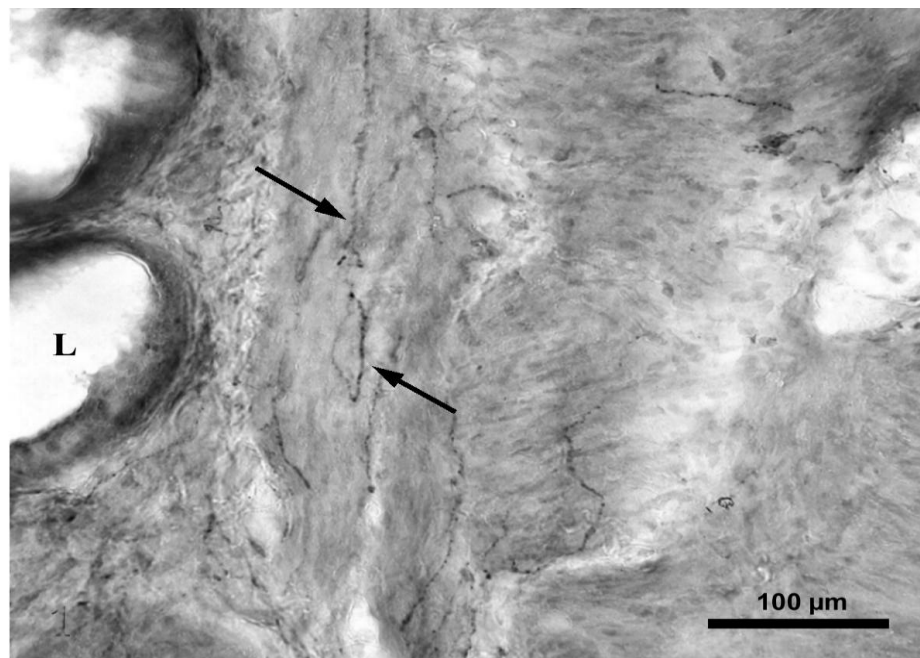
| Terület | Immunreaktivitás mennyisége | | | | |
|--|-----------------------------|-----|----|-----|------|
| | NPY | SOM | SP | VIP | CGRP |
| Arteria interlobularis | +++ | + | ++ | + | + |
| Vena interlobularis | ++ | 0 | + | 0 | 0 |
| Ductus biliferus interlobularis | ++ | + | ++ | + | 0 |
| Disse tér | ++ | 0 | + | 0 | 0 |

14. ábra. A neuropeptid tartalmú idegrostok megoszlása humán máj különböző területein.

0: nincs immunreaktív (IR) idegrost
 +: 1-5 IR idegrost/ $10^4 \mu\text{m}^2$
 ++: 6-10 IR idegrost/ $10^4 \mu\text{m}^2$
 +++: 11-20 IR rost/ $10^4 \mu\text{m}^2$



15. ábra. Humán májlebenye középső része. A nyilak a NPY IR idegrostokat mutatják a vena centralis körül. A nyílhegy a NPY IR idegsejtet jelöli. A kisképen a nyílhegy a sejttestet mutatja nagyobb nagyításban. Lépték = 100 μm



16. ábra. Kontroll humán epehólyag átmetszeti képe (L: lumen). A VIP IR idegrostokat nyilak jelzik a belső körkörös izomrétegben. Lépték = 100 μm

6. 2. Különböző neuropeptid/transzmitter tartalmú idegrostok elváltozásai patológiás körülmények között

6. 2. 1. Állatból származó minták

Patkányban jódecetsav indukálta gastritis

Az SP, NPY (17. ábra) és VIP (18. ábra) pozitív idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett gyulladásban ($p < 0,05$). A CGRP IR idegrostok száma csökkenést mutatott a kontrollhoz képest (19. ábra).

A SOM és CGRP pozitív endokrin sejtek száma is szignifikánsan megemelkedett gyulladás hatására ($p < 0,001$). A kontrollhoz képest, gyulladásban ezek a sejtek a mirigyek egész hosszában megfigyelhetők nemcsak a bazális részen.

6. 2. 2. Humán minták

Humán gastritis

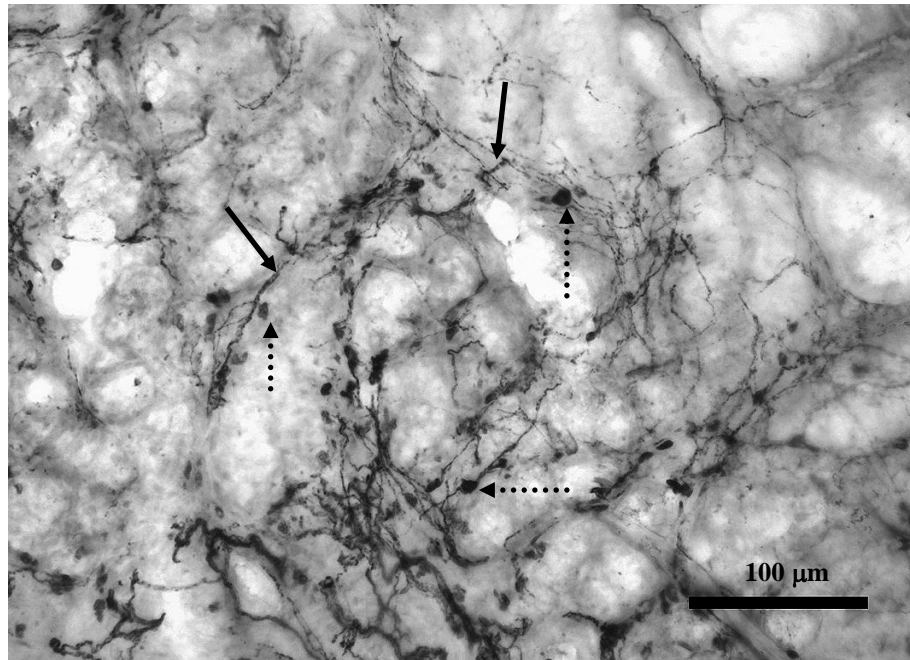
Az IR idegrostok száma különbözőképpen változott meg. Az SP, NPY és VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett gyulladásban ($p < 0,05$), míg a CGRP pozitív idegrostok száma kissé csökkent a kontrollhoz képest (20. ábra).

Elektronmikroszkóppal vizsgálva az IR idegrostokat Schwann sejtek borítják be. Más esetekben, amikor az immunsejtek közeli kapcsolatba kerültek az idegvégződéssel, azok Schwann sejt borítása megszűnt. A varikózus SP IR idegvégződésekben számos kis üres és nagy szemcsés vezikula figyelhető meg. Az elektronenz reakció végtermék körvonalazza a kis és nagy szemcsés vezikulák membránját.

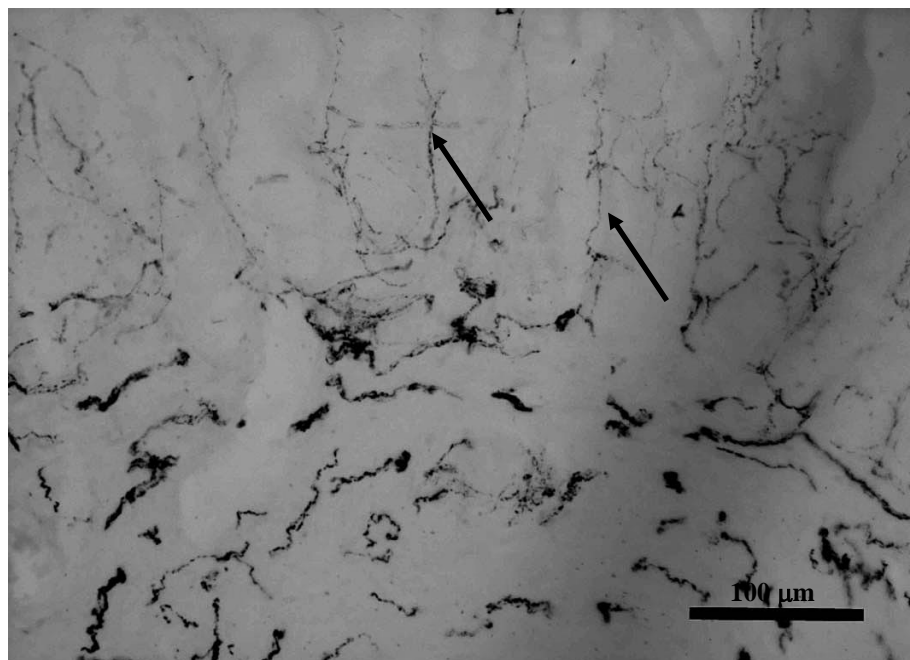
Humán autoimmun hepatitis

A gyulladt májban a NPY IR idegrostok száma szignifikánsan emelkedett a kontrollhoz képest ($p < 0,05$). A SOM, SP és a VIP IR idegrostok száma is megemelkedett, de az eltérés nem volt szignifikáns. NPY IR idegrostok plexust alkotnak a portális triász erei és vena centrálisok körül. Számos SP pozitív idegrost a portális területeken és a parenchymában a Disse-terekben is kimutatható. Kevés CGRP IR idegrost volt látható (21. ábra).

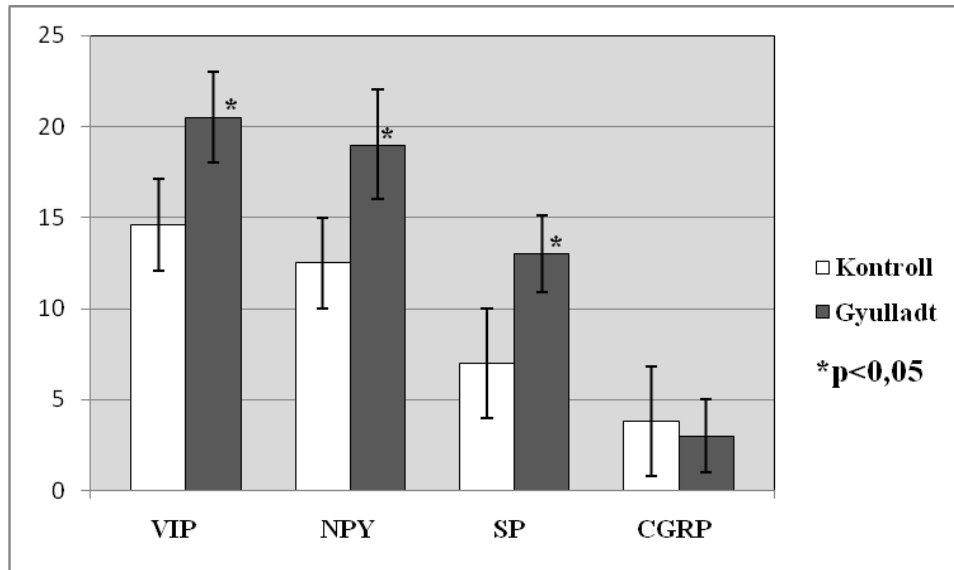
A SOM és NPY pozitív idegsejtek száma is megemelkedett gyulladásban.



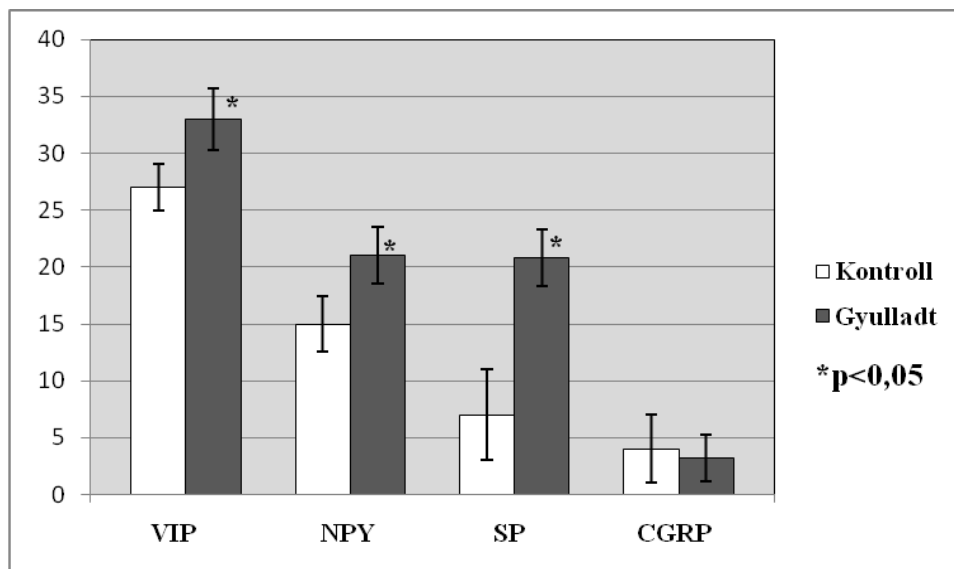
17. ábra. Gyulladt patkány gyomornyálkahártya részlete. Nyilak az NPY IR idegrostokra mutatnak. A szaggatott nyilak az NPY IR immunsejteket mutatják közeli kapcsolatban az IR idegrostokkal. Lépték = 100 μm



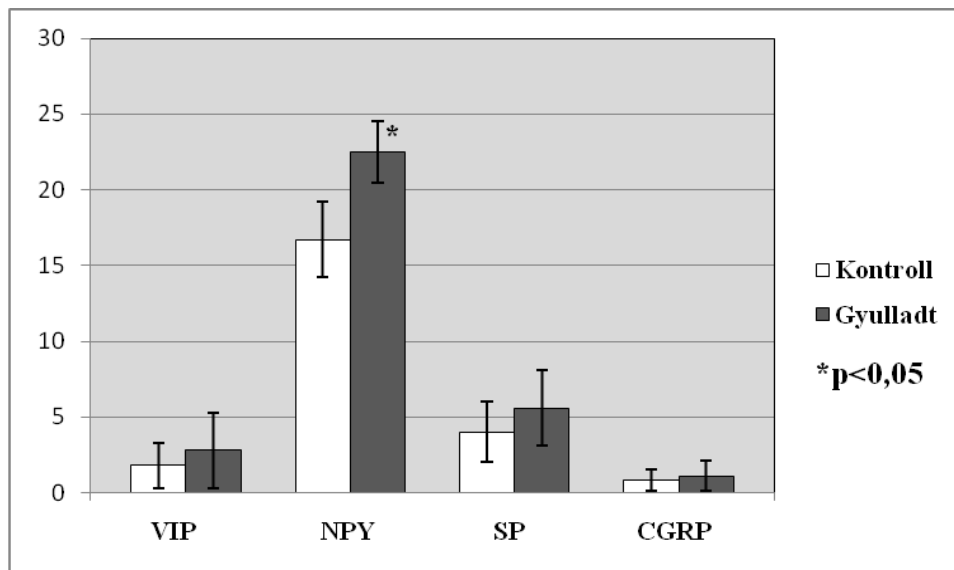
18. ábra. Gastritises patkány gyomornyálkahártyában a VIP IR idegrostok (nyilak) száma szignifikánsan megemelkedett. Lépték = 100 μm



19. ábra. Különböző neuropeptid tartalmú immunreaktív idegrostok mennyiségének változása patkány gyomornyálkahártyában gyulladás hatására /100μm²



20. ábra. Különböző neuropeptid tartalmú immunreaktív idegrostok mennyiségének változása humán gyomornyálkahártyában /1000μm²



21. ábra. Különböző neuropeptid tartalmú immunreaktív idegrostok mennyiségének változása humán májban gyulladás hatására/100 μm²

Humán cholecystitis

Gyulladás hatására a VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,05$) (**22. ábra**). A felszaporodott idegrostok legnagyobb számban a nyálkahártyában találhatók közvetlenül a felszíni hám alatt. Egyes helyeken néha a felszíni hám lelökődött, ahol szintén számos VIP IR idegrostköteg található a tunica propriában (**23. ábra**). A NPY pozitív idegrostok száma is enyhén megemelkedett, bár ez a változás nem volt szignifikáns. A NPY IR rostok megemelkedése főleg a gyulladt epehólyag nyálkahártyában figyelhető meg, legtöbbször periarteriolarisan (**24. ábra**), de néha az erekktől függetlenül is. Az SP IR idegrostok száma viszont szignifikánsan csökkent krónikus cholecystitisben ($p < 0,05$). Csak egy-egy rost volt kimutatható az epehólyag falában, az is az izomrétegben. A CGRP idegrostok száma csökkent a kontrollhoz képest, bár ez a változás nem volt szignifikáns (**25. ábra**).

Az izomrétegek között található plexus myentericusban a VIP pozitív idegsejtek száma szintén megemelkedett (**26. ábra**).

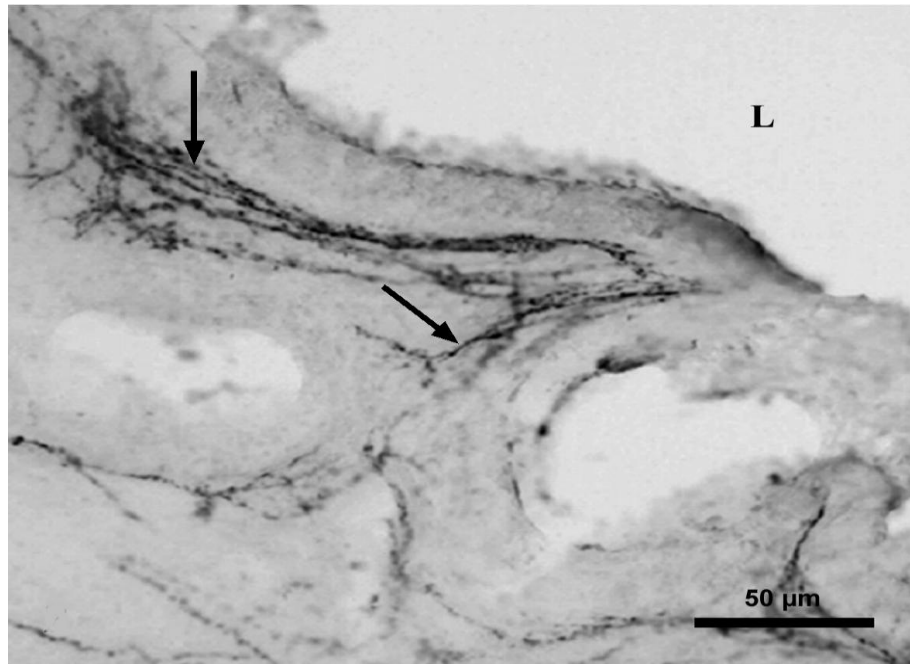
6. 3. Az immunkompetens sejtek mennyiségének változása és kapcsolata az immunreaktív idegrostokkal patológiás esetekben

6. 3. 1. Állatból származó minták

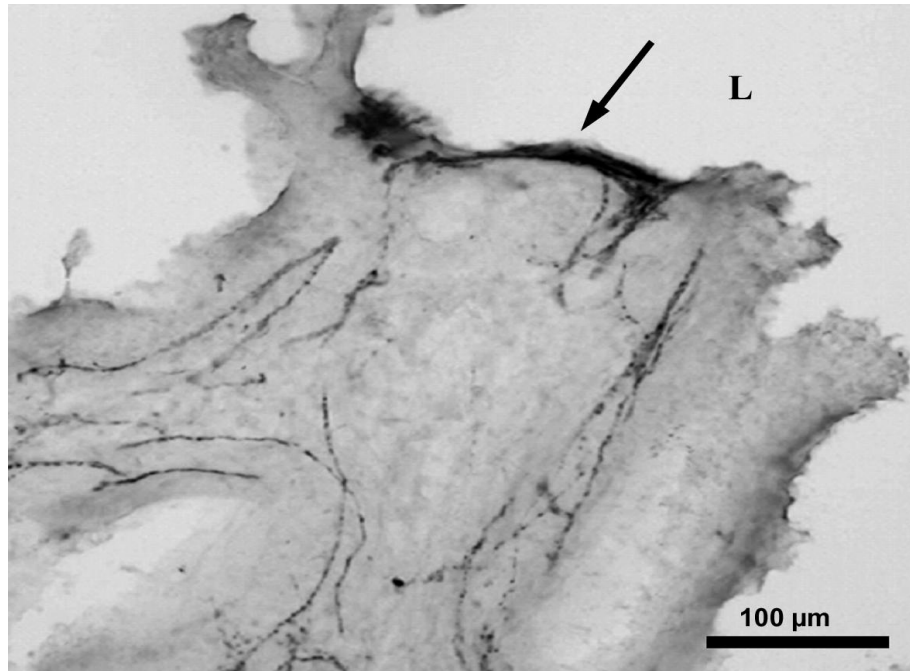
Patkányban jódecetsav indukálta gastritis

Gyulladásban a lamina propriát limfociták, plazmasejtek, hízósejtek és néhány neutrofil granulocita infiltrálta. Az SP és TNF- α IR immunsejtek száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,001$). Sok immunsejt (limfocita, makrofág, hízósejt) SP-re és TNF- α -ra egyaránt immunreaktivitást mutatott.

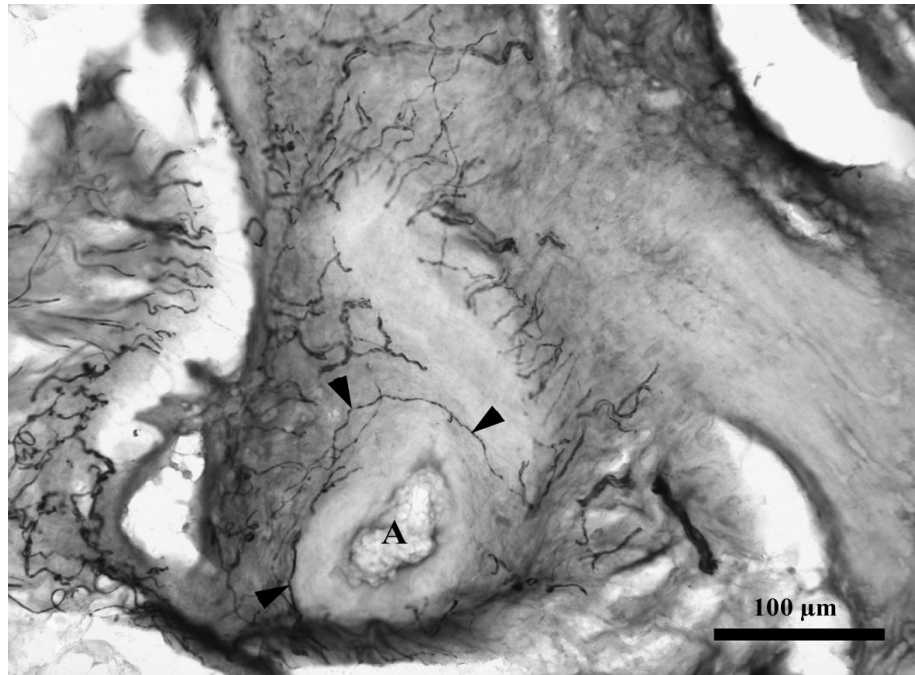
Konfokális lézermikroszkópos vizsgálat során a reakció végtermék (FITC, zöld) az SP immunreaktív sejtek cytoplazmájában látható. Néhány sejtben a TNF- α immunreaktivitást mutató (Alexa 594, piros) jelzés hiányzott, míg más sejtek TNF- α IR voltak. Fluorescens kettős jelzés során a SP pozitív immunsejtek egy része TNF- α -ra is immunjelzést mutatott. SP és TNF- α kolokalizáció az immunsejtek $23,9 \pm 1,3\%$ -ban figyelhető meg. Gastritisben a kettős immunjelzést mutató immunsejtek közeli kapcsolata látható az SP IR idegrostokkal.



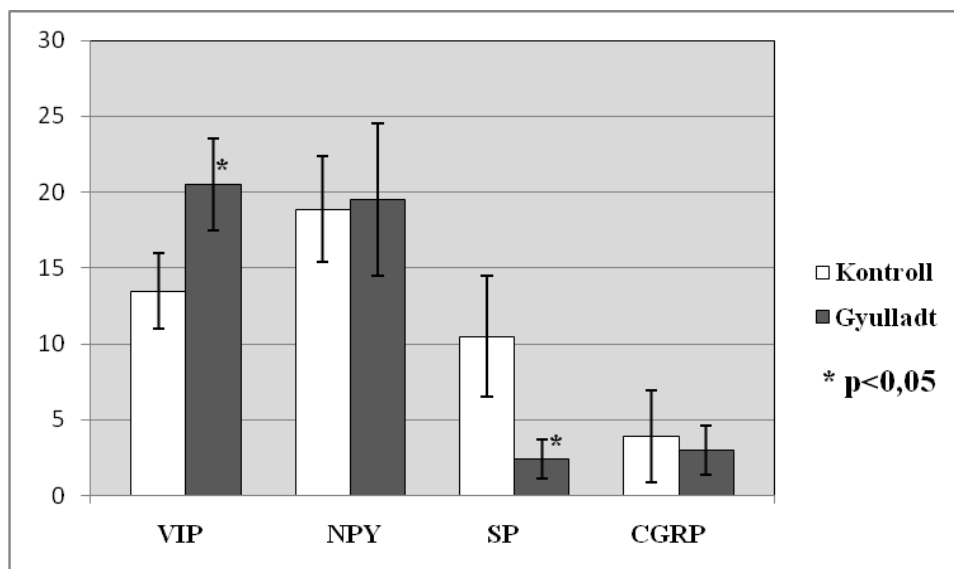
22. ábra. Gyulladt humán epehólyag nyálkahártyája (L: lumen). Nyilak mutatják a felszaporodott VIP IR idegrostokat közvetlenül a hám alatt. Lépték = 50 μm



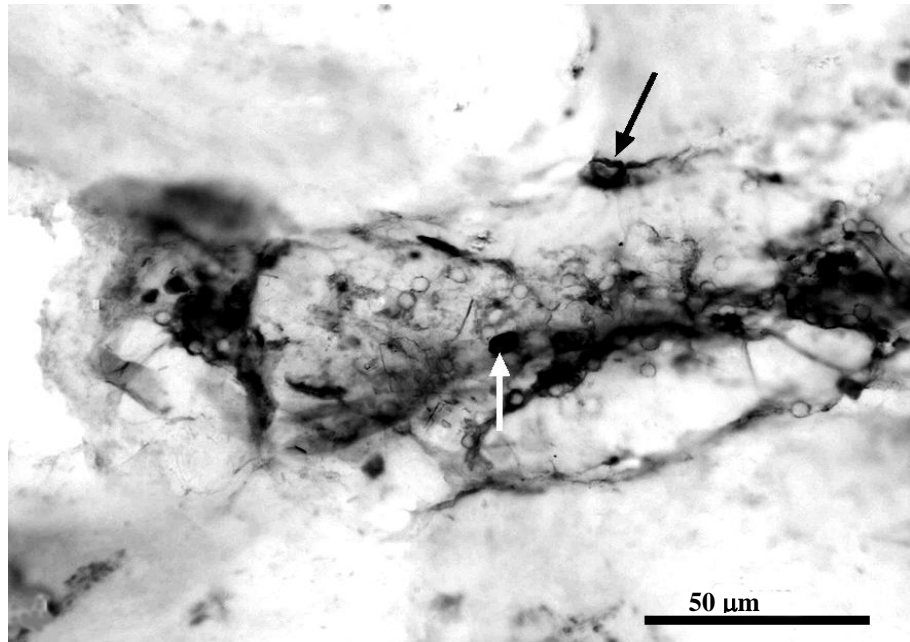
23. ábra. Gyulladt humán epehólyag nyálkahártyája (L: lumen). Nyíl jelzi a VIP IR idegrostokat a hámhiányos terület alatt a tunica propriában. Lépték = 100 μm



24. ábra. Gyulladt humán epehólyag falának részlete. Közvetlenül az erek körül számos NPY IR idegrost figyelhető meg (A: arteriola)
Lépték = 100 μm



25. ábra. Különböző neuropeptid tartalmú immunreaktív idegrostok mennyiségének változása humán epehólyag nyálkahártyájában gyulladás hatására /100 μm²



26. ábra. Plexus myentericus részlete humán cholecystitisben. A VIP IR idegsejteket nyilak jelzik. Lépték = 50 μm

6.3.2. Humán minták

Humán gastritis

Nagyszámú NPY és SP IR immunsejt fordul elő gastritisben. Néhány kicsi, kerek sejt közülük (6-10 μ m átmérőjű) limfocita volt.

Az immunreaktív immunsejteket az egész metszetben megszámlálva, azok 16,8 %-a mutatott immunreaktivitást NPY-ra és 9,4%-a SP-re.

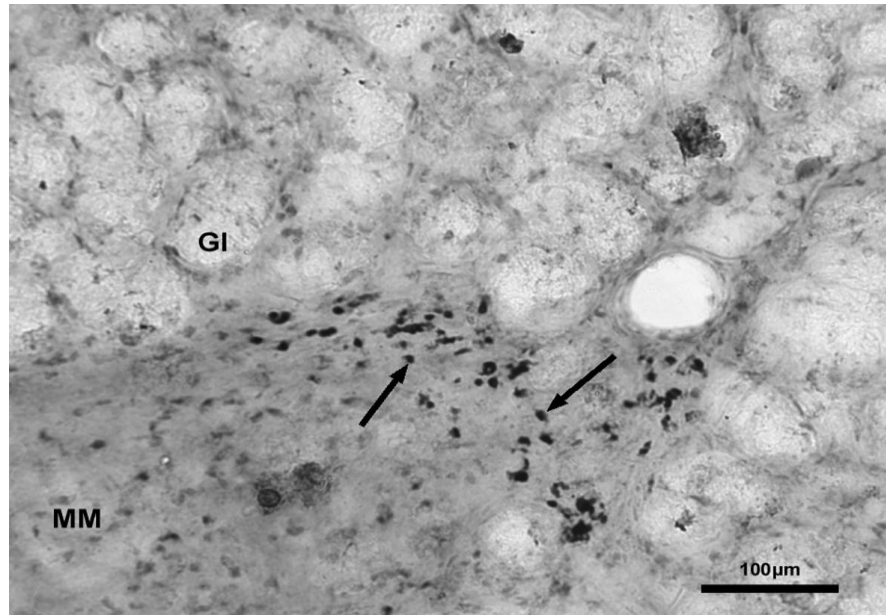
Elektronmikroszkópos vizsgálat alátámasztotta, hogy ezek a sejtek NPY-ra és SP-re immunreaktivitást mutató limfociták. A reakció végterméke a citoplazmában és a membránban detektálható. A távolság az IR idegrostok és immunsejtek között körülbelül 1 μ m volt, néha kevesebb, mint 200 nm. Néhány esetben a degranulálódott hízósejtek az IR idegrostok közvetlen közelében láthatók.

TNF- α pozitív immunsejtek (limfocita, makrofág) száma szignifikánsan megemelkedett gyulladás hatására ($p < 0,001$). Ezen sejtek a lamina propriában figyelhetők meg, de nem detektálhatóak az epitelsejtek között (**27. ábra**). A TNF- α immunreaktivitás a pozitív sejtek citoplazmájában látható.

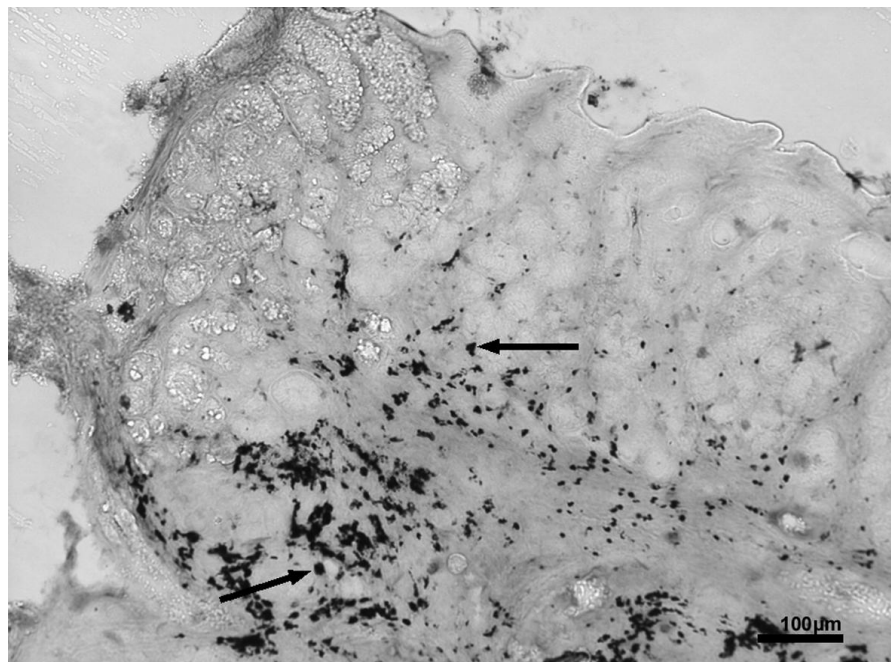
Gastritisben NF- κ B aktivitást mutató immunsejtek csoportját lehet megfigyelni, ahol az NF- κ B nem csak a citoplazmában detektálható nagy mennyiségben, hanem a sejtek magjaiban is, igazolva ezekben a sejtekben az NF- κ B aktiválódását. Az aktív NF- κ B IR sejtek száma megemelkedett az ép szövethez képest (**28. ábra**). Főleg a mirigyek körül figyelhetők meg. Az aktív sejtek, melyek főleg a mirigyek körül figyelhetők meg, 22%-a hízósejt és 45%-a limfocita.

Konfokális lézermikroszkópos vizsgálat kimutatta, hogy a zöld reakció végtermék (FITC) az SP tartalmú idegrostokban és immunsejtekben látható. A sejtek egy része TNF- α jelölést (piros reakciót, Alexa 594) is mutatott (**29. ábra**). Fluoreszcens kettős jelzés során az SP pozitív immunsejtek egy része NF- κ B (Alexa 594) is immunjelzést mutatott (a jelzés a sejtek magjában volt látható) (**30. ábra**).

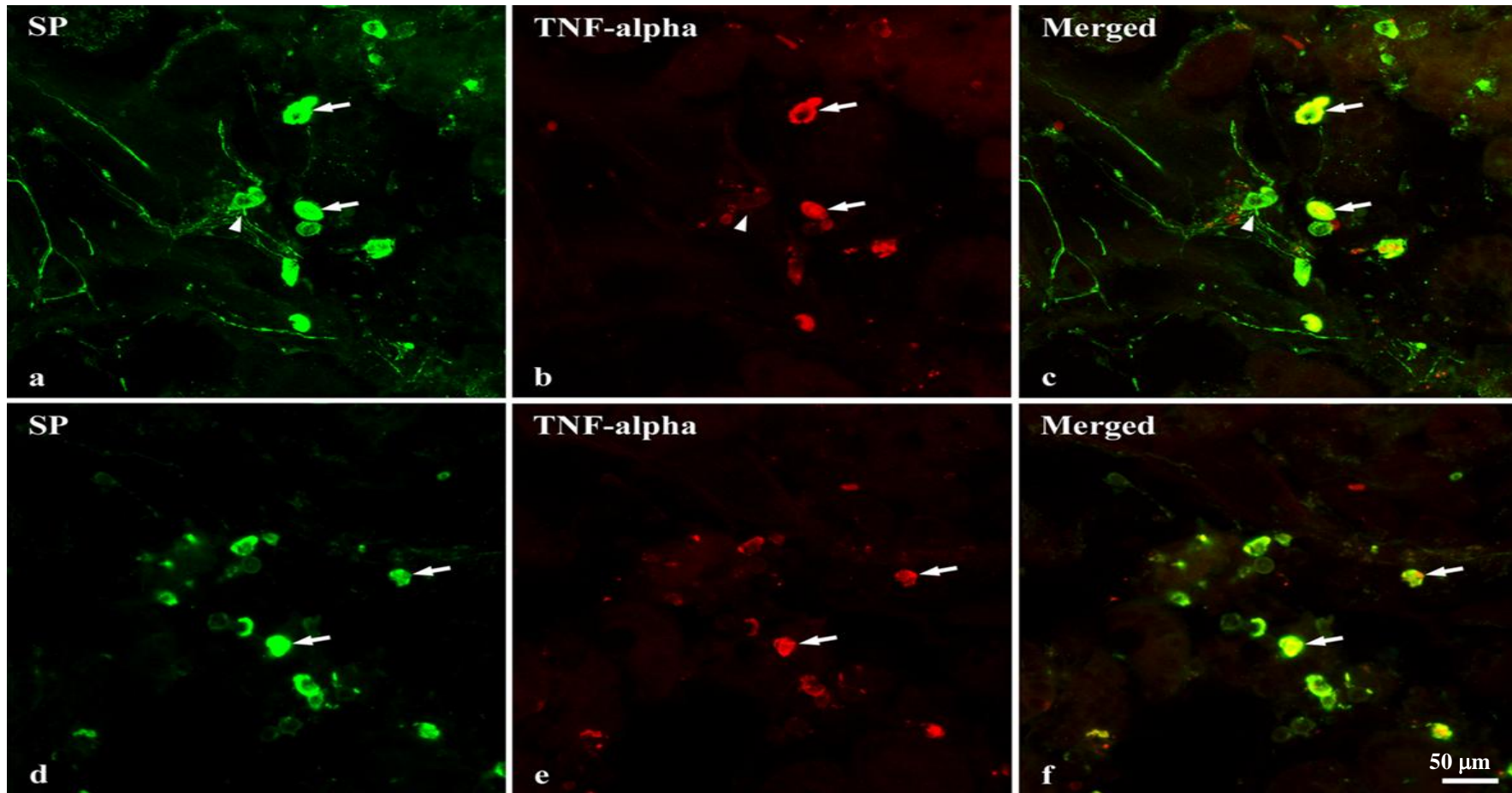
Elektronmikroszkópos vizsgálat során a reakció végterméke a citoplazmában figyelhető meg TNF- α IR sejtek esetén (**31. 32. ábra**), míg NF- κ B IR sejtekben a reakció végterméke a magban látható, ezzel is alátámasztva az NF- κ B heterodimer aktiválódását (**33. ábra**).



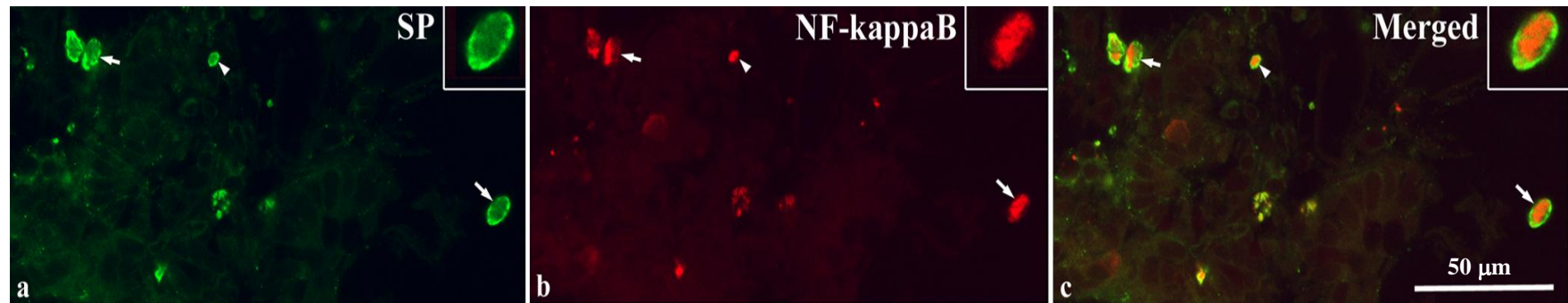
27. ábra. A tunica mucosa egy része humán gastritisben. A nyilak a TNF- α IR immunsejtekre mutatnak a mirigyek alatt. GL: mirigy, MM: lamina muscularis mucosae. Lépték = 100 μ m



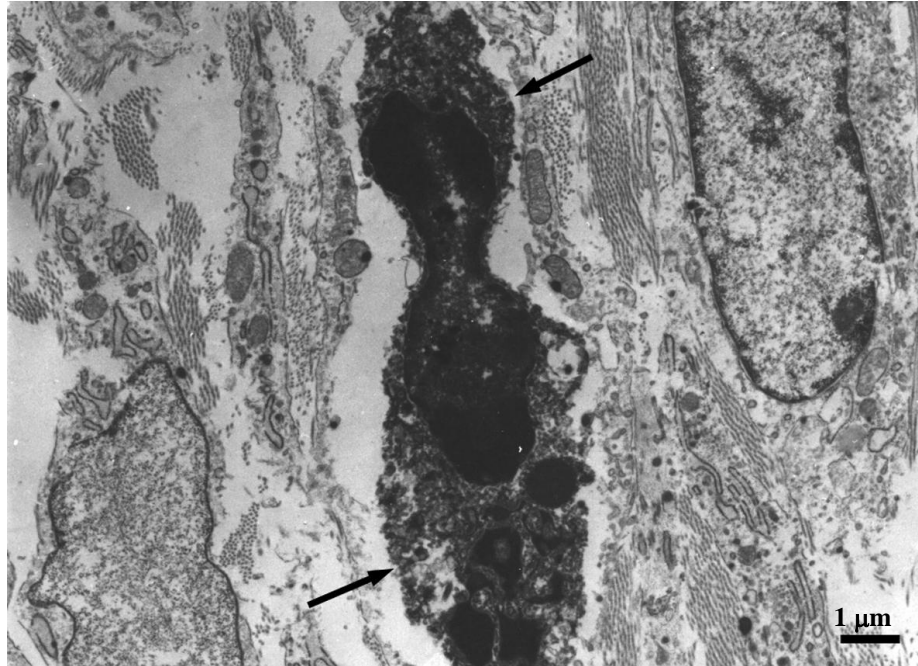
28. ábra. Gastritises humán gyomor nyálkahártya részlete. Nyilak a NF- κ B immunreaktivitást mutatják az immunsejtek magjában. Lépték = 100 μ m



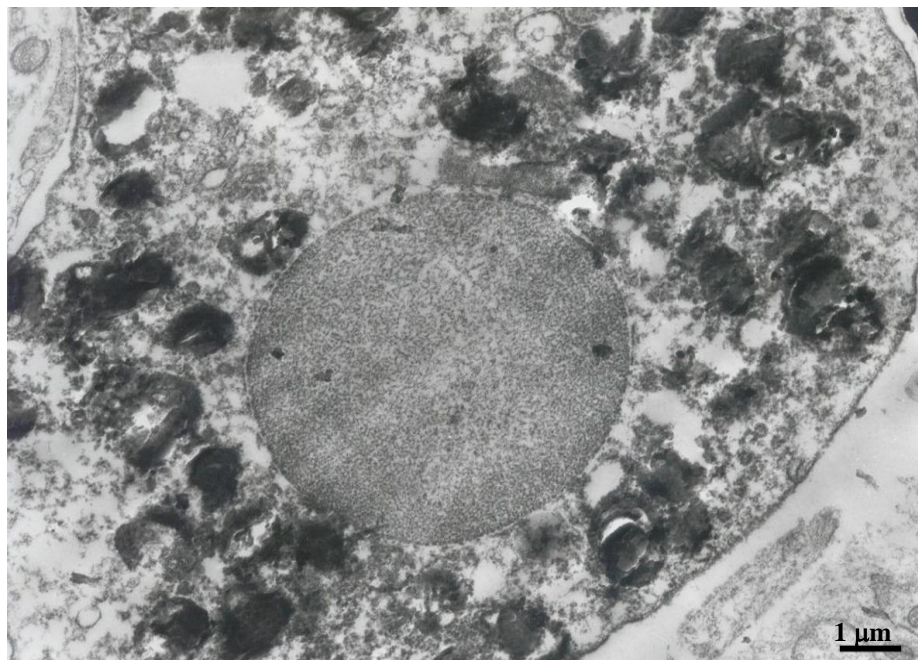
29. ábra. Konfokális mikroszkópos képeken IR idegrostok, idegsejtek és aktivált immunsejtek láthatók humán gastritisben. **a, d:** SP IR immunsejtek (nyilak) láthatók a lamina propriában a mirigyek körül. A nyílhegy a SP IR idegrost közelében lévő aktivált hízósejtet mutatja. **b, e:** A nyilak néhány TNF- α immunreaktív hízósejtire mutatnak. **c, f:** A nyilak a kettős jelzésű SP és TNF- α IR immunsejteket jelölik. Lépték = 50 μ m



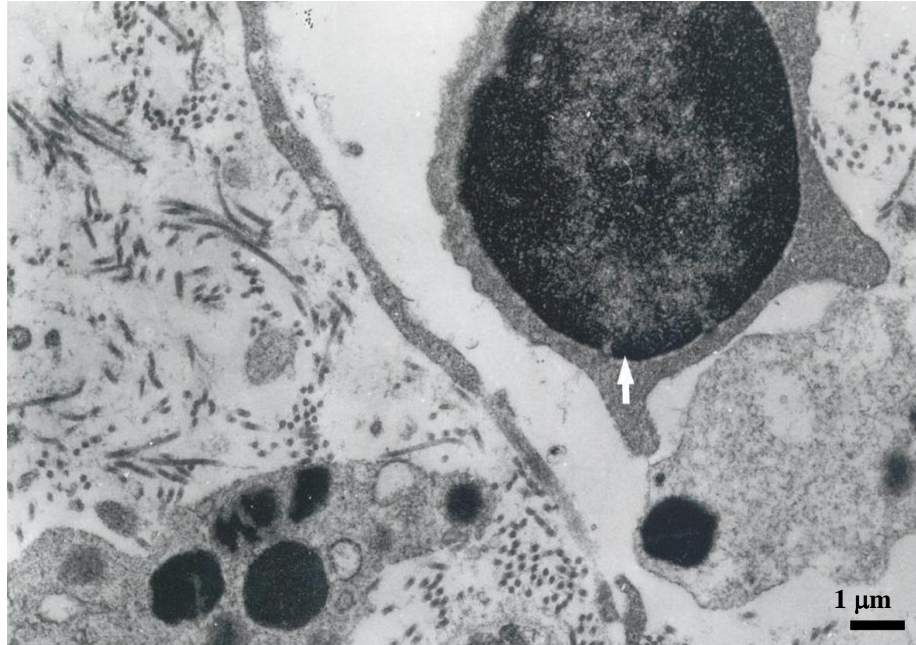
30. ábra. Konfokális mikroszkópos képen a SP és NF- κ B immunsejtek láthatók humán gastritisben. Fluorescens kettős jelzés mutatja a SP (FITC, zöld) fluorescens-pozitív immunsejteket, amik NF- κ B-vel is jelzettek; ez esetben az immunjelzés (Alexa 594, piros) a sejtek magjában figyelhető meg. A kis képen az egyik kettős jelzésű hízósejt látható nagyítva. **a:** A nyilak a SP pozitív hízósejteket, a nyílhegyek a SP IR limfocitákat jelzik. **b:** A nyilak és a nyílhegyek ugyanezen sejteket mutatják, amik NF- κ B-re is immunreaktívak. **c:** A nyilak a kettős jelzésű (SP-re és NF- κ B-re egyaránt IR) sejteket jelölik. Lépték = 50 μ m



31. ábra. TNF- α IR granulocita elektronmikroszkópos képe humán gastritisben. Az immunjelölés (nyilak) a sejt citoplazmájában látható. Lépték = 1 μ m



32. ábra. Humán gastritisben látható TNF- α pozitív hízósejt elektronmikroszkópos képe. Az immunreaktivitás a sejt citoplazmájában látható. Lépték = 1 μ m



33. ábra. NF- κ B pozitív immunsejt elektronmikroszkópos képe humán gastritisben. Az immunreaktivitás főként a sejt magjában (nyíl) figyelhető meg. Lépték = 1 μ m

Humán autoimmun hepatitis

Számos limfocita, hízósejt és néhány Kupffer sejt (**34. ábra**) mutatott immunreaktivitást NPY-ra és SP-re. Ezen sejtek a portális kötőszövetben és a parenchymában egyaránt kimutathatók voltak. NPY pozitív limfociták és hízósejtek közeli kapcsolata figyelhető meg a NPY IR idegrostokhoz.

Hepatitisben a TNF- α (**35. ábra**) és NF- κ B IR immunsejtek száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,001$). A TNF- α reakció végterméke a pozitív sejtek citoplazmájában figyelhető meg. Az IR sejteket méretük és alakjuk szerint a limfociták, makrofágok és polimorfonuklearis sejtek közé tartoznak.

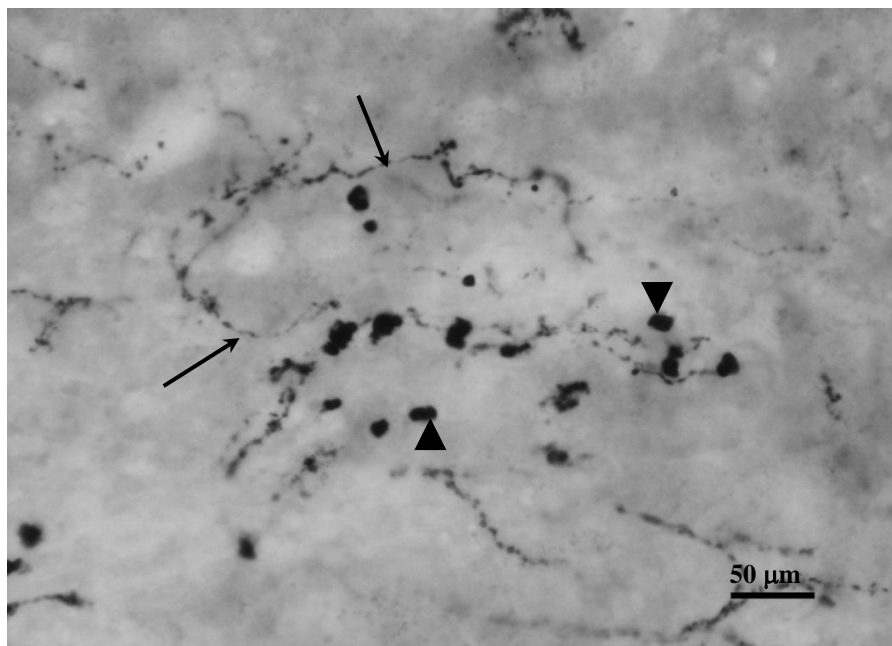
Elektronmikroszkópos vizsgálat során az SP-re, NPY-ra és TNF- α -ra immunreaktivitást mutató sejtekben a reakció végterméke a membránban és a cytoplazmában mutatható ki. Az NF- κ B IR sejtekben a reakció végterméke a magban látható. A vizsgálat alátámasztotta, hogy ezek a sejtek főként limfociták, plazmasejtek, és megfigyelhető egy-egy Kupffer sejt is.

Fluoreszcens kettős immunjelzés kimutatta a NPY IR (FITC, zöld) immunsejteket és TNF- α pozitív limfocitákat, ezekben a sejtekben a TNF- α (Alexa 594, piros) és a NF- κ B (Alexa 594, piros) kolokalizáció nem figyelhető meg. Néhány SP pozitív (FITC, zöld) immunsejt NF- κ B-re (Alexa 594, piros) is immunreaktivitást mutatott, ahol a jelzés a sejtek magjában láthatók (**36. ábra**).

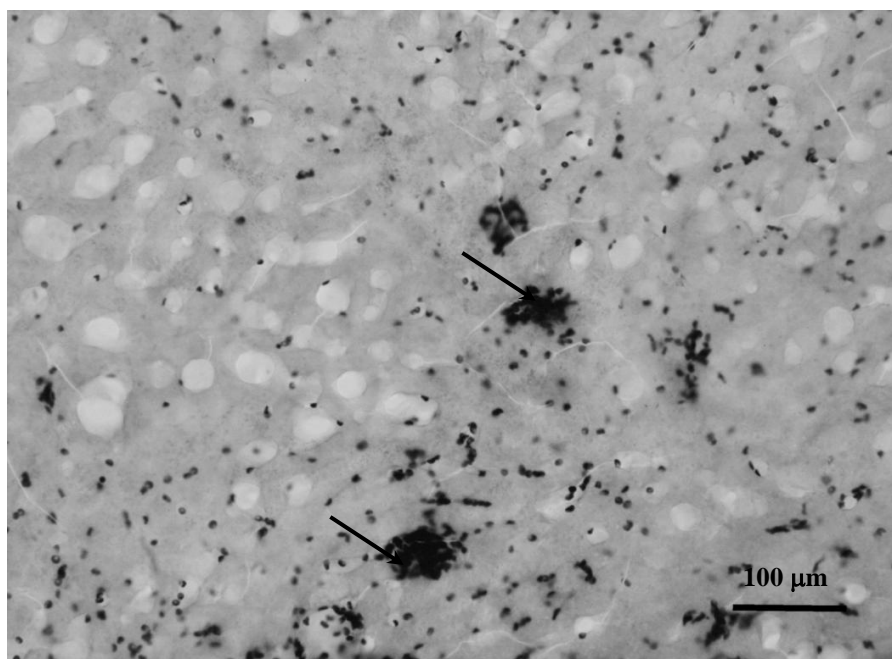
Humán cholecystitis

Cholecystitisben a különböző immunreaktivitást mutató idegrost mellett számos immunkompetens sejt immunjelzést mutatott SP-re (**37. ábra**), CGRP-re és VIP-re. Ezen sejtek főleg a nyálkahártyában találhatóak. Egyes esetekben az IR idegrostok és immunkompetens sejtek között nagyon közeli kapcsolatot is megfigyelhettünk.

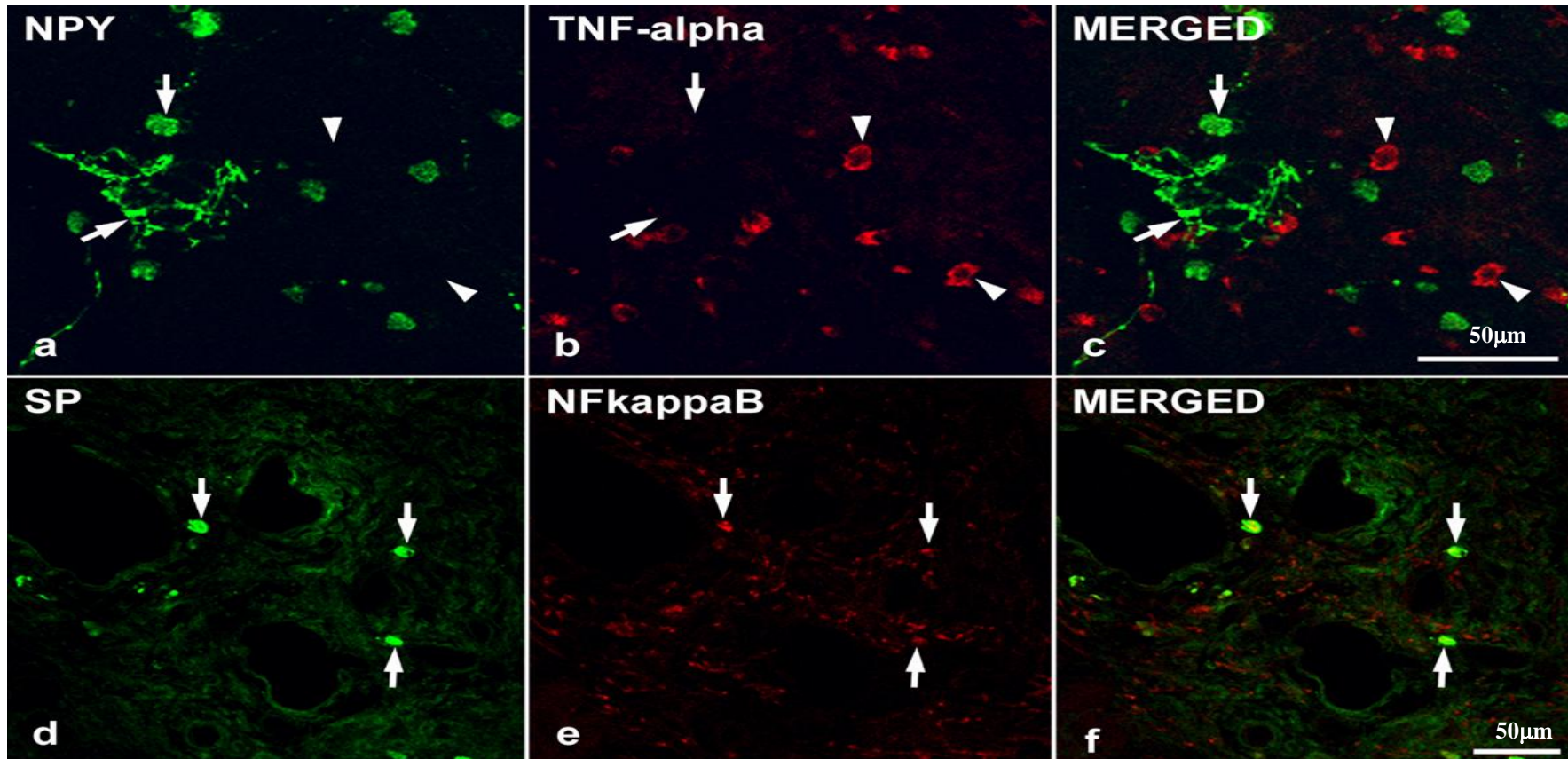
Elektronmikroszkópos vizsgálat alátámasztotta, hogy az immunreaktivitást mutató sejtek limfociták, plazmasejtek és hízósejtek. A reakció végterméke a membránban és a citoplazmában detektálható. A távolság az IR idegrostok és immunsejtek között kevesebb, mint 1 μ m volt.



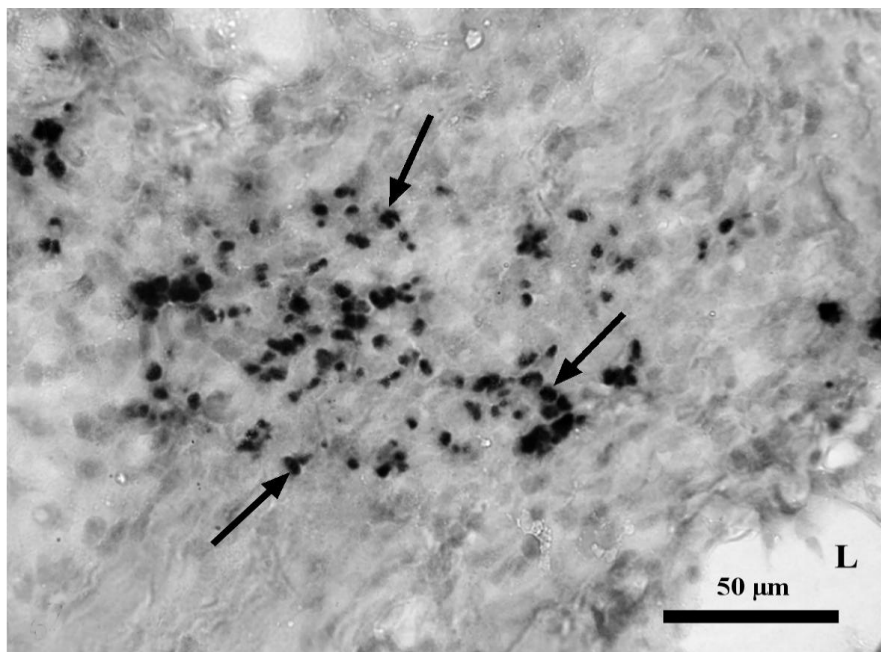
34. ábra. Humán autoimmun hepatitisben a NPY IR idegrostok (nyilak) és NPY pozitív Kupffer sejtek (nyílhegyek) láthatók.
Lépték = 50 μm



35. ábra. Gyulladt humán májlebenye részlete. A nyilak a TNF- α IR immunsejteket jelölik. Lépték = 100 μm



36. ábra. Kettős jelzésű idegrostok és limfociták humán hepatitisben konfokális lézermikroszkóppal vizsgálva. **a.** NPY IR idegrostok (zöld) és immunsejtek (nyilak) közel egymáshoz. **b.** TNF- α IR limfociták (piros, nyílhegyek), a reakció végterméke a citoplazmában lokalizálódik. **c.** Kolokalizáció nem figyelhető meg. **d.** SP IR immunsejtek (zöld, nyilak) közel a portális triászhoz. **e.** Néhány sejt NF- κ B-ra immunreaktív (piros, nyilak). **f.** Ezen sejtekben a SP és NF- κ B kolokalizálódik (sárga, nyilak). Lépték=50 μ m



37. ábra. Gyulladt humán epehólyag nyálkahártyájában számos SP IR immunsejt található (L: lumen). Lépték = 50 μm

6. 4. Új eredményeink

1. Patkányban kísérletesen előidézett gastritisben és humán gastritisben SP, NPY és VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,05$), míg a CGRP IR idegrostok mennyisége csökkent.
2. Patkányban jódecetsav indukálta gastritisben a SOM és CGRP pozitív endokrin sejtek száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,001$).
3. Gastritisben a gyulladásozó sejtek száma is megemelkedett. Számos limfocitát mutattunk ki, ami immunreaktívává vált NPY-ra és SP-re.
4. Patkányban jódecetsav indukálta gastritisben fluorescens kettős jelzés során a SP pozitív immunsejtek egy része TNF- α -ra is immunjelzést mutatott.
5. Humán gastritisben a TNF- α pozitív immunsejtek száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,001$). Számos aktív NF- κ B IR sejt jelent meg a nyálkahártyában. Fluorescens kettős jelzéssel bizonyítottuk, hogy a SP IR immunsejtek egy része TNF- α -ra, másik része NF- κ B-re immunjelzést mutatott.
6. Humán és tengerimalac májban az általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrostok mennyisége és lokalizációja hasonló volt.
7. Humán, macska és tengerimalac májban elsőként mutattunk ki intraparenchymálisan idegsejteket.
8. Autimmun hepatitisben a NPY IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,05$). A SOM, SP és a VIP IR idegrostok száma is megemelkedett, de az eltérés nem volt szignifikáns.
9. Az NPY IR idegrostok autoimmun hepatitisben nagyon közel (kevesebb, mint $1\mu\text{m}$ távolságra) helyezkednek el a limfocitákhoz és a makrofágokhoz, amelyek néha szintén NPY-t tartalmaznak.
10. Hepatitisben a TNF- α és a NF- κ B pozitív immunsejtek száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,001$). Fluorescens kettős immunjelzés kimutatta, hogy a NPY IR immunsejtekben a TNF- α és a NF- κ B kolokalizáció nem figyelhető meg. Néhány SP pozitív immunsejt NF- κ B-re is immunreaktivitást mutatott.

11. Humán cholecystitisben a VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett, míg a SP IR idegrostok száma szignifikánsan csökkent ($p < 0,05$).
12. Cholecystitisben az aktivált immunsejtek a gyulladt nyálkahártyában SP, CGRP és VIP IR-vá váltak.
13. Elektronmikroszkópos vizsgálataink bizonyították, hogy állati és humán gyomor, máj és epehólyag gyulladásban a neuropeptid tartamú idegrostok és immunsejtek nagyon közeli kapcsolatban (20 nm-1 μ m) találhatóak.

7. Megbeszélés

Az emlős szervezet szerteágazó működésének alapfeltétele a külső és belső egyensúly megléte, amelyet idegi, hormonális és immunológiai mechanizmusok biztosítanak. A legutóbbi irodalmi adatok számos zsigerből alátámasztották a neuropeptid IR idegrostok és immunkompetens sejtek szoros kapcsolatát, ami az ideg- és immunrendszer között meglévő kölcsönös egymásra hatás bizonyítéka. Éppen ezért az egyes betegségek kialakulásában nemcsak az immunrendszer játszik szerepet, hanem az idegrendszer is, azáltal, hogy modulálja az immunsejtek működését. Az irodalmi adatok alapján ismeretes, hogy számos immunsejt (aktiválódott limfocita és makrofág) is képes különböző körülmények (gyulladás, sérülés) között neuropeptideket termelni, és ugyanazon peptid receptorokat expresszálni (Abad és mtsai 2003, Bracci-Laudiero és mtsai 1996, Fehér és mtsai 2001, Leceta és mtsai 1996, Li és mtsai 2000). Az aktivált immunsejtekből felszabadult neuropeptidok együtt hatva fokozhatják a gyulladást, visszahathatnak a termelődésük helyére (axon, immunsejt) és fokozhatják az idegrostokból felszabaduló neuropeptidok hatását is. Ezáltal az aktiválódott immunkompetens sejtek további gyulladásos faktorokat is felszabadíthatnak, szövetkárosodást idézhetnek elő.

A fent említett tényekből következik, hogy a betegségek lefolyását, kezelését nemcsak az immunrendszeren, hanem az idegrendszeren keresztül is lehet befolyásolni. A NPY, SP, CGRP, VIP és SOM olyan peptidok, amelyek leginkább részt vesznek a neuroimmunmodulációban (Mignin és mtsai 2003), és szerepet játszanak a különböző szervek működésében és a gyulladásban.

Régóta ismert, hogy az immunrendszer működését a pszichés állapot és az idegrendszer működése egyaránt befolyásolja. Az immunsejtek és az idegrostok szoros morfológiai kapcsolatban állnak (Bienenstock és mtsai 1987, 1991, Botchkarev és mtsai 1997, Church és mtsai 1989A, 1989B, Dimitriadou és mtsai 1990, Dvorak és mtsai 1992, Rozniecki és mtsai 1999, Tabakman és mtsai 2004), ami bizonyítja, hogy az ideg- és az immunrendszer közötti információcsere kétirányú lehet. A gyulladásos folyamatokban a hízósejtek indító szerepet is játszanak, mely tovább aktiválja a többi immunsejtet, és azok aggregációjához vezet. A hízósejtek hozzájárulhatnak az immunsejtes infiltráció kialakulásához, és a gyulladás krónikussá válásához is. A

hízósejtek befolyásolják a T limfociták bevándorlását, valamint a belőlük felszabadult kemokinek (IL-16, limfotaktin) közvetlenül indukálják a T sejtek vándorlását (Zhao és mtsai 1997, 2002). A hízósejtek által termelt hisztamin és a különböző neurotrofinok (Leon és mtsai 1994, Skaper és mtsai 2001) ingerlik az érző idegrostokat (Vedder és Otten 1991), így aktiválva az axon reflexet, ami még több hízósejt működését befolyásolhatja. A folyamat circulus vitiosusként megemeli mind a hízósejtek, mind a neuropeptid tartalmú idegrostok számát és a NGF szintet is. Ezen folyamat következményeként megemelkedhet az immunreaktív idegrostok száma. Az immunsejtekben termelődő különböző citokinek az idegrostok degenerációjában, leziójában és regenerációjában is fontos szerepet játszhatnak (Rothwell 1998, 2000). Az idegrostba adott TNF- α degenerációt eredményez, míg az IL-1 NGF szintézist indukál (Malaviya és mtsai 1996). Számos citokin (IL-1, EGF, FGF, IL-1 β , PDGF, TGF) képes serkenteni a NGF szintézisét fibroblastokban és keratinocitákban (Lindholm és mtsai 1987, 1988, Matsuda és mtsai 1998, Safieh-Garabedian és mtsai 1995).

7. 1. 1. A gyomor beidegzése

A gyomor működését mind a vegetatív mind az érző idegelemek együtt szabályozzák. Két saját idegi hálózattal is rendelkezik: plexus submucosus Meissneri, plexus myentericus Auerbachi, mely szimpatikus és paraszimptikus rostokat egyaránt kap. A paraszimptikus preganglionaris neuronok a nucleus dorsalis nervi vagi-ban találhatóak. Rostjaik a n. vagus-szal jutnak a szerv intramurális ganglionjaiba (plexus submucosus Meissneri, plexus myentericus Auerbachi), ahol átkapcsolódnak. A szimpatikus preganglionaris neuronok a Th₅₋₁₂ gerincvelői szegmentumokban helyezkednek el, a ggl. coeliacumban és a ggl. mesentericum superiusban kapcsolódnak át. Érző beidegzését a n. phrenicuson keresztül kapja. Az idegek az erek mentén érik el a szerv falát.

Emberben az extrinsic és intrinsic érzőidegekből felszabaduló neuropeptidek részt vesznek a gyomorsav szekréció szabályozásában, és szerepet játszanak a nyálkahártya védelemben (Wood 1992, Berthoud 1996). Centrálisan vagy perifériásan beadott neuropeptid injekció hat a savszekrécióra és a gyomornyálkahártya sérülés elleni védekezésére (Gyires 2004). A CGRP és a SP IR idegrostok beidegzik a felső gastrointestinalis traktusban a tunica mucosa és a submucosa ereit (Green és Dockray

1987, Sternini és mtsai 1987). SP és CGRP macska gyomor antrumában izomkontrakciót okoz, mivel a SP és a CGRP IR idegrostok mutathatók ki a plexus myentericusban, de a körkörös izomban csak SP IR rostok láthatók (Ouyang és mtsai 1998). Gyomornyálkahártya sérüléskor a CGRP-nek preventív és érújraképző hatása van, így elősegíti a fekélygyógyulást. Ezért a CGRP fontos szerepet játszik a gyomornyálkahártya védelemében és az integritásának fenntartásában (Ohno és mtsai 2008). A VIP részt vesz a simaizom relaxációban, így a gyomor tónusának szabályozásában (Severi és mtsai 2006). SOM is hatással van az abszorpcióra, szekrécióra és a motilitásra (Corleto 2010). NPY mind az extrinsic szimpatikus adrenerg idegvégződéseken, mind a gastrointestinális traktus intrinsic idegeiben megfigyelhető. Lokalizációtól függően számos funkcióban részt vesz: szabályozza a vérkeringést, a motilitást, az intestinális folyadék- és elektrolittranszportot (McIntosh és mtsai 1992). Centrálisan beadott NPY fokozza a gyomor sav- és pepszinszekrécióját, valamint a szerv vérellátását (Matsuda és mtsai 1991). Számos NPY idegsejtet és idegrostot kimutattak a gyomor myentericus plexusában, a nyálkahártyában és az erek körül (Wang és mtsai 1997).

7. 1. 2. A neuropeptid tartalmú idegrostok változása humán gastritisben és kísérletesen előidézett gastritisben patkányban

Gyulladás során az IR idegrostok száma különbözőképpen változott meg. Az SP, NPY és VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett gyulladásban, míg a CGRP pozitív idegrostok száma kissé csökkent a kontrollhoz képest. Az SP és a CGRP, mint mediátorok részt vesznek a neurogén gyulladásban (Batbayar és mtsai 2003, Levine és mtsai 1984, Ottaway és Stanisiz 1995). Ezen neuropeptidek a primer szenzoros idegekben szintetizálódnak, axon reflex útján a perifériás szövetek kis átmérőjű idegeiből szabadulnak fel közel az erekhez, így szerepet játszhatnak a gyulladásban és a fájdalomban, mint neurogén mediátorok. Ha ezt a reflexet károsítjuk (capsaicinnel a szenzoros afferens ideget blokkoljuk), a nyálkahártya nem mutat hyperaemiát, így ennek eredményeként kis irritációra is nyálkahártya nekrosis jön létre (Holzer és mtsai 1991, Reinshagen és mtsai 1996).

7.1.3. Immunkompetens sejtek gyomorban

Gyulladásban az SP IR idegrostok szignifikáns megemelkedése stimulálja a limfociták, monociták, neutrofil granulociták és fibroblasztok kemotaxisát (Haines és mtsai 1993, Kahler és mtsai 1993. Schratzberger és mtsai 1997, O'Connor és mtsai 1994). Direkt interakció mutatható ki a neuropeptidek és az immunsejtek között a limfoid szervekben és más gyulladásos szövetben (Lorton és mtsai 1991, Reubi és mtsai 1998). Korábban már megfigyelték, hogy a neuropeptidek hatnak a nyálkahártyában lévő limfociták differenciálódására (Pascual és mtsai 1994). Aktivitást követően a makrofágok különböző biológiailag aktív molekulákat szekretálnak (pl: oxigén és NO metabolitokat, proteázokat, citokineket, kemotaktikus faktorokat, növekedési faktorokat), amik ha kontroll nélkül szabadulnak fel, szöveti sérüléshez ill. krónikus gyulladás esetén fibrózishoz vezetnek. A VIP *in vivo* és *in vitro* gátolja a proinflammatorikus ágensek (IL-6, IL-12, TNF- α és NO) és stimulálja az anti-inflammatorikus IL-10 termelését (Martinez és mtsai 1998). Csökkenti az NF- κ B kötődést, ami számos gyulladásban részt vevő génre hat. A NPY-nak is van néhány potenciális immunológiai hatása, mint például a T helper sejtek differenciálódása, monocita mediátor felszabadulás, NK sejt aktivitás és az immunsejtek átrendezése (Bedoui és mtsai 2003). Krónikus gastritisben megfigyeltük, hogy az immunsejtek közeli kapcsolatban vannak az IR idegrostokkal, bizonyítva, hogy ezek a neuropeptid tartalmú idegrostok részt vehetnek az immunmodulációban. Gyulladásban limfociták, plazmasejtek, hízósejtek és eozinofil granulociták mindig megfigyelhetők és akkumulálódnak a gyulladt területen. Ezek az immunsejtek specifikus neurotranszmitter receptorokat expresszálnak. Az aktivált limfociták limfokineket és gyulladásos mediátorokat állítanak elő. Bizonyított, hogy az emésztőrendszerben az ideg- és az immunrendszer között kétirányú kommunikáció van (Ottaway és Stanisiz 1995, Fehér és mtsai 1997, 2001, Shanahan 1994). Az immunfunkció megváltozása hatással lehet az idegrostok megoszlására és az immunsejteken a neurotranszmitter receptorok expressziójára (Tripp és mtsai 2002).

Vizsgálataink során számos limfocitát mutattunk ki, ami immunreaktív NPY-ra és SP-re, bizonyítva, hogy gyulladásban ezek a sejtek neuropeptideket termelnek és részt vesznek a gyomor lokális immunválaszában. Korábban már

kimutatták más szövetben is, hogy a gyulladás szekréciót indukál, és az immunsejtekből (limfociták, makrofágok, eozinofil granulociták) neuropeptidok szabadulnak fel (Batbayar és mtsai 2004, Fehér és mtsai 1997, Lai és mtsai 1998, Martinez és mtsai 1999). Az izolált B és T limfocitákból készült vizsgálatok megerősítették, hogy csak az aktivált limfociták képesek NPY szintézisre (Bracci-Laudiero és mtsai 1996). Az immunpozitív hízósejtek nagy számban megtalálhatók atópiás dermatitises sérülésben és krónikus ulceratív colitisben (Toyoda és mtsai 2000). Az eddigi adatok szerint legalább 27 különböző neuroendokrin mediátort szintetizálnak a limfoid szervek sejtjei. Ezek a neuropeptidok stimulálhatnak további leukocitákat, így fokozva a gyulladásos választ (Holzer és Holzer-Petsche 1997). Az a tény, hogy számos immunsejt SP-t és NPY-t szintetizál, ahhoz a hipotézishez vezet, hogy a SP és a NPY nemcsak mediátorként vesz részt az ideg- és immunrendszer közötti párbeszédben, hanem biológiailag is parakrin és/vagy autokrin módon szerepet játszik az immunsejtek közötti interakcióban, függetlenül az érző idegektől és a neurogén gyulladástól (Fehér és mtsai 1999, Ho és mtsai 1997, Lai és mtsai 1998). A tímusz medullában és a lépben a VIP pozitív idegrostok és a VIP IR limfociták közeli kapcsolatát detektálták (Bellinger és mtsai 1997, Gomariz és mtsai 1993, 1994, Leceta és mtsai 1994). Közeli kapcsolat figyelhető meg a SP IR idegrostok, a SP pozitív limfociták és makrofágok között a kortikomedulláris junkcióban (Jurjus és mtsai 1998).

A pro- és antiinflammatorikus faktorok közötti egyensúly fontos szerepet játszik a gyulladás sikeres kontrollálásában. A VIP hatékony terápiás szer lehet számos megbetegedésben, különösen a gyulladásos és autoimmun betegségekben (pl: szeptikus sokk, rheumatoid arthritis, Crohn betegség és az autoimmun diabetes), mivel csökkenti a betegségek gyulladásos és autoimmun komponenseit (Delgado és mtsai 2003, Gomariz és mtsai 2001). Intraperitoneálisan beadott VIP véd a stressz indukálta gyomorfekélytől patkányokban. A védőhatása valószínűleg úgy nyilvánul meg, hogy gátolja a hízósejtek degranulációját és védi a gyomor szövetet a lipidperoxidációtól (Tuncel és mtsai 1998). Az étkezéskor használt chiliről kimutatták, hogy növeli a nyálkahártya védelmet a peptikus fekélytől (Kang és mtsai 1995). A capsaicin-szenzitív afferens idegek megnövelik a gyomorszövet ellenállását a sérülés ellen, és a sérült szövet gyógyulását fokozzák (Larauche és mtsai 2004, Mózsik és mtsai 2005, 2001). A proinflammatorikus peptid antagonisták, mind például az SP, befolyásolja a gyulladásos

betegségek lefolyását, mivel ezekben a folyamatokban elsődleges patológiai szerepe van (Frieri 2003).

Feltételezzük, hogy az akut és krónikus pszichogén stressz okozhat krónikus gyulladós változást a gyomorban. Ebben az esetben az extravazális limfociták fokozhatják a neurogén gyulladást és plazma extravazációt, ami a capsaicin–szenzitív primer érző idegvégződésekből felszabaduló SP-től függ, azaz az axonreflextől. Ezért a gyulladós folyamatot kiváltó és fokozó kaszkád blokkolása jó terápiás lehetőség lehet a betegség aktivitás és a fájdalomérzet kontrollálására. Feltételezzük, hogy a neuropeptidok gastritisben endogén faktorként szerepelnek, így szabályozzák az immun homeosztázist. Az immun-mikrokörnyezet függ a neuropeptidok felszabadulásának idejétől és a szomszédos immunsejtek aktivációs állapotától. A gyulladós mediátorok fokozhatják vagy modulálhatják az idegekből és az immunsejtekből a neurotranszmitterek felszabadulását.

7. 2. 1. A máj beidegzése

A máj beidegzését számos kutató tanulmányozta; működését mind a vegetatív, mind az érző idegelemek együtt szabályozzák. A paraszimpatikus preganglionaris neuronok a nucleus dorsalis nervi vagi-ban találhatóak. Rostjaik a n. vagus-sal jutnak el a májkapuban, a duodenum és az epehólyag falában lévő intramurális ganglionjaiba, ahol átkapcsolódnak. A szimpatikus preganglionaris neuronok a Th₅₋₉ gerincvelői szegmentumaiban helyezkednek el és a ggl. coeliacumban kapcsolódnak át. Érző beidegzését a jobb oldali n. phrenicuson keresztül kapja. Az idegek az erek mentén érik el a májat, majd végül a portális területeket, ahol szabályozzák a biliaris és vaszkuláris traktus működését. A perisinusoidális területen egy finom ideghálózatot alkotnak, ami direkt kapcsolatban áll a hepatocitákkal és az Ito-sejtekkel. Ezek az idegek aminerg (adrenerg), cholinerg és peptiderg rostokból állnak, melyek szabályozzák a vérrellátást, a májsejtek metabolizmusát és az epeutak motilitását. A parenchymának nincsen fájdalomérző beidegzése, mert nem tartalmaz érző idegeket. A májtokot és a ligamentum falciforme-t a n. phrenicus érző phrenicoabdominalis ágai idegzik be. A transzplantált és idegeitől megfosztott máj is bizonyítéka annak, hogy ez a külső innerváció nem fontos a szerv funkciójának a megőrzéséhez (Kuntz és Kuntz 2008).

A fény- és elektronmikroszkópos immunvizsgálatok kimutatták, hogy a májban különböző neuropeptidet tartalmazó idegrostok találhatóak. A májban a legsűrűbben a NPY IR idegrostok fordulnak elő főleg a portális triász körül, de a hepatociták és sinusoidok között is megtalálhatók. A NPY IR rostok együtt futnak az aminerg idegrostokkal, melyek ellátják a máj portális vénás, artériás és biliáris rendszerét. Az SP és SOM pozitív rostok megoszlása hasonló, de az aminerg rostokkal való kolokalizációja nem világos. A NPY, SP és SOM IR idegrostok intralobularis megoszlása species függő, hasonlóan az aminerg rostokhoz (Akiyoshi és mtsai 1998, Burt és mtsai 1989, Feher és mtsai 1992, 1991). A NPY, SP és SOM IR rostok intralobulárisan közeli kapcsolatban vannak a csillagsejtekkel és a hepatocitákkal tengerimalacban, kutyában és emberben, de patkányban és egérben nem (Akiyoshi és mtsai 1998, Ding és mtsai 1991, Ding és mtsai 1997; Féher és mtsai 1992; el-Salhy és mtsai 1993). SP IR rostok száma nem túl sok, és általában a lebezyekék periportális területén találhatóak (Akiyoshi és mtsai 1998). CGRP és VIP pozitív rostok a cholinerg és szenzoros idegekkel futnak együtt, beidegezve a vena portae és az arteria hepatica ágait, de más ereket és az epeutakat nem látják el (Berthoud és mtsai 1992, Goehler and Sternini, 1996).

Vizsgálataink során összehasonlítottuk a humán, tengerimalac, macska és patkány máj beidegzését. A humán májhoz képest az NPY IR idegrostok sűrűsége és megoszlása hasonló a tengerimalac és macska májban találtakhoz, de patkányban csak kevés IR rostot figyeltünk meg, azt is főként az erek körül. Az intrahepaticus peptiderg innerváció humán és tengerimalac szövetben hasonló volt más kutatók szerint is (Akiyoshi és mtsai 1998, Feher és mtsai 1992; el-Salhy és mtsai 1993). SP, CGRP és SOM pozitív rostok főként az afferens szenzoros idegekben találhatóak meg. Számuk közepes mennyiségű emberben és tengerimalacban, a portális erek körül láthatók, néhány rost megfigyelhető a Disse-térben. Fuller és munkatársai (1981) hisztofluorescens és farmakológiai kutatásai szerint a tengerimalac és a humán máj peptiderg beidegzése hasonlít.

Saját fény- és elektronmikroszkópos immunvizsgálataink is azt bizonyítják, hogy legjobban a humán és a tengerimalac máj beidegzése hasonlít. Az általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrostok megoszlása és mennyisége hasonló volt.

A humán májban nagyszámú NPY IR rostot mutattunk ki a portális areában és a Disse-térben. A májban ezek a rostok fontos szerepet játszanak a vérellátásban, az epekiválasztásban, a glikogén és lipid metabolizmusban (Shimazu 1996, Tiniakos és mtsai 1996). Tiniakos és munkatársai (2008) kimutatták, hogy a peptiderg idegrostok fontosak az intrauterin májfunkcióban, és szerepet játszanak a máj morfogenezisében.

Az extrinsic idegektől megfosztott májban az NPY IR idegrostok száma csökkent, de szignifikáns számú idegrost intakt maradt (Fehér és Fehér 1996). Vizsgálataink is alátámasztották, hogy a máj NPY idegrostjai a ggl. coeliacumból (Inoue és mtsai 1989) és más forrásból is származnak. Néhány NPY IR idegsejtet figyeltünk meg a porta hepatitis kötőszövetében, ez is mutatja, hogy a rostok a nagy erek körüli intrinsic ganglionokból erednek. A korábbi kiterjedt immunhisztokémiai tanulmányokkal ellentétben (ahol sorozatmetszeteket alkalmaztak) **csak a mi vizsgálataink során mutattunk ki intraparenchymálisan idegsejteket humán, macska és tengerimalac májban.** Ezeknek az intrinsic idegeknek fontos funkciójuk lehet transzplantált májban (Colle és mtsai 2004, Miyazawa és mtsai 1988).

7. 2. 2. A neuropeptid tartalmú idegrostok változása autoimmun hepatitisben

A különböző neuropeptidek szerepét számos autoimmun betegségben vizsgálták, de autoimmun hepatitisben a mi munkacsoportunk írta le először a neuropeptid idegrostok változását. Hepatitisben a NPY IR idegrostok száma szignifikánsan emelkedett. Autoimmun hepatitisben a NPY fontos szerepet tölt be az erek tágaságának szabályozásával, mivel ezek az idegrostok plexust alkotnak a portális triász erei és vena centrálisok körül (Thune és mtsai 1986). Számos SP pozitív idegrost a portális területeken és a parenchymában a Disse-terekben is kimutatható, ezen rostok száma megemelkedett más autoimmun betegségekhez hasonlóan (Lee és mtsai 2002). Kevés CGRP IR idegrost volt látható. Az érző idegek főként két neuropeptidet tartalmaznak: SP-t és CGRP-t. A SP proinflammatorikus hatása ismert, míg a CGRP antiinflammatorikus hatású, gátolja a T helper1 citokin, TNF szekréción és a leukocita proliferációt. Rheumatoid arthritisben is a SP IR idegrostok túlsúlya figyelhető meg a CGRP pozitív idegrostokhoz képest, a különbség oka egyelőre nem ismert (Dirmeier és mtsai 2008). A SOM és a VIP IR idegrostok száma is megemelkedett, de az eltérés nem volt szignifikáns. A VIP egy potenciális gyulladásgátló faktor, szabályozza az pro- és

antiinflammatorikus mediátor termelést. A plazma VIP szint mérése értékes laboratóriumi paraméter lehet a gyulladásos betegségek aktivitásának a követésére, és felveti azt a lehetőséget, hogy a VIP új alternatív terápiás lehetőség lehet akut, krónikus gyulladásos folyamatok és autoimmun betegségek kezelésében (Chorny és mtsai 2006).

7. 2. 3. *Immunkompetens sejtek autoimmun hepatitisben*

Gyulladásban a szövetet infiltráló T limfociták fontos szerepet játszhatnak az autoimmun májbetegség immun-patomechanizmusában (Coppel és Gershwin 1995, Palmer és mtsai 2002, Tiegs 2003). Ezen sejtek a Kupffer sejtekkel együtt nagy mennyiségű proinflammatorikus citokint szekretálnak és hatnak az NK sejtek működésére is (Lohse és mtsai 2010). Ezek az aktivált immunkompetens sejtek (limfociták, monociták, hízósejtek és makrofágok) a citokinek teljes repertoárja mellett más gyulladásos mediátorokat (leukotriének, prosztaglandinok) is szekretálnak. Májgyulladásban az NK sejtek száma megemelkedik és a sejtek aktívvá válnak (Mühlen és mtsai 2004). Jól ismert tény, hogy krónikus vírushepatitisben és autoimmun hepatitisben a szerv károsodásáért a periportális areát infiltráló aktivált T limfociták felelősek (Dienes és mtsai 1987, Volpes és mtsai 1991). Számos immunsejt expresszál NPY-t indukció hatására (Schwarz és mtsai 1994, Batbayar és mtsai 2004, Sipos és mtsai 2008, 2006). Kutatásunk során kimutattuk, hogy gyulladás során az NPY idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett, és ezek a rostok közel helyezkednek el a limfocitákhoz és makrofágokhoz, amelyek néha szintén NPY-t tartalmaznak. Ez a morfológiai elhelyezkedés feltételezi, hogy humán hepatitisben az idegrostok és az immunsejtek között interakció lehet. A NPY modulálja az immunsejtek különböző funkcióit, pl: a hízósejtek hisztamin szekrécióját, leukociták migrációs képességét (Bedoui és mtsai 2001), limfociták és makrofágok citokin felszabadulását (De la Fuente és mtsai 2001, Kawamura és mtsai 1998), makrofágok fagocitózisát (De la Fuente és mtsai 1993), a kemotaxist (Ahmed és mtsai 1998), és a granulociták NO és reaktív oxigén produkcióját (Bedoui és mtsai 2008). Vizsgálataink kimutatták, hogy humán májban a NPY fontos szerepet játszik a gyulladás modulálásában. Antigén expozíció hatására az aktivált immunsejtekben megemelkedik számos citokin (pl: TNF- α) és néhány neurotransmitter (NPY) szekréciója, amelyek direkt és indirekt hatnak az idegrostokra, ami viszont további neuroimmunmodulációt stimulál a májban.

Bizonyított, hogy az NPY gátolja a neurogén gyulladás kialakulását a neuropeptidek prejunkcionális gátlásával. Ha gyulladás hatására NPY szabadul fel az idegvégződésekből és az immunsejtekből, csökkentheti a proinflammatorikus citokinek szekrécióját, és talán szabályozhatja az antigén prezentációt is a humán májban. T-sejt stimulációkor a NPY növeli a citokinek (IL-4), kemokinek (pl: MIP-1-béta) és gátolja az IFN- γ felszabadulást (Kawamura és mtsai 1998). Zukowska és munkatársai (2003) szerint az NPY fontos szabályozó szerepet játszik a különböző patofiziológiás körülményekben elősegítve az interakciót a szimpatikus idegrendszer, érrendszer és immunrendszer között. NPY protektív hatású kísérleti szepszisben, mivel endotoxin okozta sokkban fokozza a NPY-mediált és az adrenerg eredetű vazokonstriktiót (Hauser és mtsai 1993). A NPY antiinflammatorikus hatású Y1 és Y2/Y5 receptorokon keresztül: csökkenti a granulocita akkumulációt, fagocitózist, peroxidok termelését, növeli a NO képződést (Dimitrijevic és mtsai 2006). Tehát az NPY egy új potenciális lehetőség lehet a citokin-mediált autoimmun és gyulladásos betegségek terápiájában, így az autoimmun hepatitisben is.

Az SP részt vesz az immunrendszer számos biológiai működésében, így az immunsejtek citokin termelésében is (Lee és mtsai 1994, Ho és mtsai 1996, Sipos és mtsai 2008). Neonatálisan capsaicin kezelt egerekben a primer afferens idegrostokból hiányzik a SP immunreaktivitás, ami proinflammatorikus citokinek (TNF- α , INF- γ) szintjének csökkenésével jár, így megnő a hepatoprotektív citokinek produkciója, ami megvédi a májat a károsodásoktól (Bang és mtsai 2003). NK-1 receptor antagonistával való intraperitoneális előkezelés csökkentette a proinflammatorikus citokin választ és az apoptózist *in vivo*, tehát a SP antagonisták hatékony terápiás szerek lehetnek az immunmediált májbetegségekben (Bang és mtsai 2004).

7. 3. 1. Az epehólyag beidegzése

Az epehólyag beidegzése a májjal megegyező. Szimpatikus beidegzését a plexus coeliacus, a paraszimpatikust a n. vagus végzi, az idegrostok az epehólyagot ellátó erek mentén érik el a szerv falát.

Az epe ürülését különböző tényezők befolyásolják. A neuropeptid tartalmú idegrostok hatnak a májban az epe szintézisére, az epehólyag kontrakciójára, valamint a m. sphincter Oddi működésére. Az étkezések utáni erős epehólyag összehúzóással

egyidőben történik a m. sphincter Oddi relaxációja. Ezen fázis fontos mediátora a CCK és más peptidek, így a gasztrin, a motilin, a VIP, és más nem adrenerg és nem cholinerg neurotranszmitterek (Alumets és mtsai 1979, Cai és Gabella 1983, Davison és Al-Hassani 1980, Sand és mtsai 1994), melyek gátlóanyaga ill. transzmittere a NO is lehet (Allescher és mtsai 1993, Baker és mtsai 1993, Fehér és Montagnese 1994, Lonovics és mtsai 1994). Az epehólyag falában számos idegrost figyelhető meg. Az abszorpció és a szekréció is idegi szabályozás alatt áll (Bjorck és mtsai 1986, Petersen és mtsai 1993), amit a szimpatikus és paraszimpatikus idegek is befolyásolhatnak.

VIP részt vesz a simaizom relaxációban, ezáltal csökkenti az epehólyag kontrakcióját (Chen és mtsai 1998). NPY pozitív idegrostok főként az erek körül figyelhetők meg, ezért részt vesznek az erek kaliberének a szabályozásában (el-Salhy és mtsai 1996). NPY IR rostok megtalálhatók az izomrétegben is, ezáltal az NPY részt vesz az epehólyag tónusának a növelésében is, ellentétben a NO-val, ami a relaxáció létrejöttében játszik fontos szerepet. Az idegfonatokból felszabaduló SP gátolja a VIP és CCK által stimulált elektrolit-, amiláz- és epeszekréciót (Magnusson és Thulin 1997), és fokozza az epehólyag kontrakcióját (Maggi és mtsai 1989). Befolyásolja a hepatobiliáris véráramlást is vazodilatációt okozva, mivel a SP IR idegrostok kapcsolatban vannak a portális vénával és a májerekkel (Brain és Williams 1988, Girgis és mtsai 1985). Az SP és a CGRP főleg primer érzőneuronokból szabadul fel axonreflexen keresztül. Elszórva néhány CGRP IR idegrost is megfigyelhető az eputakban (Cai és mtsai 1983, Goehler és mtsai 1988). Az idegekből felszabaduló CGRP gátolja az SP és CCK által stimulált epehólyag kontrakciót tengerimalacban (Hashimoto és mtsai 1988, Kline és mtsai 1991), izoláltan relaxálja az epehólyag izomrostjait (Maggi és mtsai 1989), és növeli a nyálkahártya szekrécióját (Fehér és mtsai 1997), így fiziológias szabályozója az epehólyag ürülésének és újratelődésének (Hashimoto és mtsai 1988).

7. 3. 2. A neuropeptid tartalmú idegrostok változása cholecystitisben

Gyulladásban a VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett. Ezen rostok a belső körkörös izomréteget beidegezve az epehólyag relaxációját okozhatják, így epepangás jöhet létre, ami az epekövek képződésében is szerepet játszhat (Gonda és mtsai 1989, Zhang és mtsai 2008). A gyulladt epehólyagban a VIP IR idegsejtek száma megemelkedett. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok is bizonyították, hogy a falban

lévő VIP pozitív idegrostok nagyon közel találhatóak a simaizomsejtek membránjához, ami a peptid közvetlen simaizomra való hatását bizonyítja (Cai és Gabella 1983, Fehér és mtsai 1995). Jivenard és munkatársai (1977) szerint az intramuralis VIP-tartalmú idegrostok megemelkedett mennyisége cholecystitisben a gyulladásra bekövetkező védekező mechanizmust feltételez. A nyálkahártyát érő noxák hatására a hám alatt felszaporodott VIP IR rostok szerepet játszhatnak a felszíni hám működésében, részt vehetnek a véráramlás szabályozásában, megemelve a kapillárisok permeabilitását a gyulladás területén, ami tovább fokozza az epehólyag dilatációját. A NPY gyulladásban is fontos szerepet tölt be az erek tágasságának szabályozásával, mivel ezek az idegrostok perivaszkuláris plexusként veszik körül az artériákat és a vénákat (Thune és mtsai 1986). Gyulladás hatására szignifikánsan csökken a CGRP és SP idegrostok száma, ami feltételezi, hogy kevesebb CGRP és SP szabadul fel az idegrostokból. Ennek következtében az epehólyag kontrakciójában részt vevő SP IR idegrostok szerepe is csökken, ami szintén epepangást okozhat.

Vizsgálataink egyértelműen alátámasztják azt a feltételezést, hogy a különböző neuropeptidok nagyon fontos szerepet játszanak az epehólyag fiziológiás és patológiás működésében. A gyulladás hatására bekövetkező változások egy része az epehólyag védekező mechanizmusának aktiválódását jelenti, pl. ideg-újraképződés vagy éppen idegrostszám-csökkenés (regeneráció és degeneráció egyidejűleg). Másrészt a krónikus gyulladást fenntartó hatás is megfigyelhető.

7. 3. 3. Immunkompetens sejtek cholecystitisben

Cholecystitisben számos immunsejt VIP-re IR-vá vált, így ezek a sejtek is befolyásolhatják a gyulladás idejét és súlyosságát, mivel a VIP hat az egyes citokinek szekréciójára is (Ganea és Sun 1993, Stanisz és mtsai 1986). Természetesen a VIP hatása függ a specifikus immunválaszokban való részvételétől, és az egyes immunsejteken lévő különböző VIP-receptorokhoz való kötődésétől is. Ugyan a SP, CGRP IR idegrostok száma szignifikánsan csökkent gyulladásban, de az aktivált immunsejtek a gyulladt nyálkahártyában SP, CGRP és VIP IR-vá váltak, ezáltal ezen IR immunsejtek szintén részt vehetnek a gyulladás kialakulásában, mert az SP és a CGRP fokozza a gyulladást előidéző citokinek termelését (Mantyh és mtsai 1995, McCafferty

és mtsai 1994, McCormack és mtsai 1996, Wang és mtsai 1992). Ugyanakkor a gyulladás gátlásában is szerepet játszhatnak, mivel gátolják a szabadgyökök képződését, és fokozzák a gátló citokinek termelését is (Vignery és mtsai 1991). Természetesen a hatás az immunsejtekből felszabaduló gyulladást fokozó és gyulladást gátló anyagok egyensúlyától függ.

Az ideg- és immunrendszer egyaránt befolyásolja a gyulladás kimenetelét. Kutatásunk alátámasztja, hogy cholecystitises betegek terápiájában nemcsak az immunrendszerre ható szerek lehetnek hatékonyak, hanem az idegrendszeren keresztül is befolyásolhatóvá válhat a gyulladás folyamata. Mivel a krónikus gyulladás kedvez az epekövek képződésének, tehát az akut gyulladás krónikussá válásának megakadályozása a neuropeptideken keresztül megakadályozhatja a kövek kialakulását.

A vizsgálatainkban az idegrostok és a célsejtek közötti távolság 20nm – 1µm közötti, ami feltételezi, hogy az idegrostokból felszabaduló neuropeptidek közvetlenül hatnak az effektor sejtekre, így az immunkompetens sejtekre is. A neuropeptidek és a neurotranszmitterek az idegrostok szinaptikus vezikuláiban raktározódnak, aktiválásukkor felszabadulnak, és diffúz módon (parakrin hatás) érik el a környezetben található összes effektor sejtet. Neuroeffektor kapcsolatban - fiziológias és morfológiai vizsgálatok alapján - a pre- és a posztzinaptikus elemek közötti rés 200 - 300 nm, vagy akár 2 µm távolság is lehet (Stead 1992). Elektronmikroszkópos vizsgálat kimutatta, hogy a jelzett idegrostok nagyon közeli kapcsolatban találhatók az immunsejtekkel (Fehér és mtsai 1999), ezért feltételezhető, hogy az idegrostok és az immunsejtek együttesen felelősek az elváltozások kialakulásáért.

Állati és humán gyomor, máj és epehólyag gyulladásban a neuropeptid tartamú idegrostok és immunsejtek nagyon közeli kapcsolatban (20 nm-1 µm) találhatók, ami a közvetlen ideg-immunrendszer közötti kapcsolatot támasztja alá. Gyulladás hatására az immunsejtek egy része SP-re, NPY-ra és VIP-re immunreaktívává vált, ami feltételezi, hogy ezen neuropeptidek szerepet játszanak a szervek patológiás folyamatainak kialakításában, fenntartásában.

A pro- és antiinflammatorikus faktorok közötti egyensúly fontos szerepet játszik a gyulladás sikeres kontrollálásában, ezért egyes gyulladásos megbetegedések kezelésében a neuropeptieknek fontos terápiás szerepe lehet.

8. Következtetések

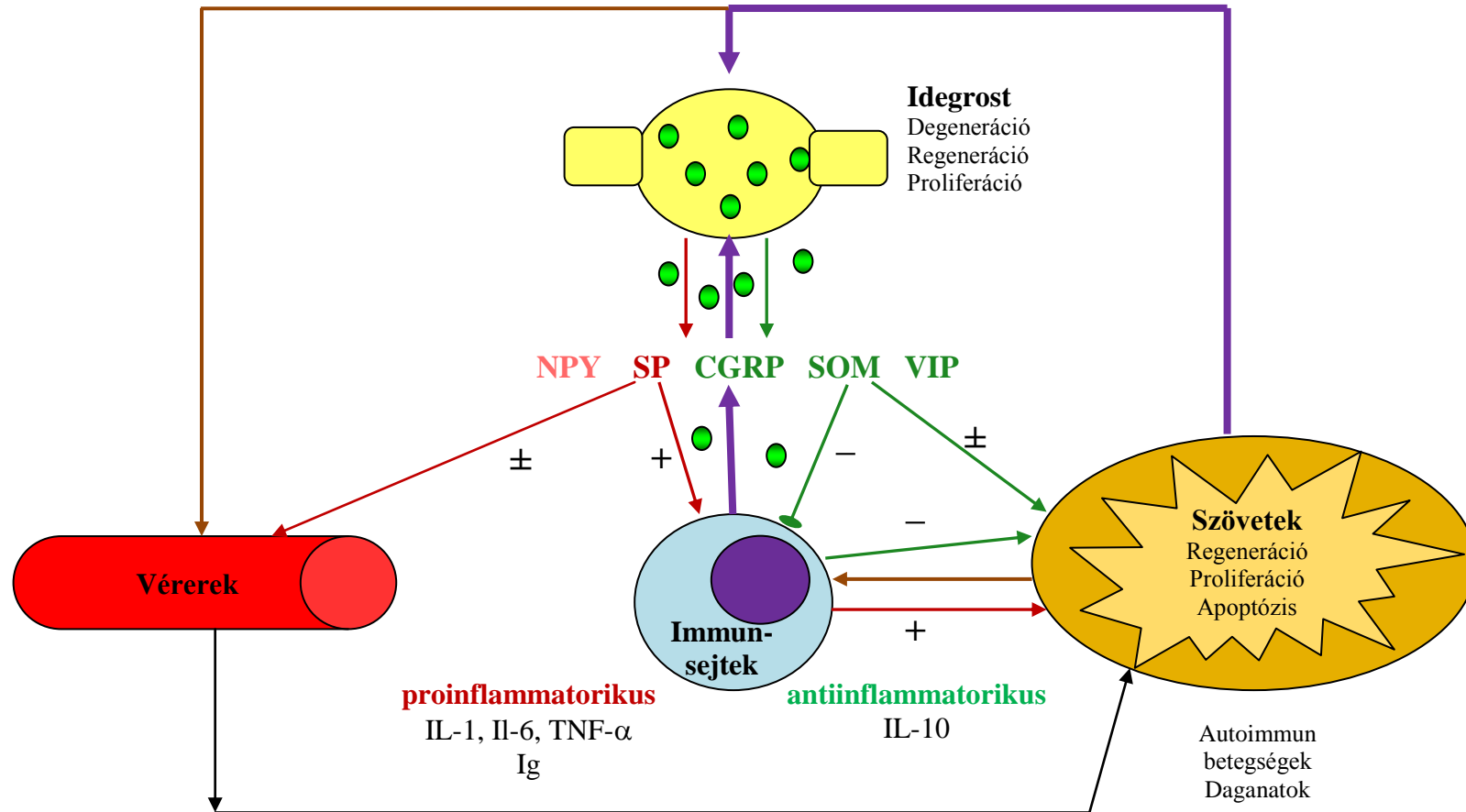
A neuroimmunmodulációt az idegrendszer és az immunrendszer közötti kétirányú kommunikáció jellemzi. Az idegrendszer a perifériás gyulladás patofiziológiában is döntő szerepet játszik, így számos gyulladásos megbetegedésben vesz részt. Ebben a folyamatban a neuropeptideknek különösen nagy szerepet tulajdonítanak. A megfelelő mennyiségű és minőségű gyomornedv és epeelválasztás fontos szerepet játszik a nyálkahártya védelemben és az emésztésben. Gastritis, hepatitis és cholecystitis patogenezisében is döntő szerepe lehet a neuropeptid tartalmú idegelemek megváltozásának, melyek a gyulladásos folyamatok kialakulásában és fenntartásában is részt vehetnek. Gyulladásban aktiválódott immunkompetens sejtek szintén szintetizálhatnak bizonyos neuropeptideket, melyek tovább fokozzák a gyulladásos reakciót, visszahathatnak az idegelemekre. A hatásukra felszabaduló különböző biogén anyagok a környező szövetekben idegi regenerációt, proliferációt, apoptózist és nekrozist is eredményezhetnek. Mindez hozzájárulhat a gyomor, máj és epehólyag patológiás elváltozásaihoz (nyálkahártya metaplasia, tumorok). Ezen folyamatot számos más tényező, így a környezet, alkohol, nikotin, bakteriális és virális fertőzések, valamint egyéb faktorok is befolyásolják.

Az egyensúly a pro- és antiinflammatorikus faktorok között fontos lehet a gyulladás sikeres kontrollálásában. A legújabb irodalmi adatok alapján a neuropeptidok potenciális terápiás szereknek is tekinthetők, ezért egyes gyulladásos és autoimmun megbetegedések kezelésében, illetve a progresszió gátlásában a jövőben szóba jöhetnek a neuropeptid agonisták és antagonisták (amennyiben ezt a további klinikai és farmakológiai vizsgálatok is alátámasztják).

9. Összefoglaló

Számos szerző szerint a gyulladós és az autoimmun betegségek kialakulásában szerepet játszhatnak a neuropeptid tartalmú idegelemekben bekövetkezett változások. Vizsgálataink fő célja az volt, hogy morfológiai adatokkal eredményeket kapjunk arra vonatkozóan, hogy a különböző neuropeptid tartalmú idegelemek részt vesznek-e a gyomor, máj és epehólyag gyulladós megbetegedéseinek patogenezisében. Eredményeink: patkányban kísérletesen előidézett gastritisben és humán gastritisben a SP, NPY és a VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett, míg a CGRP immunreaktív idegrostok mennyisége csökkent. Gastritisben számos limfocitát mutattunk ki, amely immunreaktívává vált NPY-ra és SP-re. Humán gastritisben fluorescens kettős jelzéssel bizonyítottuk, hogy a SP IR immunsejtek egy része TNF- α -ra, másik része NF- κ B-re immunjelzést mutatott. Humán és tengerimalac májban az általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrostok mennyisége és lokalizációja hasonló volt. Autoimmun hepatitisben a neuropeptid immunreaktív idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett. A SOM, SP és a VIP IR idegrostok száma is megemelkedett, de az eltérés nem volt szignifikáns. A NPY IR idegrostok autoimmun hepatitisben közel helyezkednek el a limfocitákhoz és a makrofágokhoz, amelyek néha szintén NPY-t tartalmaznak. Fluorescens kettős immunjelzés autoimmun hepatitisben kimutatta, hogy a NPY IR immunsejtekben a TNF- α és a NF- κ B kolokalizáció nem figyelhető meg. Néhány SP pozitív immunsejt NF- κ B-re is immunreaktivitást mutatott. Humán cholecystitisben a VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett, míg a SP IR idegrostok száma szignifikánsan csökkent. Cholecystitisben az aktivált immunsejtek a gyulladt nyálkahártyában SP-re, CGRP-re és VIP-re immunreaktívává váltak. Az irodalmi adatok és a saját eredményeink alapján feltételezzük, hogy a neuropeptid szint egyensúlyának felbomlása szerepet játszhat az általunk vizsgált betegségek patogenezisében. Az idegvégződésekből és az immunkompetens sejtekből felszabaduló neuropeptidek közvetlenül hathatnak a szöveti sejtekre és más immunsejtekre, gyulladós faktorok szekrécióját eredményezve visszahathatnak az idegelemekre, ahol degeneráció, regeneráció és proliferáció jöhet létre és felelősek lehetnek a gyomor, máj és epehólyag patológiás elváltozásainak kialakulásáért.

ÖSSZEFOGLALÓ ÁBRA



Az idegrostokból felszabaduló neuropeptidok hatnak az erek, immunsejtek és a szövetek működésére. A különböző neuropeptidok gyulladásban betöltött szerepe eltérő. Egyesek gyulladást fokozó, míg mások gyulladást csökkentő hatásúak. A gyulladás hatására aktiválódott immunsejtek is képesek különböző neuropeptidok szekréciójára, így befolyásolják a szöveti gyulladásos folyamat kimenetelét, valamint visszahatva az idegrostokra szabályozzák további szekréciójukat. **Az egyensúly a pro- és antiinflammatorikus faktorok között fontos szerepet játszik a gyulladás sikeres kontrollálásában, ezért egyes gyulladásos megbetegedések kezelésében a neuropeptidoknak fontos terápiás szerepe lehet.**

10. Irodalomjegyzék

Abad C, Martinez C, Leceta J, Juarranz MG, Delgado M, Gomariz RP. Pituitary adenilate cyclase activating polypeptide expression in the immune system. *Neuroimmunomodulation* 2003; 10: 177-186.

Ahmed AA, Wahbi A, Nordlind K, Kharazmi A, Sundqvist KG, Mutt V, Lidén S. In vitro Leishmanin major promastigote-induced macrophage migration is modulated by sensory and autonomic neuropeptides. *Scand J Immunol* 1998; 48: 79-85.

Akiyoshi H, Gonda T, Terada T. A comparative histochemical and immunohistochemical study of aminergic, cholinergic and peptidergic innervation in rat, hamster, guinea pig, dog and human livers. *Liver* 1998; 18: 352-359.

Allen S, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110 (2): 175-91.

Allescher HD, Lu, Daniel EE, Classen M. Nitric oxide as putative nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitter in the opossum sphincter of Oddi. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 525-530.

Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor. *Brain Res* 1977; 133: 358-366.

Altdorfer K, Fehér E, Donáth T, Fehér J. Nitric oxide synthase-containing nerve elements in the pylorus of the cat. *Neurosci Lett* 1996; 212: 195-198.

Alumets J, Schaffalitzky de Muckadell O, Fahrenkrug J, Sundler F, Håkanson R, Uddman R. A rich VIP nerve supply is characteristic of sphincters. *Nature* 1979; 280: 155-156.

Anand P. Nerve growth factor regulates nociception in human health and disease. *Br J Anaesth* 1995; 75: 201-208.

Ansel JC, Brown JR, Payan DG, Brown MA. Substance P selectively activates TNF alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol* 1993; 150: 4478-4485.

Ansel JC, Kaynard AH, Armsstrong CA, Olerud J, Bunnnett N, Payan D. Skin- nervous system interactions. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 198-204.

Arvidsson U, Piehl F, Johnson H, Ulfhake B, Cullheim S, Hokfelt T. The peptidergic motoneurone. *Neuroreport* 1993; 4: 849-56.

Baeuerle PA, Henkel T. Funktion and activation of NFkB in the immune system. *Ann Rev Immunol* 1994; 12: 141-179.

Baker RA, Saccone GT, Brookes SJ, Toouli J. Nitric oxide mediates nonadrenergic, noncholinergic neural relaxation in the Australian opossum. *Gastroenterology*, 1993; 105: 1746-1753.

Bang R, Biburger M, Neuhuber WL, Tiegs G. Neurokinin-1 receptor antagonists protect mice from CD95- and tumor necrosis-alpha-mediated apoptotic liver damage. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 1174-1180.

Bang R, Sass G, Kiemer AK, Vollmar AM, Neuhuber WL, Tiegs G. Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96, 345 and L-733,060 protect mice from cytokine-mediated liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 31-39.

Barbacid M. Nerve growth factor. A tale of two receptors. *Oncogene* 1993; 8: 2033-2042.

Barber R, Vaughn J, Slemmon J, Salvaterra P, Roberts E, Leeman S. The origin, distribution and synaptic relationship of substance P axons in rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1979; 184: 331-351.

Barbul A. Immune aspects of wound repair. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 433-442.

Barde YA. The nerve growth factor family. *Prog Growth Factor Res* 1990; 2: 237-248.

Batbayar B, Nagy G, Kövesi G, Zelles T, Fehér E. Morphological basis of sensory neuropathy and neuroimmunomodulation in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol* 2004; 49: 529-538.

Batbayar B, Somogyi J, Zelles T, Fehér E. Immunohistochemical analysis of substance P containing nerve fibers and their contacts with mast cells in the diabetic rat's tongue. *Acta Biol Hung* 2003; 54: 275-283.

Bedoui S, Kawamura N, Straub RH, Pabst R, Yamamura T, von Horsten S. Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk [Review]. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 1-11.

Bedoui S, Kromer A, Gebhardt T, Jacobs R, Raber K, Dimitrijević M, Heine J, von Hörsten S. Neuropeptide Y receptor-specifically modulates human neutrophil function. *J Neuroimmunol* 2008; 195: 88-95.

Bedoui S, Kuhlmann S, Nave H, Drube J, Pabst R, von Hörstein S. Differential effects of neuropeptide Y (NPY) on leukocyte subsets in the blood: mobilization of B-1-like B-lymphocytes and activated monocytes. *J Neuroimmunol* 2001; 117: 125-132.

Bellinger DL, Lorton D, Horn L, Brouxhon S, Felten SY, Felten DL. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of rat spleen, thymus, and lymph nodes. *Peptides* 1997; 18: 1139-1149.

Bennett DL, Koltzenburg M, Priestley JV, Shelton DL, McMahon SB. Endogenous nerve growth factor regulates the sensitivity of nociceptors in the adult rat. *Eur. J. Neurosci.* 1998; 10, 1282-1291.

Berthoud HR, Kressel M, Neuhuber WL. An anterograde tracing study of the vagal innervation of rat liver, portal vein and biliary system. *Anat Embryol* 1992; 186: 431–442.

Berthoud HR. Morphological analysis of vagal input to gastrin releasing peptide and vasoactive intestinal peptide containing neurons in the rat glandular stomach. *J Comp Neurol* 1996; 370:61–70.

Bienenstock J, MacQueen G, Sestini P, Marshall JS, Stead RH, Perdue M. Inflammatory cell mechanisms. Mast cell/nerve interactions in vitro and in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:s55-s58.

Bienenstock J, Tomioka M, Matsuda H, Stead RH, Quinonez G, Simon GT, Coughlin MD. The role of mast cells in inflammatory processes: Evidence for nerve/mast cell interactions. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1987; 82: 238-243.

Bjorck S, Fahrenkrug J, Jivegard L, Svanvik J. Release of immunoreactive vasoactive intestinal peptide (VIP) from the gallbladder in response to vagal stimulation. *Acta Physiol Scand* 1986; 128: 639-642.

Blum AM, Elliott DE, Metwali A, Li J, Qadir K, Weinstock JV. Substance P regulates somatostatin expression in inflammation. *J Immunol* 1998; 161: 6316-6322.

Bolton T, Clapp L. Endothelial-dependent relaxant actions of carbachol and substance P in arterial smooth muscle. *Br. J Pharmacol* 1986; 87: 713-715.

Botchkarev VA, Euchmuller S, Peters EM, Pietsch P, Johansson O, Maurer M, Paus R. A simple immunofluorescence technique for simultaneous visualization of mast cells and nerve fibres reveals selectivity and hair cycle-dependent changes in mast cell-nerve fiber contacts in murine skin. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 292-302.

Bowden JJ, Baluk P, Lefevre PM, Vigna SR, McDonald DM. Substance P (NK1) receptor immunoreactivity on endothelial cells of the rat trachea mucosa. *Am J Physiol* 1996; 270: L404-L414.

Bracci-Laudiero L, Aloe L, Stenfors C, Tirassa P, Theodorsson E, Lundberg T. Nerve growth factor stimulates production of neuropeptide Y in human lymphocytes. *Neuroreport* 1996; 7: 485-488.

Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313 (5997): 54–6.

Brain SD, Williams TJ. Substance P regulates the vasodilator activity of calcitonin-gene related peptide. *Nature* 1988; 335: 73-75.

Brasier AR. The NF- κ B regulatory network. *Cardiovasc. Toxicol.* 2006; 6 (2): 111–30.

Buckley TL, Brain SD, Collins PD, Williams TJ. Inflammatory oedema induced by interactions between IL-1 and the neuropeptide calcitonin gene-related peptide. *J Immunol* 1991; 146: 3424-3430.

Burd PR, Rogers HW, Gordon JR. Interleukin 3-dependent and -independent mast cells stimulated with IgE and antigen express multiple cytokines. *J Exp Med* 1989; 170: 245-257.

Burt AD, Tiniakos D, MacSween RNM, Griffiths MR, Wisse E, Polak JM. Localization of adrenergic and neuropeptide tyrosinecontaining nerves in the mammalian liver. *Hepatology* 1989; 9: 839-845.

Cai W, Gabella G: innervation of gallbladder and biliary pathways in the guinea-pig. *J Anat* 1983; 136: 97-109.

Cai WW, Gu J, Huang W. McGregor GP, Ghatei MA, Bloom SR, Polak JM. Peptide immunoreactive nerves and cells of the guinea-pig gallbladder and biliary pathways. *Gut* 1983; 24: 1186-93.

Carolan EJ, Casale TB. Effects of neuropeptides on neutrophil migration through noncellular and endothelial barriers. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 589-598.

Chen Q, Lee K, Xiao Z, Biancani P, Behar J. Mechanism of gallbladder relaxation in the cat: role of norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 May; 285 (2): 475-9.

Chorny A, Gonzalez-Rey E, Varela N, Robledo G, Delgado M. Signaling mechanisms of vasoactive intestinal peptide in inflammatory conditions. *Regul Pept.* 2006 Nov 15; 137 (1-2):67-74.

Church MK, Lowman MA, Rees PH, Benyon RC. Mast cells, neuropeptides and inflammation. *Agents Actions* 1989A; 27: 8-16.

Church MK, Lowman MA, Robinson C, Holgate ST, Benyon C. Interaction of neuropeptides with mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989B; 88: 70-78.

Cioffi WG, Burlison DG, Pruitt BA. Leukocyte responses to injury. *Arch Surg* 1993; 128: 1260-1267.

Cohen G, Heikkila RE. The generation of hydrogen peroxide, superoxide radical, and hydroxyl radical by 6-hydroxidopamine, dialuric acid, and related cytotoxic agents. *J Biol Chem* 1974; 249: 2447-2452.

Coleman JW. Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 4-10.

Colle I, Vlierberghe HV, Troisi R, Hemptinne BD. Transplanted liver: Consequences of denervation for liver functions. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004; 280A (1): 924-931.

Coppel RL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. The molecule and the mimic. *Immunol Rev* 1995; 144: 17-49.

Corleto VD. Somatostatin and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010 Feb; 17(1): 63-8.

Cutz E, Chan W, Track NS, Goth A, Said SI. Release of vasoactive intestinal polypeptide in mast cells by histamine liberators. *Nature* 1978; 275: 661-662.

Datar P, Srivastava S, Coutinho E, Govil G. Substance P: structure, function, and therapeutics. *Current topics in medicinal chemistry* 2004; 4 (1): 75–103.

Davison JS, Al-Hassani M. The role of no-cholinergic nerve innervation in the distensibility of guinea-pig gallbladder. *Gastrointestinal Motility* Ed: Christensen J. Raven Press New York. 1980; pp. 85-95.

De la Fuente M, Bernaezh I, Del Rio M, Hernanz A. Stimulation of murine peritoneal macrophage functions by neuropeptide Y and peptide YY. Involvement of protein kinase C. *Immunology* 1993; 80: 259-265.

De la Fuente M, Del Rio M, Medina S. Changes with aging in the modulation by neuropeptide Y of murine peritoneal macrophage functions. *J Neuroimmunol* 2001; 116: 156-167.

Delgado M, Abad C, Martinez C, Juarranz MG, Leceta J, Ganea D, Gomariz RP. PACAP in immunity and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2003A; 992: 141–115.

Delgado M, Ganea D. VIP and PACAP inhibit expression of Fas ligand in activated T lymphocytes by regulating c-Myc, NFκB, NF-AT, and early growth factors. *J Immunol* 2001B; 166: 1028-1040.

Delgado M, Ganea D. VIP and PACAP inhibit NFκB-dependent gene activation at multiple levels in the human monocytic cell line THP-1. *J Biol Chem* 2001; 276: 369-380.

Dickerson C, Udem B, Bullock B, Winchurch RA. Neuropeptide regulation of proinflammatory cytokine responses. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 602-605.

Dickson L, Finlayson K. VPAC and PAC receptors: from ligands to function. *Pharmacol. Ther* 2009; 121(3):294–316.

Diemel LT, Brewster WJ, Fernyhough P, Tomlinson DR. Expression of neuropeptides in experimental diabetes; effects of treatment with nerve growth factor or brain-derived neurotrophic factor. *Molecular Brain research* 1994; 21: 171-175.

Dienes HP, Hütternroth T, Hess G, Meuer S. Immunoelectron observation on the inflammatory infiltrates and HLA antigens in hepatitis B and non-A, non-B. *Hepatology* 1987; 7: 1317-1325.

Dimitriadou V, Henry P, Brochet B, Mathiau P, Aubineau P. Cluster headache: ultrastructural evidence for mast cell degranulation and interaction with nerve fibres in the human temporal artery. *Cephalalgia* 1990; 10: 221-228.

Dimitrijevic M, Stanojevic S, Mitic L, Vujic V, Kovacevic-Jovanovic V, Mitic K, von Hörsten S, Kosec D. Neuropeptide Y (NPY) modulates oxidative burst and nitric oxide

production in carrageenan-elicited granulocytes from rat air pouch. *peptides* 2006; 27: 3208-3215.

Ding WG, Fujimura M, Mori A, Tooyama I, Kimura H. Light and electron microscopy of neuropeptide Y-containing nerves in human liver, gallbladder, and pancreas. *Gastroenterology* 1991; 101: 1054–1059.

Ding WG, Kitasato H, Kimura H. Development of neuropeptide Y innervation in the liver. *Microsc Res Tech* 1997; 39: 365–371.

Dirmeier M, Capellino S, Schubert T, Angele P, Anders S, Straub RH. Lower density of synovial nerve fibres positive for calcitonin gene-related peptide relative to substance P in rheumatoid arthritis but not in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan; 47 (1):36-40.

Downing JE, Miyan JA. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000; 21: 281-289.

Duchini A, McHutchison JG, Pockros PJ. LKM positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (11):3238-41.

Dvorak AM, McLeod RS, Onderdonk AB, Monahan-Earley RA, Cullen JB, Antonioli DA, Morgan E, Blair JE, Estrella P, Cisneros RL. Human gut mucosal mast cells ultrastructural observations and anatomical variation in mast cell nerve association in vivo. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 158-168.

Ehrhard PB, Erb P, Graumann U, Otten U. Expression of nerve growth factor and nerve growth factor receptor tyrosine kinase Trk in activated CD-positive T-cell clones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10984-10988.

Ekblad E, Edvinsson L, Wahlestedt C, Uddman R, Hakanson R, Sundler F. Neuropeptide Y co-exists and co-operates with noradrenaline in perivascular nerve fibres. *Regul Pept* 1984; 8: 225-235.

Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve –an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol rev* 2000; 52: 595-638.

el-Salhy M, Stenling R, Grimelius L. Peptidergic innervation and endocrine cells in the human liver. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 809–815.

el-Salhy M, Stenling R, Grimelius L. Peptidergic innervation of the human gallbladder. *Ups J Med Sci* 1996; 101 (1): 87-96.

Ericsson A, Schalling M, McIntyre KR, Lundberg JM, Larhammar K, Seroogy K, Hokfelt T, Persson H. Detection of neuropeptide Y and its mRNA in megakaryocytes: enhanced levels in certain autoimmune mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5585-5589.

Fehér E, Altdorfer K, Bagameri G, Fehér J. Neuroimmune interactions in experimental colitis. An immunoelectron microscopic study. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9: 247-255.

Fehér E, Burnstock G. Neuropeptide Y containing nerve elements of the guinea-pig small intestine. *Gastroenterology* 1986A; 91: 956-965.

Fehér E, Burnstock G. Ultrastructural localization of substance P, vasoactive intestinal polypeptide, somatostatin and neuropeptide Y immunoreactivity in perivascular nerve plexus of the gut. *Blood vessels* 1986B; 23: 125-137.

Fehér E, Donáth T, Montagnese C, Fodor M, Fehér J. Distribution, structure and transmitter content of nerve elements affecting the function of Oddi's sphincter. *Orv Hetil* 1995; 136: 491-497.

Fehér E, Fehér J. Distribution and possible origin of different neuropeptides and catecholamine synthesizing enzymes in nerve fibres in the feline liver. In: Shimazu, T. (ed.): *Liver Innervation and the Neural Control of Hepatic Function*. John Libbey and Company Ltd., London. 1996; pp. 43-48.

Fehér E, Fodor M, Burnstock. Distribution of somatostatine - immunoreactive nerve fibres in Peyer's patches. *But* 1992; 33: 1195-1198.

Fehér E, Fodor M, Fehér J. Ultrastructural localization of somatostatin- and substance P-immunoreactive nerve fibers in the feline liver. *Gastroenterology* 1992; 102: 287-294.

Fehér E, Fodor M, Görös T, Fehér J, Vallent K. Immunohistochemical distribution of neuropeptide Y and catecholamine-synthesizing enzymes in nerve fibers of the human liver. *Digestion* 1991; 50: 194-201.

Fehér E, Gallatz K, Fehér J. Aminergic and peptidergic innervation of the biliary pathway of the cat. *Biogenic Amines* 1997; 13: 295-303.

Fehér E, Görös T, Burnstock G. Somatostatine immunoreactive nerve fibres in close association with capillaries in the small intestine. *Peptides* 1989; 10: 945-952.

Fehér E, Kovács A, Gallatz K, Fehér J. Directmorphological evidence of neuroimmunomodulation in colonicmucosa of patients with Crohn's disease. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 250-257.

Fehér E, Montagnese C. Distribution and morfologic features os nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase (NADPH-d) activity in intrinsic neurons of the Oddi sphincter of the cat. *Neurosci Let* 1994; 170: 114-116.

Fehér E, Zelles T, Nagy G. Immunocytochemical localisation of neuropeptide containing nerve fibres in human labial glands. *Arch Oral Biol* 1999; 44: S33-S37.

Fehér J, Csomós G, Vereckei A. *Free radical reactions in medicine*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987.

Felten DL, Felten SY, Bellinger DL. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol Rev* 1987; 100: 225-258.

Ferriero DM, Sheldon RA, Messing RO. Somatostatin enhances nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells. *Brain Res Dev Brain Res.* 1994 Jul 15; 80 (1-2):13-8.

Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. *Rev Neurosci* 2009; 20 (2): 133-45.

Fishel RS, Barbul A, Beschorner WE, Wasserkrug HL, Efron G. Lymphocyte participation in wound healing: morphologic assessment using monoclonal antibodies. *Ann Surg* 1987; 206: 25-29.

Florio T, Schettini G. Somatostatin and its receptors. Role in the control of cell proliferation. *Minerva Endocrinol.* 2002; 26 (3): 91-102.

Fried G, Terenius L, Hokfelt T, Goldstein M. Evidence for differential localization of noradrenaline and neuropeptide Y in neuronal storage vesicles isolated from rat vas deferens. *J Neurosci* 1985; 5: 450-458.

Frieri M. Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 3): 34-40 Springer.

Fuller RW, Felten SY, Perry KW, Snoddy HD, Felten DL. Sympathetic noradrenergic innervation of guinea-pig liver: histofluorescence and pharmacological studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 282-288.

Ganea D, Delgado M. Inhibitory neuropeptide receptors on macrophages. *Microbes and Infection* 2001; 3: 141-147.

Ganea D, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) as modulators of both innate and adaptive immunity [Review]. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002, 3: 229-237.

Ganea D, Sun L. Vasoactive intestinal peptide down regulates the expression of Il-2 but not of IFN gamma from stimulated murine T lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1993; 47: 147-158.

Gaytan F, Martinez-Fuentes AJ, Gracia-Navarro F, Vaudry H, Aguilar E. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) immunolocalization in the lymphoid tissue of rat. *Cell Tissue Res* 1994; 276: 233-237.

Gentry SE. Tachykinin receptors mediating airway macromolecular secretion. *Life Sci* 1991; 48: 1609-18.

Geppetti P, Bertrand C, Ricciardolo FML, Nadel JA. New aspects on the role of kinins in neurogenic inflammation. *Can J Physio Pharmacol* 1995; 73: 843-847.

Girgis SI, Macdonald DW, Stevenson JC, Brevis PJ, Lynch C, Wimalawansa SJ, Self CH, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide: Potent vasodilator and major product of calcitonin gene. *Lancet* 1985; 2: 14-17.

Goehler LE, Sternini C. Calcitonin gene-related peptide innervation of the rat hepatobiliary system. *Peptides* 1996; 17: 209–217.

Goehler LE, Sternini C, Brecha NC. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the biliary pathway and liver of the guinea-pig. Distribution and colocalization with substance P. *Cell Tissue Res* 1988; 253: 145-150.

Goetzl EJ, Pankhaniya RR, Gaugo GO, Mu Y, Xia M, Sreedharan SP. Selectivity of effects of vasoactive intestinal peptide on macrophages and lymphocytes in compartmental immune responses. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 540-550.

Gomariz RP, Delgado M, Naranjo JR, Mellström B, Tormo A, Mata F, Leceta J. VIP gene expression in rat thymus and spleen. *Brain Behav Immun* 1993; 7: 271–278.

Gomariz RP, Leceta J, Garrido E, Garrido T, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide (VIP) mRNA expression in rat T and B lymphocytes. *Regul Pept* 1994; 50: 177–184.

Gomariz RP, Martinez C, Abad C, Leceta J, Delgado M. Immunology of VIP: a review and therapeutical perspectives [Review]. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 89–111.

Gomes RN, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Scares MBP, Shoemaker CB, David JR, Bozza MT. Calcitonin gene-related peptide inhibits local acute inflammation and protects mice against lethal endotoxemia. *Shock* 2005; 24 (6):590-594.

Gonda T, Akiyoshi H, Ichihara K. Hyperplastic innervation of vasoactive intestinal peptide in human gallbladder with cholelithiasis. *Regul Pept*, 1989; 2: 179-185.

Gonzalez-Rey E, Varela N, Chorny A, Delgado M. Therapeutical approaches of vasoactive intestinal peptide as a pleiotropic immunomodulator. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13(11): 1113–39.

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: 921-927.

Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3.

Green T, Dockray GJ. Calcitonin gene-related peptide and substance P in afferent to the upper gastrointestinal tract in the rat. *Neurosci Lett* 1987; 76: 151–156.

Gyires K. Neuropeptides and gastric mucosal homeostasis. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 63–73.

Haines KA, Kolasinski SI, Cronstein BN, Reibman J, Gold LI, Weissmann G. Chemoattraction of neutrophils by substance P and transforming growth factor-beta 1 is

inadequately explained by current models of lipid remodeling. *J Immunol* 1993; 15: 1491–1499.

Hamada A, Watanabe N, Ohtomo H, Matsuda H. Nerve growth factor enhances survival and cytotoxic activity of human eosinophils. *Br. J. Haematol.* 1996; 93, 299–302.

Harrison S, Geppetti P. Substance P. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2011; 33 (6): 555–76.

Hashimoto T, Poston GJ, Greeley GH, Thompson JC. Calcitonin gene-related peptide inhibits gallbladder contractility. *Surgery.* 1988 Aug; 104 (2):419-23.

Hauser GJ, Myers AK, Dayao EK, Zukowaska-Groject Z. Neuropeptide Y infusion improves hemodynamics and survival in rat endotoxic shock. *Am J Physiol* 1993; 265-H1416-H1423.

Hill JM. Vasoactive intestinal peptide in neurodevelopmental disorders: therapeutic potential. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13 (11): 1079–89.

Ho WZ, Kaufmann D, Uvaydova M, Douglas SD. Substance P augments interleukin-10 and tumor necrosis factor- α release by human cord blood monocytes and macrophages. *J Neuroimmunol* 1996; 71: 73-80.

Ho WZ, Lai JP, Zhu XH, Uvaydova M, Douglas SD. Human monocytes and macrophages express substance P, neurokinin-1 receptor. *J Immunol* 1997; 159: 5654–5660.

Holmgren S, Jensen J. Evolution of vertebrate neuropeptides. *Brain Res Bulletin* 2001; 55: 723-735.

Holtzman DM, Li Y, Chen K, Gage FH, Epstein CJ, Mobley WC. Nerve growth factor reverse neuronal atrophy in a Down syndrome model of age related neurodegeneration. *Neurology* 1993; 43: 2668-2673.

Holzer P, Holzer-Petsche U. Tachykinins in the gut. Part II. Roles in neural excitation, secretion, and inflammation. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 219–263.

Holzer P, Livingston EH, Saria A, Guth PH. Sensory neurons mediate protective vasodilatation in rat gastric mucosa. *Am J Physiol* 1991; 260: G363–G370.

Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neurosci* 1988; 24: 739-768.

Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PP, O'Carroll AM, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE. Classification and nomenclature of somatostatin receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995; 16 (3): 86–8.

Hökfelt T, Broberger C, Xu ZQ, Sergeev V, Ubink R, Diez M. Neuropeptides-an overview. *Neuropharmacol* 2000; 39: 1337-56.

Hökfelt T, Johansson O, Ljungdahl A, Lundberg JM, Schultzberg M. Peptidergic neurones. *Nature* 1980; 284: 515-521.

Hökfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B. Substance P: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science* 1975; 190: 889-890.

Inoue N, Margari S, Ito Y and Sakanaka M. Distribution, possible origins and fine structure of neuropeptide Y-containing nerve fibres in the rat liver. *Brain Res* 1989; 493: 87-96.

Jivegard L, Fahrenkrug J, Svanvik J. Vasoactive intestinal peptide in the normal and inflamed feline gallbladder. *Gastroenterology*.1977; 6: 1375-1377.

Juarranz MJ, Santiago B, Torroba M, Gutierrez—Cañas I, Palao G, Galindo M, Abad C, Martinez C, Leceta J, Pablos JL, Gomariz RP. Vasoactive intestinal peptide modulates proinflammatory mediator synthesis in osteoarthritic and rheumatoid synovial cells. *Rheumatology* (2004) 43 (4): 416-422.

Jurjus SR, More N, Walsh RJ. Distribution of substance P positive cells and nerve fibers in the rat thymus. *J Neuroimmunol* 1998; 90: 143–148.

Kahler CM, Sitte BA, ReinischN, Wiedermann CJ. Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by substance P. *Eur J Pharmacol* 1993; 249: 281–286.

Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.

Kandere-Grzybowska K, Letourneau R, Donelan J, Kempuraj D, Theoharides TC. Interleukin-1-induced vesicular secretion of interleukin -6 without degranulation from mast cells. *J Immunol* 2003; 171: 4830-4836.

Kang JC, Yeoh KG, Chia HP, Lee HP, Chia YW, Guan R, Yap ID. Chili-protective factor against peptic ulcer? *Dig Dis Sci* 1995; 40: 576–579.

Kask A, Harro J, Von Horsten S, Redrobe JP, Dumont Y, Quirion R. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 259-283.

Kawamura N, Tamura H, Obana S, Wenner M, Ishikawa T, Nakata A, Yamamoto H. Differential effects of neuropeptides on cytokine production by mouse helper T cell subsets. *Neuroimmunomodulat* 1998; 5: 9-15.

Kessler JA, Freidinin MM, Kalberg C, Chandross KJ. Cytokines regulate SP expression in sympathetic neurons. *Regul peptides* 1993; 46: 70-75.

Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, Fujimoto M, Furusho K. Vasoactive intestinal peptide enhances immunoglobulin production and growth in human plasma cells via mechanisms that may involve protein kinase C. *J Clin Endocrin Metabolism* 1996; 81: 3024-3032.

Kline L, Kaneko T, Benishin CG, Pang PK. Calcitonin gene-related peptide: An inhibitor of guinea-pig gallbladder contraction. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991; 69: 1149-1154.

Knighton DR, Fiegel VD. Regulation of cutaneous wound healing by growth factors and the microenvironment. *Invest Radiol* 1991; 26: 604-611.

Kops SK, Theoharides TC, Cronin CT, Kashgarian MG, Askenase PW. Ultrastructural characteristics of rat peritoneal mast cells undergoing differential release of serotonin without histamine and without degranulation. *Cell Tissue Res* 1990; 262: 415-424.

Krause JE, Takeda Y, Hershey AD. Structure, functions, and mechanism of substance P action. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 2S-7S.

Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology Textbook and Atlas (3rd Edition)* Springer. Heidelberg. 2008; pp. 26.

Lai JP, Douglas SD, Ho WZ. Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J Neuroimmunol* 1998; 86: 80-86.

Lai JP, Douglas SD, Shaheen F, Pleasure DE, Ho WZ. Quantification of substance P mRNA in human immune cells by real time reverse transcriptase PCR assay. *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology* 2002; 9: 138-143.

Larauche M, Anton PM, Peiro G, Eutamene H, Bueno L, Fioramonti J. Role of capsaicin-sensitive afferent nerves in different models of gastric inflammation in rats. *Auton Neurosci* 2004; 110: 89-97.

Lázár I. *Pszichoneuroimmunológia*. Budapest, Mens Sana Hungarica, Orient-Press, 1991.

Leceta J, Gomariz RP, Martinez C, Abad C, Ganea D, Delgado M. Receptors and transcriptional factors involved in the anti-inflammatory activity of VIP and PACAP. *Ann NY Acad Sci* 2000; 921: 92-102.

Leceta J, Martinez C, Delgado M, Garrido E, Gomariz RP. Expression of vasoactive intestinal peptide in lymphocytes: a possible endogenous role in the regulation of the immune system. *Advances in neuroimmunol* 1996; 6: 29-36.

Leceta J, Martinez MC, Delgado M, Garrido E, Gomariz RP. Lymphoid cell subpopulations containing vasoactive intestinal peptide in the rat. *Peptides* 1994; 15: 791-797.

Lee CM, Kumar RK, Lubowski DZ, Burcher E. Neuropeptides and nerve growth in inflammatory bowel diseases: a quantitative immunohistochemical study. *Dig Dis Sci*. 2002 Mar; 47 (3):495-502.

Lee HR, Ho WZ, Douglas SD. Substance P augments tumor necrosis factor release in human monocyte-derived macrophages. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 419-423.

Leon A, Buriani A, Dal Toso R, Fabris M, Romanello S, Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells synthesize, store and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3739-3743.

Leon A, Buriani A, Dal Toso R, Fabris M, Romanello S, Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells synthesize, store and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3739-3743.

Léránth C, Fehér E. Synaptology and sources of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and substance P (SP) containing axons of the cat celiac ganglion (An experimental electron microscopic immunohistochemical study). *Neuroscience* 1983; 10: 947-958.

Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. Nobel lecture. *Science* 1987; 237: 1154-1162.

Levine JD, Clark R, Devor M, Helms C, Moskowitz MA, Basbaum AI. Intra-neuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984; 226: 547-549.

Levite M. Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12544-12549.

Levite M. Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors. *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8(4):460-71. Review.

Li Y, Tian S, Douglas SD, Ho WZ. Morphine up-regulates expression of substance P and its receptor in human blood mononuclear phagocytes and lymphocytes. *Cellular Immunol* 2000; 205: 120-127.

Lindholm D, Heumann R, Hengerer B, Thoenen H. Interleukin-1 increases stability and transcription of mRNA encoding nerve growth factor in cultured rat fibroblasts. *J Biol Chem* 1988; 263: 16348-16358.

Lindholm D, Heumann R, Meyer M, Thoenen H. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature* 1987; 330: 658-659.

Lindsay RM, Harnmar AJ. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurones. *Nature* 1989; 337: 362-364.

Liu L, Shenoy M, Pasricha PJ. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor. *JOP.* 2011 Jul 8; 12(4):389-94.

Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104 (4): 487-501.

Lohse AW, Weiler-Normann C, Tiegs G. Immune-mediated liver injury. *J Hepatol* 2010; 52: 136-144.

Lonovics J, Jakab I, Szilvássy J, Szilvássy Z. Regional differences in nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit sphincter Oddi. *Eur J Pharmacol* 1994 Apr; 255 (1-3): 177-22.

Lorton D, Bellinger DL, Felten SY, Felten DL. Substance P innervation of spleen in rats: nerve fibers associated with lymphocytes and macrophages in specific compartments in the spleen. *Brain Behav Immun* 1991; 5: 29-40.

Lotz M, Vaughan JH, Carson DA. Effects of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988; 241: 1218-1220.

Lundy FT, Linden GJ. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 82-98.

Madduri S, Papaloizos M, Gander B. Synergistic effect of GDNF and NGF on axonal branching and elongation in vitro. *Neurosci. Res.* 2009; 65 (1): 88-97.

Maggi CA, Santicioli P, Renzi D, Patacchini R, Surrenti C, Meli A. Release of substance P- and calitonin gene-related peptide immunoreactivity and motor response of the isolated guinea pig gallbladder to capsaicin. *Gastroenterology* 1989; 96: 1093-1101.

Magnusson HI, Thulin L. Effect of substance P on CCK or VIP-induced choleresis in anesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 1997; 106: 293-297.

Malaviya R, Twesten NJ, Ross EA, Abraham SN, Pfeifer JD. Mast cells process bacterial Ags through a phagocytic route for class I MHC presentation to T cells. *J Immunology* 1996; 156: 1490-1496.

Mantyh CR, Vigna SR, Bollinger RR, Mantyh PW, Maggio JE, Pappas TN. Differential expression of substance P receptors in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 850-860.

Martinez C, Delgado M, Abad C, Gomariz RP, Ganea D, Leceta J. Regulation of VIP production and secretion by murine lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1999; 93: 126-138.

Martinez C, Delgado M, Pozo D, Leceta J, Calvo JR, Ganea D, Gomariz RP. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide modulate endotoxin-induced IL-6 production by murine peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 591-601.

Matsuda H, Koyama H, Sato H, Sawada J, Itakura A, Tanaka A, Matsumoto M, Konno K, Ushio H, Matsuda K. Role of nerve growth factor in cutaneous wound healing: accelerating effects in normal and healing-impaired diabetic mice. *J Exp Med* 1998; 187: 297-306.

Matsuda M, Aono M, Moriga M, Okuma M. Centrally administered NPY stimulated gastric acid and pepsin secretion by a vagally mediated mechanism. *Regul Pept* 1991 Jul 23; 35(1): 31-41.

McCafferty DM, Sharkey KA, Wallace JL. Beneficial effect of local or experimental colitis. *Am J Physiol* 1994; 266: G560-G567.

McCormack RJ, Hart RP, Ganea D. Expression of NK-1 receptor mRNA in murine T lymphocytes. *Neuroimmunomodulation* 1996; 3: 35-46.

McIntosh CH, Dadgar A, Kwok YN. Cholinergic stimulation of neuropeptide Y secretion from the isolated perfused rat stomach. *Regul Pept* 1992 Apr 29; 39 (1): 83-94.

Meakin SO, Shooter EM. The nerve growth factor family receptors. *Trends neurosci* 1992; 15: 323-331.

Menzies FM, Shepherd MC, Nibbs RJ, Nelson SM. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Human Reproduction Update* 2010; 17 (3): 383–396.

Metwali A, Blum AM, Elliot DE, Weinstock JV. IL-4 inhibits vasoactive intestinal peptide production by macrophages. *American J Physiol-gastrointestinal and Liver physiol* 2002; 283: G115-G121.

Mignin F, Strccioni V, Amenta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmuno modulation. *Auton Autocoid Pharmacol* 2003; 23: 1-25.

Misaka S, Aoki Y, Karaki S, Kuwahara A, Mizumoto T, Onoue S, Yamada S. Inhalable powder formulation of a stabilized vasoactive intestinal peptide (VIP) derivative: anti-inflammatory effect in experimental asthmatic rats. *Peptides*. 2010 Jan; 31(1):72-8.

Miyazawa Y, Fukuda Y, Imoto M, Koyama Y and Nagura H. Immunohistochemical studies on the distribution of nerve fibres in chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1108-1114.

Monaco-Shawver L, Schwartz L, Tuluc F, Guo CJ, Lai JP, Gunnam SM, Kilpatrick LE, Banerjee PP, Douglas SD, Orange JS. Substance P inhibits natural killer cell cytotoxicity through the neurokinin-1 receptor. *J Leukoc Biol*. 2011 Jan; 89(1):113-25.

Mora M, Marchi M, Polak JM, Gibson SJ, Cornelio F. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity at the human neuromuscular junction. *Brain Res* 1989; 492: 404-7.

Mózsik GY, Rácz I, Szolcsányi J. Gastroprotection induced by capsaicin in human healthy subjects. *World J Gastroenterol* 2005; 11:5180–5184.

Mózsik GY, Vincze Á, Szolcsányi J. Four responses of capsaicin-sensitive primary afferent neurons to capsaicin and its analog. Gastric acid secretion, gastric mucosal damage and protection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1093–1097.

Mühlen KA, Schümann J, Wittke F, Stenger s, van Kaer L, Tiegs G. NK cells but not NKT cells are involved in *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A-induced hepatotoxicity in mice. *J Immunol* 2004; 172: 3034-3041.

Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med* 2008; 23 (2): 75–90.

Niedermuhlbichler M, Wiedermann C. Suppression of superoxide release from human monocytes by somatostatin-related peptides. *Regul Peptides* 1992; 41: 39-47.

Nielsen OH, Rask-Madsen J. Mediators of inflammation in chronic bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216: 149-159.

Nilsson G, Forsberg-Nilsson K, Xiang Z, Hallbook F, Nilsson K, Metcalfe DD. Human mast cell express functional trkA and are a source of nerve growth factor. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2295-2301.

Noga O, Englmann C, Hauf G, Grutzlau A, Seybold J, Kunkel G. The production, storage, and release of the neurotrophins NGF, BDNF and NT-3 by human peripheral eosinophils in allergics and non-allergics. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 649-654.

Nong YH, Titus RG, Ribeiro JMC, Remold HG. Peptides encoded by the calcitonin gene inhibit macrophage function. *J Immunol* 1989; 143: 45-49.

O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin C, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201:167–180.

O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Cataland S, Balcerzak SP. Vasoactive intestinal polypeptide as a biochemical marker for polymorphonuclear leukocytes. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 666-672.

Ohno T, Hattori Y, Komine R, Ae T, Mizuguchi S, Arai K, Saeki T, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Oh-Hashi Y, Kurihara Y, Kurihara H, Amagase K, Okabe S, Saigenji K, Majima M. Roles of calcitonin gene-related peptide in maintenance of gastric mucosal integrity and in enhancement of ulcer healing and angiogenesis. *Gastroenterology* 2008 Jan; 134 (1): 215-25.

Ottaway CA, Greenberg GR. Interaction of VIP with mouse lymphocytes: Specific binding and the modulation of mitogen responses. *J Immunol* 1984; 132:417-423.

Ottaway CA, Stanisz AM. Neural-immune interactions in the intestine: Implications for inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG (eds) *Inflammatory bowel disease*. Williams and Wilkins, Baltimore. 1995; pp 281–300.

Ottaway CA. *In vitro* alteration of receptors for vasoactive intestinal peptide changes the *in vivo* localization of mouse T cells. *J Exp Med* 1984; 160:1054-1069.

Ouyang A, Broussard DL, Feng HS. Action of substance P and interaction of calcitonin gene-related peptide and substance P on the cat antral circular muscle. *Regul Pept* 1998 Oct 16; 77 (1-3): 25-32.

Palmer HJ, Paulson KE. Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression. *Nutr Rev* 1997; 55: 353-361.

Palmer JM, Kirby JA, Jones DE. The immunology of primary biliary cirrhosis: The end of the beginning? *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 191-197.

Pascual DW, Bost KL. Substance P production by P388D1 macrophages: a possible autocrine function for this neuropeptide. *Immunology* 1990; 71: 52-6.

Pascual DW, Kiyono H, McGhee JR. The enteric nervous and immune systems: interactions for mucosal immunity and inflammation [Review]. *Immunomethods* 1994; 5: 56-72.

Pedrazzini T, Pralong F, Grouzmann E. Neuropeptide Y: the universal soldier. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60(2):350-77.

Peluso G, Mansi L. Immunity and somatostatin receptors. *Minerva Endocrinologica* 2001; 26: 111-117.

Peluso G, Petillo O, Melone MAB, Mazzarella G, Ranieri M, Tajana GF. Modulation of cytokine production in activated human monocytes by somatostatin. *Neuropeptides* 1996; 30: 443-451.

Petersen KU, Georgen R, Höfken F, Macherey HJ, Sprakties G. Electrolyte bicarbonate secretion in gallbladder: induction by barium via neuronal, possibly VIP-ergic pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1993; 348: 526-535.

Piqueras L, Corpa JM, Martínez J, Martínez V. Gastric hypersecretion associated to iodoacetamide-induced mild gastritis in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003 Feb; 367(2):140-50.

Plaut M, Pierce JH, Watson CJ, Hanley-Hyde J, Nordon RP, Paul WE. Mast cell lines produce lymphokines in response to cross linkage of Fc epsilon RI or calcium ionophores. *Nature* 1989; 339: 64-67.

Prystowsky MJ, Angeletti RH. Preproenkephalin mRNA in T-cells, macrophages, and mast cells. *J Neurosci Res* 1987; 18: 82-87.

Przewlocki R, Hassan AHS, Lason W, Epplen C, Herz A, Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells in inflamed tissue: functional role in antinociception. *Neuroscience* 1992; 48: 491-500.

Reinshagen M, Patel A, Sottili M, French S, Sternini C, Eysselein VE. Action of sensory neurons in an experimental rat colitis model of injury and repair. *Am J Physiol* 1996; 270: G79-G86.

Reubi JC, Horisberger U, Kappeler A, Laissue JA. Localization of receptors for vasoactive intestinal peptide, somatostatin and substance P in distinct compartments of human lymphoid organs. *Blood* 1998; 92: 191-197.

Ribeiro-Da-Silva A, Hökfelt T. Neuroanatomical localization of substance P in the CNS and sensory neurons. *Neuropeptides* 2000; 34: 256-271.

Roch-Arveiller M, Regoli D, Chanaud B. Tachykinins: effects on motility and metabolism of rat polymorphonuclear leukocytes. *Pharmacology* 1986; 33: 266-273.

Rola-Pleszcynski M, Bolduc D, St-Pierre S. The effects of VIP on human natural killer cells. *J Immunol* 135:2569-2573, 1985.

Rothwell NJ. Cytokines - killers in the brain? *J Physiol* 1998; 514: 3-17.

Rothwell NJ. Show them how it's really done. *Nature* 2000; 405: 621.

Rozniecki JJ, Dimitriadou V, Lambracht-Hall M, Pang X, Theoharides TC. Morphological and functional demonstration of rat dura mater mast cell-neuron interactions in vitro and in vivo. *Brain Res* 1999; 849: 1-15.

Safieh-Garabedian B, Poole S, Allchorne A, Winter J, Woolf CJ. Contribution of interleukin-1 beta to the inflammation-induced increase in nerve growth factor levels and inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 1265-1275.

Said SI. Vasoactive intestinal peptide. Biologic role in health and disease. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 2:107-112.

Sand J, Tainio H, Nordback I. Peptidergic innervation of human sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 293-300.

Santambrogio L, Benedetti M, Chao MV. Nerve growth factor production by lymphocytes. *Immunology* 1994; 153: 4888-4889.

Schäffer M, Beiter T, Becker HT, Hunt TK. Neuropeptides. Mediators of inflammation and tissue repair. *Arch Surg* 1998; 133: 1107-1116.

Schratzberger P, Reinisch N, Proding WM, Kahler CM, Sitte BA, Bellmann R, Fischer-Colbri R, Winkler H, Wiedermann CJ. Differential chemotactic activities of sensory neuropeptides for human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol* 1997; 158: 3895-3901.

Schwarz H, Villiger PM, von Kempis J, Lotz M. Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system. *J Neuroimmunol* 1994; 51: 53-61.

Scott SA, Crutcher KA. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 1994; 5: 179-211.

Severi C, Tattoli I, Corleto VD, Maselli MA, Trisolini P, Delle Fave G. Vasoactive intestinal peptide receptor subtypes and signalling pathways involved in relaxation of human stomach. *Neurogastroenterol Motil* 2006 Nov;18(11):1009-18.

Shanahan F, Anton P. Neuroendocrine modulation of the immune system. Possible implications for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1988; 33(3 Suppl):41S-49S.

Shanahan F, Denburg JA, Fox J, Bienenstock J, Befus D. Mast cell heterogeneity. Effect of neuroenteric peptides on histamine release. *J Immunol* 1985; 135:1331-1337.

Shanahan F. The intestinal immune system. In: Johnson LR (ed) Physiology of the gastrointestinal tract. Raven Press, New York,1994; pp 643–684.

Shibayama E, Koizumi H. Cellular localization of the Trk neurotrophin receptor family in human non-neuronal tissues. *Am. J. Pathol.* 1996; 148, 1807–1818.

Shimazu T. Progress and perspective of neuro-hepatology In: Shimazu, T. (ed.): Liver Innervation and the Neural Control of Hepatic Function. John Libbey and Company Ltd., London. 1996; pp. 3-13.

Sipos G, Sipos P, Altdorfer K, Pongor É, Fehér E. Correlation and immunolocalization of substance P nerve fibres and activated immune cells in human chronic gastritis. *Anat Rec* 2008, 291: 1140-1148.

Sipos G, Sipos P, Altdorfer K, Pongor É, Fehér E. Neuroimmune link in the mucosa of chronic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1810-1817.

Skaper SD, Pollock M, Facci L. Mast cells differentially express and release active high molecular weight neurotrophins. *Mol Brain Res* 2001; 97: 177-185.

Skaper SD, Pollock M, Facci L. Mast cells differentially express and release active high molecular weight neurotrophins. *Mol Brain Res* 2001; 97: 177-185.

Snider WD, Johnson EM. Neurotrophic molecules. *Ann Neurol* 1989; 26: 489-506.

Stanisz AM, Befus D, Bienenstock J. Differential effects of vasoactive intestinal peptide, substance P and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferation by lymphocytes from Peyer's patches, mesenteric lymph nodes and spleen. *J Immunol* 1986; 136: 152-156.

Stead RH. Innervation of mucosal immune cells in the gastrointestinal tract. *Regional Immunol* 1992; 4: 91-99

Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5953-5959.

Sternini C, Reeve JR, Brecha N. Distribution and characterization of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the digestive system of normal and capsaicin-treated rats. *Gastroenterology* 1987; 93: 852–862.

Straub RH, Schaller T, Miller LE, Von Horsten S, Jessop DS, Falk W, Scholmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay. *J Neurochem* 2000; 75: 2464-2471.

Straub RH, Westerman J, Schölmerich J, Falk W. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. *Immunol Today* 1998; 19: 409-413.

Szegedi Gy. Az autoimmun betegségek általános jellemzése. *Klinikai Immunológia. Medicina*, 2000; 417-426.

Tabakman R, Lecht S, Stephanova S, Arien-Zakay H, Lazarovici P. Interactions between the cells of the immune and nervous system: neurotrophins as neuroprotection mediators in CNS injury. *Prog Brain Res* 2004; 146: 387-401.

Tal M, Liberman R. Local injection of nerve growth factor (NGF) triggers degranulation of mast cells in rat paw. *Neurosci. Lett.* 1997; 221, 129–132.

Taylor AW, Yee DG, Streilein JW. Suppression of nitric oxide generated by inflammatory macrophages by calcitonine gene related peptide in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1372-1378.

ter Haar E, Koth CM, Abdul-Manan N, Swenson L, Coll JT, Lippke JA, Lepre CA, Garcia-Guzman M, Moore JM. Crystal structure of the ectodomain complex of the CGRP receptor, a class-B GPCR, reveals the site of drug antagonism. *Structure* 2010; 18 (9): 1083–93.

Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146: 1-12.

Thoenen H, Bandtlow C, Heumann R. The physiological function of nerve growth factor in the central nervous system: Comparison with the periphery. *Rev Physiol Biochem* 1987; 109: 145-178.

Thune A, Thornell E, Svanik J. Reflex regulation of flow resistance in the feline sphincter of Oddi by hydrostatic pressure in the biliary tract. *Gastroenterology*.1986; 91: 1364-1369.

Tiegs GT. Cells, NKT cells and NK cells in an experimental model of autoimmune hepatitis. In: Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP. (eds) *Textbook on liver immunology*. Philadelphia, Hanley and Belfus 2003; pp: 171-183.

Tiniakos DG, Lee JA, Burt AD. Innervation of the liver morphology and function. *Liver* 1996; 16: 151-160.

Tiniakos DG, Mathew J, Kittas C, Burt AD. Ontogeny of human intrahepatic innervation, *Virchows Arch* 2008; 452: 435-442.

Torcia M, Bracci-Laudiero L, Lucibello M, Nencioni L, Labardi D, Rubartelli A, Cozzolino F, Aloe L, Garaci E. Nerve growth factor is an autocrine survival factor for memory B lymphocytes. *Cell* 1996; 85: 345-356.

Toyoda M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Immunolocalization of substance P in human skin mast cells. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 418–421.

Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 422-427.

Tripp RA, Barskey A, Goss L, Anderson LJ. Substance P receptors expression on lymphocytes is associated with immune response to respiratory syncytial virus infection. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 141–153.

Tuncel N, Erkasap M, Sahinturk V, Ak DD, Tuncel M. The protective effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on stress-induced gastric ulceration in rats. *Ann NY Acad Sci* 1998; 865: 309–322.

Tuszynski M, Blesch A. Nerve growth factor: from animal models of cholinergic neuronal degeneration to gene therapy in Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*. 2004;146:441-9.

Valle J, Sipponen P, Payares JM. Geographical variations in *Helicobacter pylori* gastritis and gastric cancer. *Current Opinion in Gastroenterology* 1997; 13 (Suppl.1) 35-39.

Van Loveren H, Kops SK, Askenase PW. Different mechanisms of release of vasoactive amines by mast cells occur in T cell-dependent compared to IgE-dependent cutaneous hypersensitivity responses. *Eur J Immunol* 1984; 14: 40-47.

Vedder H, Otten U. Biosynthesis and release of tachykinins from rat sensory neurons in culture. *J Neurosci Res* 1991; 30: 288-99.

Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Ann. Ital Med. Int* 1996 Apr-Jun; 11 (2):119-24.

Verge VM, Richardson PM, Wiesenfeld-Hallin Z, Hökfelt T. Differential influence of nerve growth factor on neuropeptide expression in vivo: a novel role in peptide suppression in adult sensory neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 2081-2096.

Vignery A, Wang F, Ganz MB. Macrophages express functional receptors for calcitonin gene-related peptide. *J Cell Physiol* 1991; 149: 301-306.

Volpes R, vandenOort J, Desmet VJ. Memory T cells represent the predominant lymphocyte subset in acute and chronic liver inflammation. *Hepatology* 1991; 13: 826-829.

Wang F, Millet I, Bottomly K, Vignery A. Calcitonin gene related peptide inhibits interleukin 2 production by murine Z lymphocytes. *J Biol Chem* 1992; 267: 21052-21057.

Wang YF, Mao YK, Xiao Q, Daniel EE, Borkowski KR, McDonald TJ. The distribution of NPY-containing nerves and the catecholamine contents of canine enteric nerve plexuses. *Peptides*. 1997;18(2):221-34.

Weinstock JV, Blum A, Walder J, Walder R. Eosinophils from granulomas in murine schistosomiasis *mansoni* produce substance P. *J Immunol* 1988; 141: 961-6.

Wershil BK, Mekori YA, Murakami T, Galli SJ. 125 I fibrin depositin in IgE-dependent immediate hypersensitivity reactions in mouse skin: demonstration of the role of mast cell-deficient mice locally reconstituted with cultured mast cells. *J Immunol* 1987; 139: 2605-2614.

Wood JD. Gastrointestinal neuroimmune interactions. In:Holle GE, Wood JD (eds) *Advances in the innervation of the gastrointestinal tract*. Elsevier Science, Amsterdam, 1992; pp 607–615.

Xiang Z, Nilsson G. IgE receptor-mediated release of nerve growth factor by mast cells. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1379-1386.

Xing L, Hou L, Wang X. Comparison of calcitonin gene-related peptide release from rat lymphocytes and dorsal root ganglia neurons. *Brain, Behavior & Immunity* 2002; 16: 17-32.

Zhang ZH, Wu SD, Su Y, Jin JZ, Fan Y, Yu H, Zhang LK. Differences and significance of motilin, vasoactive intestinal peptide and gastrin in blood and gallbladder tissues of patients with gallstones. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008 Feb; 7 (1): 58-64.

Zhao ZZ, Savage NW, Pujic Z, Walsh LJ. Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus. *Oral Dis* 1997; 3: 71-76.

Zhao ZZ, Savage NW, Sugeran PB, Walsh LJ. Mast cell /T interactions in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 189-195.

Zimmerman BJ, Anderson DC, Granger DN. neuropeptides promote neurotrophil adherence to endothelial cell monolayers. *AM J Physiol* 1992; 263: G678-G682.

Zubrzycka M, Janecka A. Substance P: transmitter of nociception (Minireview). *Endocrine regulations* 2000; 34 (4): 195–201.

Zukowska Z, Pons J, Lee EW, Li L. Neuropeptide Y: a new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system? *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 89-94.

Zukowska-Grojec Z, Karwatowska-Prokopczuk E, Rose W, Rone J, Movafagh S, Ji H, Yeh Y, Chen WT, Kleinman HK, Grouzmann E, Grant DS. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. *Circ Res* 1998; 83: 187-195.

Zurawski G, Benedik M, Kamb BJ, Amrams JS, Zurawski SM, Lee FD. Activation of mouse T-helper cells induces abundant preproenkephalin mRNA synthesis. *Science* 1986; 232: 772-774.

11. Az értekezés témakörében megjelent saját közlemények jegyzéke

1. **Pongor É**, Fehér E, Lászik A, Sipos P. A különböző neuropeptid tartalmú idegelemek számának változása humán gyulladt epehólyagban. Orvosi Hetilap 2006; 32: 1513-1518.
2. Sipos G, Altdorfer K, **Pongor É**, Chen LP. Neuroimmune Link in the Mucosa of Chronic Gastritis. Digestive Diseases and Sciences 2006; 51: 1810-1817.
IF(2010)=2,006
3. Sipos G, Sipos P, Altdorfer K, **Pongor É**, Fehér E. Correlation and immunolocalization of substance P nerve fibers and activated immune cells in human chronic gastritis. Anatomical Record. 2008; 291(9):1140-8.
IF(2010)=1,400
4. **Pongor É**, Ledó N, Altdorfer K, Lengyel G, Fehér E. Distribution and possible origin of neuropeptide containing nerve elements in the mammalian liver. Acta Veterinaria Hungarica 2010; 58 (2): 177-187.
IF=1,264
5. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. Colocalization of substance P with tumor necrosis factor-alpha in the lymphocytes and mast cells in gastritis in experimental rats. Inflammation Research 2011; 60:(2): 163-168.
IF(2010)=2,004

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani mindazoknak, akik segítettek munkámat.

Őszinte köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Fehér Erzsébet Tanárnőnek, aki lehetővé tette számomra, hogy PhD hallgatóként nála dolgozzam. Köszönöm, hogy munkámat kiváló tudományos felkészültségével irányította és állandó figyelemmel kísérte, fáradhatatlanul segített a kutatásban, a publikációk és az értekezés elkészítésében.

Köszönöm a programvezetőmnek néhai Prof. Dr. Fehér Jánosnak a kutatásban nyújtott segítségét, értékes tanácsait és bizalmát.

Köszönöm Prof. Dr. Tulassay Zsoltnak a TDI vezetői munkáját.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Csillag Andrásnak az Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet igazgatójának, hogy lehetővé tette, hogy Intézetükben a legkorszerűbb morfológiai technikákat alkalmazhattam.

Hálás vagyok Dr. Lengyel Gabriellának és Dr. Kóbori Lászlónak, Dr. Lászik Andrásnak, Dr. Sipos Péternek és Dr. Sipos Gábornak a közös kísérletekhez nyújtott segítségükért.

Köszönöm Cserhádi Éva és Burka Éva jelenlegi és volt asszisztensnőmnek, a különböző kísérleti módszerek elsajátításához és elvégzéséhez nyújtott segítségét és Dr. Altdorfer Károlynak, kollégámnak a cikkek és a tézisem korrekcióiban nyújtott segítségét.

Köszönöm Kiss József intézeti fotósnak a csodálatos fotókat, Oszwald Erzsébetnek a konfokális képek elkészítésében nyújtott segítséget, Deák Szilviának, az intézeti állatház gondozójának a sikeres állatkísérletek elvégzéséhez nyújtott segítséget, továbbá az Anatómiai Intézet minden munkatársának, akik segítettek a munkámat.

Köszönöm Dr. Müller Zsófiának és Dr. Ozsvár Zsófiának, munkahelyem a Fejér Megyei Szent György Kórház Infektológiai Osztályának jelenlegi és volt osztályvezető főorvosának és munkatársaimnak, hogy támogatásukkal és munkájukkal lehetővé tették kutatómunkám befejezését.

Köszönöm a családomnak: Édesanyámnak, Édesapámnak, Körimnek és barátaimnak, hogy türelmesen támogattak és mindvégig gondoskodó szeretetükkel mellettem álltak.