

---

## SZABADGYÖK-KUTATÁS ÉVTIZEDEI

### Neuroimmunmoduláció az emésztőrendszerben

### Neuroimmunomodulation in the gastrointestinal tract

**Prof. Dr. Fehér Erzsébet DSc**

PTE, Szentágotthai János Kutatóközpont

[erzsebet.roth@gmail.com](mailto:erzsebet.roth@gmail.com)

*Initially submitted March 12, 2018; accepted for publication April 18, 2018*

---

#### Abstract

The number of the neuropeptide-containing nerve elements and the immunocells are changing by different types of inflammation. The number of the substance P (SP), neuropeptide Y (NPY) and vasoactive intestinal polypeptide immunoreactive nerve fibres was significantly increased in gastritis, diabetes mellitus as well as in autoimmune hepatitis. The number of the activated immunoreactive lymphocytes, plasmacells and mast cells increases parallel with the nerve elements. In several cases, there was observed a very close interrelation between the nerve fibres and immunocells, which was well documented by electronmicroscopical investigation. Using confocal laser microscopical double labeling the SP and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) was documented in the same activated immunocells. Some of the nuclear factor kappa B positive cells showed also colocalization with SP in the same immunocytes. Based on our investigations we suggest that in the future beside of the rutin treatment there may be concerned the use SP antagonists and TNF- $\alpha$  antibody or administering antiinflammatory neuropeptides as NPY and VIP as a new opportunity in specific inflammatory diseases.

**Kulcsszavak:** neuroimmunmoduláció, gastritis, diabetes mellitus, autoimmun hepatitis, P anyag, neuropeptid Y, vazóaktív intesztinális polipeptid

**Keywords:** neuroimmunomodulation, gastritis, diabetes mellitus, autoimmune hepatitis, Substance P, neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide

---

Számos irodalmi adat bizonyítja az idegrendszer és az immunrendszer kétirányú kapcsolatát. Különböző ingerek hatására megváltozik a vegetatív idegrendszer működése, ezáltal az immunszervek és az immunkompetens sejtek aktivitása is fokozódik, vagy csökken, változik a limfociták proliferációja, az NK-sejtek citotoxicitása, a különböző citokinek és antitestek termelése. Különböző gyulladásos folyamatokban és autoimmun betegségekből az idegrostok mennyisége is megváltozik.

A 2. Klinikai Orvostudomány Ph. D. Program „A hepatológia szabadgyökös és immunológiai vonatkozásai” (Programvezető: Dr. Fehér János) V. Alprogramja „A NO gyökök és neuropeptidok immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálata az emésztőrendszerben” (Alprogramvezető: Dr. Fehér Erzsébet). keretén belül laboratóriumunkban több mint két évtizede vizsgáljuk az emésztőrendszer egyes szerveiben a különböző neuropeptid tartalmú idegelemek és az immunkompetens sejtek változását egyes gyulladásos folyamatokban. Kiemelten foglalkoztunk a diabetes mellitus hatására kialakult változásokkal. *Helicobacter pylori* okozta gastritis és autoimmun hepatitis hatására az idegrostok és immunsejtek mennyiségében bekövetkezett változásokat kvantitatívan értékeltük.

Munkánkban a laboratórium dolgozóin kívül számos Ph. D. hallgató is részt vett és ebből a témából írták és védték meg doktori értekezésüket (1, 2, 3. ábrák).



1. ábra. Dr. Ember Zsolt Ph. D. védése (középen). Mellette Fehér János professzor és a szerző.



2. ábra. Jelenlegi laboratóriumunk munkatársai: Dr. Donáth Tibor, Dr. Somogyi György, Dr. Tótpál Géza, Dr. Altdorfer Károly, Dr. Fehér Erzsébet és Veress Orsolya asszisztens



3. ábra. A laboratórium korábbi tagjai: Dr. Pongor Éva Ph.D. hallgató és Burka Éva asszisztens

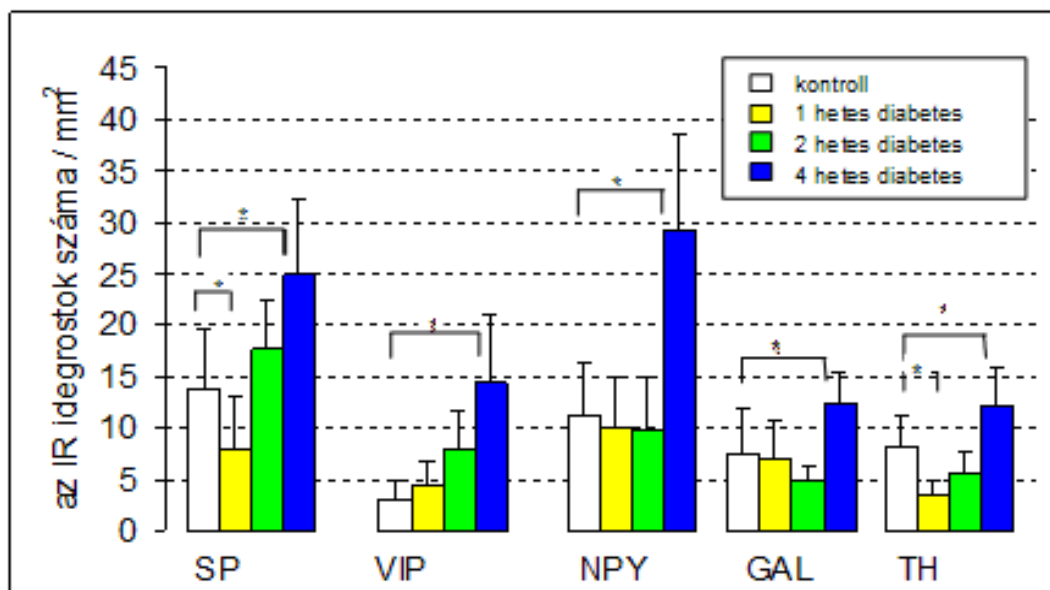
A szervezet szabályozó rendszerei, az idegrendszer, endokrin rendszer és az immunrendszer az aktivált immunsejtek útján szabályozzák a szövetekben a különböző normál és patológiás folyamatokat. Igyekeznek a homeosztázist fenntartani. Az idegrendszer és az immunrendszer közös hatását neuroimmunmodulációnak hívják. Az agykéregre ható ingerek a hypothalamus közbeiktatásával befolyásolják a vegetatív idegrendszert, majd azon keresztül hatnak az immunszervekre és az immunsejtekre. Egyes betegségek kialakulásában nemcsak az immunrendszer játszik szerepet, hanem az idegrendszer is, azáltal, hogy modulálja az immunsejtek működését. A krónikus gyulladás olyan események láncreakciójának sorozata, amelyet többféle sejt összehangolt működése hoz létre. A folyamat kontrollálhatósága a lokális gyulladást okozó és a gyulladáellenes faktorok közötti egyensúlytól függ, amelyben számos mediátor, többek között a szabad gyökök közvetlenül vagy közvetett módon vesznek részt.

A gyulladásos folyamatban az idegrendszer és az immunrendszer egyaránt részt vesz, sőt mindkét irányban egymásra is hat. Megváltozik a neurotranszmitterek és neuropeptidok mennyisége és az immunsejtekből felszabaduló citokinek, kemokinek és leukotrinok mennyisége is. Az immunrendszer szabályozásában résztvevő neuropeptidok közül a legjelentősebb peptidok a következők: P anyag (SP), neuropeptid Y (NPY), calcitonin gene-related peptid (CGRP) és a vazóaktív intesztinalis polipeptid (VIP). Az SP és a CGRP a fájdalomérző C típusú rostok neurotranszmittere, és gyulladásban az immunsejtekre serkentőleg hat, mivel számos proinflammatorikus mediátor termelődését stimulálja (Ansel és mtsai. 1993). Fokozza a limfociták proliferációját, vazodilatációt okoz és az erek endothel sejtjeiben fokozza a nitrogénmonoxid (NO) termelését (Ho és mtsai, 1996, Sipos és mtsai. 2008). Az irodalmi adatok alapján az NPY és a VIP a gyulladásos folyamatok lecsengéséért felelős, mert gátolja a T sejtek migrációját, fokozza a makrofágok funkcióját és csökkenti a proinflammatorikus citokinek, így pl. a tumor nekrosis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) termelését (Chandrasekharan és mtsai. 2013).

Gyulladás hatására számos immunsejt, így a limfociták, makrofágok és hízósejtek is képesek különböző neuropeptideket termelni és ugyanazon peptid receptorokat is expresszálni (Leceta és mtsai. 1996, Fehér és mtsai. 1997, 2001).

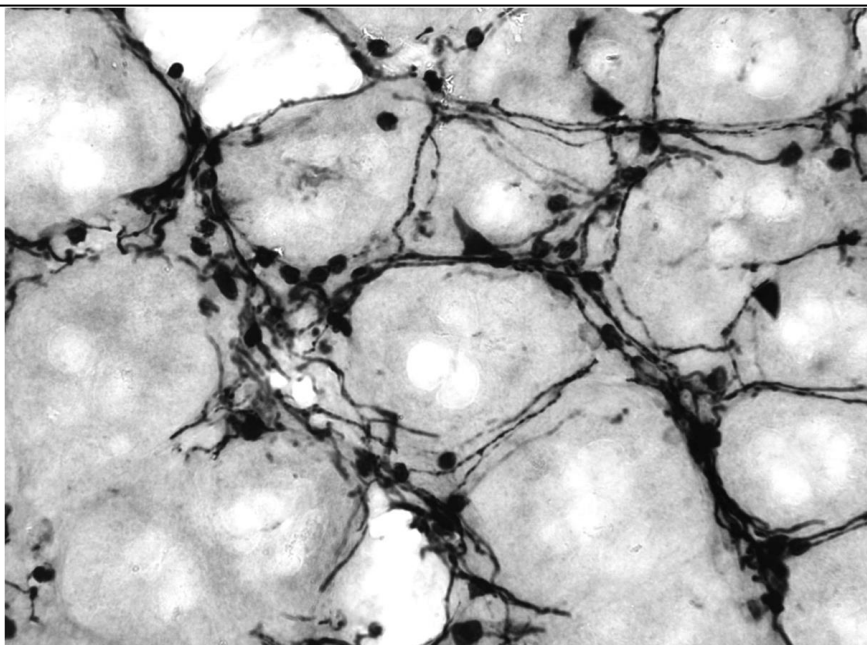
A neuropeptid tartalmú idegrostok mennyiségének változását korábban már számos szerző leírta (Marfurt és Echtenkapmp, 1995, Karanth és mtsai. 1990), de nem vizsgálták az immunsejtek változását. Ezért kísérletes diabetes mellitusban vizsgáltuk a különböző neuropeptid tartalmú idegrostok és immunsejtek mennyiségének változását az emésztőrendszer különböző szakaszaiban, így a szájüregben, a gyomorban, vékonybélben. Két héttel a diabetes kialakulása után a jelzett idegrostok mennyisége szignifikánsan megemelkedett minden vizsgált szakaszon. Az emelkedés különösen magas volt a nyálkahártyában, a hám alatt és a mirigyek mellett (4, 5. ábrák). Viszont hosszan tartó betegségben az idegrostok mennyisége lecsökkent, sőt, számos degenerálódott idegrost is előfordult az emésztőrendszer minden vizsgált területén (Fehér és mtsai. 2006).

### Nyelv idegrostok változása



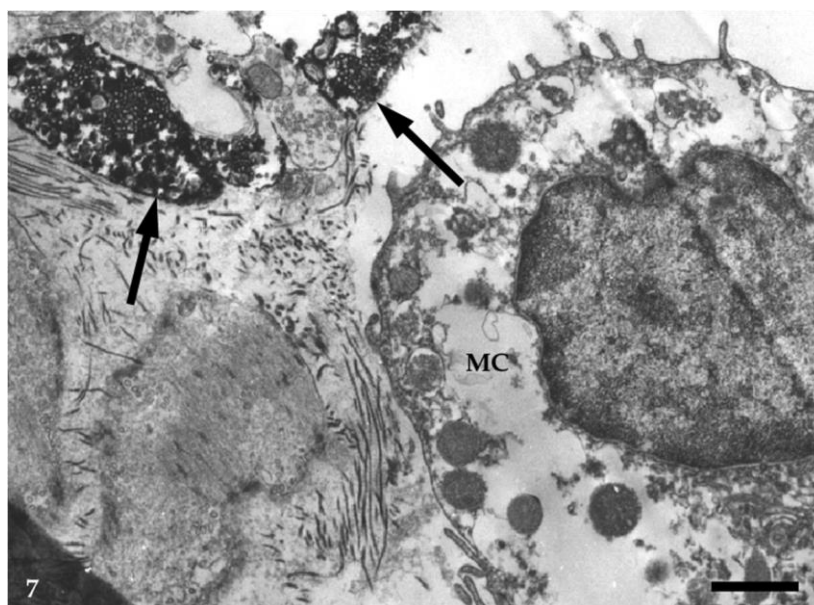
4. ábra. Különböző neurotranszmitterek változása diabetes mellitus hatására





5. ábra. SP tartalmú idegrostok és immunsejtek mennyisége megemelkedik a Lieberkühn kripták közötti kötőszövetben diabetes mellitus hatására

Kontrollmetszetekben sosem találtunk e neuropeptidekkel jelzett immunsejteket. Diabetes mellitus hatására az immunsejtek száma 20-30-szorosára emelkedett és nagyon sok aktivált immunsejt festődött pozitívan a vizsgált neuropeptidekre, különösen az SP, VIP és NPY peptideire. A jelzett sejtek nagy része limfocita, plazmasejt és hízósejt volt. A SP pozitív idegrost-hízósejt kapcsolata mindig szignifikánsan megemelkedett, ahol a  $p < 0,01$  volt. Számos esetben a jelzett idegrostok nagyon közeli kapcsolatban találhatóak a szintén jelzett immunsejt mellett, ahol az idegrostok membránja és az immunsejtek membránja közötti távolság kisebb, mint 1 mikrométer (6. ábra).



6. ábra. A degranulálódott hízósejt (MC) melletti SP pozitív idegrostokat nyíl jelzi

Elektronmikroszkópos vizsgálattal is sikerült ezt a közeli kapcsolatot bizonyítani. Konfokális lézermikroszkópos vizsgálattal sikerült kimutatni a TNF- $\alpha$  jelzett limfocitákban kolokalizációban található

P anyagot (Batbayar és mtsai. 2004, Kispélyi és mtsai. 2014). A legfrissebb irodalmi adat szerint, így Totsch és Sorge (2017) összefoglaló munkája alapján a TNF- $\alpha$  az egyik legfontosabb mediátor a diabeteses neuropathiában és szerepet játszik a szervekben a fibroblastok aktiválásában, ezáltal fibrózis alakulhat ki.

Autoimmun hepatitisben is szignifikánsan megemelkedett az SP és a NPY pozitív idegrostok mennyisége. A gyulladás hatására a periportális területen és a parenchymában a limfociták és hízósejtek száma nagyon erősen felszaporodott és immunreaktivitást mutatott SP és NPY antitestre. Számos esetben szintén nagyon közeli, kisebb, mint 1 mikrométer távolságra található az NPY idegrostok a szintén pozitív immunsejttől (Fehér és mtsai. 2013). Ez a közeli kapcsolat feltételezi annak a lehetőségét, hogy az idegrostokból felszabaduló neuropeptidok, neurotranszmitterek közvetlenül hatnak a mellettük lévő immunsejtekre, vagy fordítva, az immunsejtekből felszabaduló különböző anyagok befolyásolják a neurotranszmitterek mennyiségét. Fiziológiai vizsgálatok bizonyították, amennyiben a szinaptikus rés kisebb, mint 2 mikrométer, akkor a felszabaduló transzmitter vagy neuropeptid fiziológiai és patológiai hatással van a posztzinaptikus sejtekre.

Hepatitisben szignifikánsan megemelkedett a TNF- $\alpha$  és a nukleáris faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) immunsejtek mennyisége is. Egyes NF- $\kappa$ B pozitív sejt szintén pozitívan festődött SP, ami feltételezi, hogy ezekben az immunsejtekben kolokalizációban található a NF- $\kappa$ B és a P anyag. A legutóbbi irodalmi adatok azt mutatják, hogy a szabadgyökös stimulusra aktiválódó NF- $\kappa$ B az egyik olyan molekula, amely felelős lehet a máj patológiás elváltozásaiért, így az hepatitist, steatosist, fibrozist és esetleg hepatocelluláris karcinómát indukálhat (Rakonczay és mtsai, 2008, Chakraborty és mtsai. 2010).

Minden általunk vizsgált anyagban, gyulladásos körülmények között az immunsejtek képesek különböző neuropeptideket és biogén anyagokat termelni, melyek visszahatnak az idegelemekre, amelyek további gyulladásos faktorok termelésével fokozhatják a gyulladást, vagy szövetkárosodást idézhetnek elő. Az egyik legfontosabb gyulladást okozó neuropeptid az SP. Polidoro és mtsai. (2017) kutya vékonybél gyulladásában a neurokinin-1 receptor mennyiségének szignifikáns emelkedését mutatták ki a simaizom sejteken és az immunsejteken. Amennyiben a gyulladást előidéző neurotranszmitter, neuropeptidok mennyiségét csökkenjük, akkor a szervekben csökkenhet a gyulladás is. Klinikai vizsgálatban már igazolták, hogy SP antagonistákkal csökkenteni tudták a gyomor-bélszatórnában a gyulladást (Kataeva és mtsai. 1994, Sonea és mtsai. 2002). Masaghi és mtsai (2016) összefoglaló munkája számos gyulladásos betegség csökkenését dokumentálta Neurokinin 1 receptor antagonistákkal (NK1R) knock-out egerekben.

Azt is bizonyították, hogy a NPY gátolja a neurogén gyulladást, feltételezik, hogy csökkenti a proinflammatorikus citokinek felszabadulását és növeli az antiinflammatorikus citokinek és kemokinek mennyiségét. Állatkísérletekben már bizonyították az NPY-szerű neuropeptidok gyulladáscsökkentő hatását (Wheway és mtsai, 2007, Dimitrijevic mtsai. 2008). Számos szerző bizonyította a VIP közvetlen hatását az immunsejtekre, ezáltal a gyulladásos és autoimmun betegségek javulása következett be (Ganea és mtsai. 2015). Souza-Moreira és mtsai. (2011) a VIP direkt hatását tudták bizonyítani a szájüreg nyálkahártya immunsejtjeire, mivel a VIP fokozza az IgA szintézisét és ezáltal a gyulladásos folyamatok megszűnnek.

*Összefoglalva*, a laboratóriumunkban végzett vizsgálatok is egyértelműen bizonyították, hogy az általunk vizsgált szervekben minden esetben megemelkedik a neuropeptid pozitív idegrostok és az aktivált immunsejtek mennyisége. Fény-, elektronmikroszkópos és konfokális lézermikroszkópos vizsgálatok alátámasztották a két rendszer közvetlen morfológiai kapcsolatát, ami alátámasztja a szervek fiziológiai és patológiai elváltozásait. Az irodalmi adatok és a saját vizsgálataink alapján javasolhatjuk a különböző gyulladásos betegségekben, így diabetesben, gastritisben és hepatitisben az általánosan elfogadott terápia mellett a jövőben az SP antagonisták, a TNF- $\alpha$  ellenanyag alkalmazását, esetleg egyes antiinflammatorikus neuropeptid, így a VIP és NPY adagolását is.

**BIBLIOGRÁFIA**

- ANSEL JC, BROWN JR, PAYAN DG, BROWN MA: *Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells*. J Immunol, 1993, 150, d4478-4485.
- BATBAYAR B, ZELLES T, VÉR Á, FEHÉR R: *Plasticity of the different neuropeptide-containing nerve fibres in the tongue of the diabetic rat*. J Periph Nerv Syst, 2004, 9, 215-223. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2004.09402.x>
- CHAKRABORTY JB, MANN DA: *NF-κB signalling: embracing complexity to achieve translation*. J Hepatol, 2010, 52, 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.030>
- CHANDRASEKHARAN B, NEZAMI BG, SRINIVASAN S: *Emerging neuropeptide targets in inflammation : NPY and VIP*. Am J Physiol Gasdrintest Liver Physiol, 2013, 304, G949-957. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00493.2012>
- DIMITRIJEVIČ, M, STANOJEVIČ S, MIATIČ K, KUSTRIMOVIČ N, VUJIC V, MILETIČ T, KOVACEVIČ-JOVANOVIČ V: *The anti-inflammatory effect of neuropeptide Y (NPY) in rats in dependent on dipeptidyl peptidase 4 (DP4) activity and age*. Peptides, 2008, 29, 2179-2187. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.08.017>
- FEHÉR E, ALTDORFER K, BAGAMÉRI G, FEHÉR J. *Neuro-immune interactions in the experimental colitis. An immunoelectronmicroscopic study*. Neuroimmunomodulation, 2001, 9, 247-255. <https://doi.org/10.1159/000054287>
- FEHÉR E, KOVÁCS Á, GALLATZ K. FEHÉR J: *Direct morphological evidence of neuroimmunomodulation in human colonic mucosa with Crohn's disease*. NeuroImmunomodulation, 1997, 4, 250-257. <https://doi.org/10.1159/000097344>
- FEHÉR E, PONGOR É, ALTDORFER K, KÓBORI L, LENGYEL G.: *Neuroimmunomodulation in human autoimmune liver disease*. Cell Tissue Res, 2013, 354, 543-550. DOI:10.1007/s00441-013-1683
- FEHÉR E, BATBAYAR B, VÉR Á, ZELLES T: *Changes of the different neuropeptide containing nerve fibres and immunocells in the diabetic rat's alimentary tract*. Ann New York Acad Sci, 2006. 1084, 280-295. <https://doi.org/10.1196/annals.1372.023>
- GANEA D, HOOPER KM, KONG W: *The neuropeptide vasoactive intestinal peptide: direct effects on immune cells and involvement in inflammatory and autoimmune diseases*. Acta Physiologica, 2015, 213, 442-452. <https://doi.org/10.1111/apha.12427>
- HO WZ, KAUFMANN D, UVAYDOVA M, DOUGLAS SD: *Substance P augments interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha release by human cord blood monocytes and macrophages*. J Neuroimmunol, 1996, 71, 73-80. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(96\)00132-4](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(96)00132-4)
- KARATH SS, SPINGALL DR, FRANCAVILLA S, MIRRLEES DJ, POLAK JM: *Early increase in CGRP and VIP-immunoreactive nerves in the skin of streptozotocin-induced diabetic rats*. Histochemistry, 1990, 94, 659-666.
- KATAEVA G, AGRO A, STANISZH AM: *Substance P mediated intestinal inflammations: inhibitory effects of CP 96,345 and SMS 201-995*. Neuroimmunomodulation, 1994, 1, 350-356. <https://doi.org/10.1159/000097187>
- KISPÉLYI B, LOHINAI Z, ALTDORFER K, FEHÉR E: *Neuropeptide analysis on oral mucosa of diabetic rats*. Neuroimmunomodulation, 2014, 21, 213-220. <https://doi.org/10.1159/000356949>
- LECETA J, MARTINEZ C, DELGADO M, GARRIDO E, GOMARIZ RP: *Expression of vasoactive intestinal polypeptide in lymphocytes: a Possible endogenous role in the regulation of the immune system*: Adv Neuroimmunol, 1996, 6, 29-36. [https://doi.org/10.1016/S0960-5428\(96\)00001-0](https://doi.org/10.1016/S0960-5428(96)00001-0)
- MARFURT CF, ECHTENKAPMP, SF: *The effect of diabetes on neuropeptide content in the rat cornea and iris*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995, 36, 1100-1106.

- MASHAGHI A, MARMALIDOU A, TEHRANI M, GRACE PM, POTHOUKAKIS C, DANA R: *Neuropeptide substance P and the immune response*. Cell Mol Life Sci, 2016, 73, 4249-4264. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2293-z>
- 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*. Inflamm Res, 2011, 60, 163-168. <https://doi.org/10.1007/s00011-010-0250-0>
- POLIDORO G, GIANCOLA F, FRACASSI F, PIETRA M, BETTINI, G: *Substance P and the neurokinin-1 receptor expression in dog ileum with and without inflammation*. Research in Veterinary Sciences, 2017, 114, 297-307. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.06.002>
- RAKONCZAY Z, JR. HEGYI P, TAKÁCS T, MCCARROLL J, SALUJA AK: *The role of NF- $\kappa$ B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis*. Gut, 2008, 57, 259-267. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.124115>
- SIPOS G, ALTDORFER K, PONGOR É, CHEN LP, FEHÉR E: *Neuro-immune link in the mucosa of chronic gastritis with Helicobacter pylori infection*. Dig Dis Sci, 2006, 51, 1810-1817. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9085-5>
- SIPOS G, SIPOS P, ALTDORFER K, et al. *Correlation and immunolocalization of substance P nerve fibers and activated immunocells in human chronic gastritis*. Anat Rec, 2008, 29, 1140-1148. <https://doi.org/10.1002/ar.20737>
- SONEA IM, PALMER MV, AKILI D, HARP JA: *Treatment with neurokinin-1 receptor antagonist reduces severity of inflammatory bowel disease induced by Cryptosporidium parvum*. Clin Diagn Lab Immunol, 2002, 9, 333-340.
- SOUZA-MOREIRA L, CAMPOS-SALINAS J, CARO M, GONZALEZ-REY E: *Neuropeptides as pleiotropic modulators of the immune response*. Neuroendocrinology, 2011, 94, 89-100. <https://doi.org/10.1159/000328636>
- TOTSCH SK, SORGE RE: *Immune system involvement in specific pain conditions*. Molecular Pain, 2017, 13, 1-17. <https://doi.org/10.1177/1744806917724559>
- WHEWAY, J, HERZOG, H, MACKAY F: *NPY and receptor in immune and inflammatory diseases*. Curr Top Med Chem, 2007, 7, 1743-1752. <https://doi.org/10.2174/156802607782341046>