

Neuropeptid Y és P anyag immunreaktív idegrostok és immunkompetens sejtek változása hepatitisben

Fehér Erzsébet dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstan Intézet, Budapest

A neuropeptid Y és a P anyag olyan neuropeptidek, amelyek fontos szerepet játszanak az immunsejtek működésében és a gyulladásos folyamatok fenntartásában és eliminálásában. Hepatitisben mindkét neuropeptidet tartalmazó idegrost mennyisége megnövekszik, a neuropeptid Y immunreaktív rostok növekedése szignifikáns. Számos lymphocytában és hízósejtben szintén neuropeptid Y és a P anyag mutatható ki. Gyakran figyelhető meg közeli kapcsolat (kevesebb mint 1 μm) a neuropeptid Y immunreaktív idegrostok és a neuropeptid Y pozitív immunsejtek között. Az immunsejtek egy részében tumornekrózis-faktor- α és nukleáris faktor kappab-jelölődés is megfigyelhető. Néhány P anyagot tartalmazó immunsejtben kolokalizációban figyelhető meg a tumornekrózis-faktor- α . Feltételezhető, hogy hepatitisben az idegrostokból és immunsejtekből felszabaduló neuropeptid Y és P anyag részt vesz a gyulladásos folyamatokban és azok eliminálásában. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(47), 1892–1897.

Kulcsszavak: hepatitis, neuropeptid Y, P anyag, neuroimmun-moduláció

Changes in neuropeptide Y and substance P immunoreactive nerve fibres and immune competent cells in hepatitis

Neuropeptide Y and substance P were thought to play a role in the function of immune cells and in amplification or elimination of the inflammatory processes. In hepatitis the number of both neuropeptide Y and substance P immunoreactive nerve fibres are increased, where the increase of neuropeptide Y is significant. A large number of lymphocytes and mast cells are also stained for neuropeptide Y and substance P. Very close associations (less than 1 μm) were observed between neuropeptide Y immunoreactive nerve fibres and immune cells stained also with neuropeptide Y. Some immune cells were also found to be immunoreactive for tumor necrosis factor- α and NF- κB . Some of the SP IR immunocells were also stained for TNF- α and nuclear factor kappaB. Based on these data it is hypothesized that neuropeptide Y and substance P released from nerve fibres and immune cells play a role in inflammation and elimination of inflammation in hepatitis.

Keywords: hepatitis, substance P, neuropeptide Y, neuroimmune modulation

Fehér, E. [Changes in neuropeptide Y and substance P immunoreactive nerve fibres and immune competent cells in hepatitis]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(47), 1892–1897.

(Beérkezett: 2015. augusztus 18.; elfogadva: 2015. szeptember 23.)

Rövidítések

CGRP = calcitonin gene-related peptide; IL = interleukin; IR = immunreaktív; NF- κB = nukleáris faktor kappab; NK = natu-

ral killer; NPY = neuropeptid Y; SOM = szomatostatin; SP = substance P (P anyag); TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa; VIP = vasoaktiv intestinalis polipeptid

Ismeretes, hogy az idegrendszer és az immunrendszer kétirányú kapcsolata felelős a szervezet és a szervek homeosztázisának fenntartásáért. Az agykéregre ható különböző ingerek a limbicus központok útján befolyásolják a hypothalamus működését, majd ez a vegetatív idegrendszeren keresztül hat az immunszervekre és így az immunkompetens sejtek működésére. Ezáltal befolyásolja a különböző immunsejtek választ, például lymphocyták proliferációját, az NK-sejtek citotoxicitását, a különböző citokinek és antitestek termelését [1, 2]. Az idegrostok mennyisége is megváltozik különböző gyulladásos folyamatokban és autoimmun betegségekben [3, 4]. A legutóbbi irodalmi adatok számos zsigerben igazolták a neuropeptid IR idegrostok és immunkompetens sejtek szoros kapcsolatát, ami az ideg- és immunrendszer között meglévő kölcsönös egymásra hatás morfológiai bizonyítéka. Éppen ezért az 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 gyulladásellenes faktorok közötti egyensúlytól függ, amelyben számos mediátor közvetlenül vagy közvetett módon vesz részt.

SP hatása gyulladásos folyamatokban

A fájdalomérző C típusú rostok neurotranszmittere, az SP is részt vesz az immunrendszer számos biológiai működésében, így az immunsejtek citokintermelésében is. Hatására a lymphocyták a sérülés helyére vándorolnak és felerősítik a gyulladásos folyamatokat. Az autoimmun betegségek (Crohn-betegség és rheumatoid arthritis) fenntartásáért (esetleg kialakulásáért) szintén az SP felelős. Hatására vasodilatatio jön létre, az exsudatio fokozódik, a leukocyták és monocyták kitapadnak az érfalhoz, fokozódik a hízósejtek hisztaminszekréciója. Ezenkívül fokozza a TNF- α , a gamma-interferon és az IL-1 termelését, a plazmasejtek IgA-szintézisét.

Az SP-t makrofágok és eozinofil sejtek is termelhetik [5]. Neurogén gyulladásban az SP, a többi tachykininhez hasonlóan, az erek simaizomzatára hatva vasodilatációt okoz, valamint az erek endothelsejtjeiben a NO termelését fokozza [6, 7, 8]. Gyulladásban az immunsejtekre is serkentőleg hat, mivel számos proinflammatorikus mediátor termelődését stimulálja [9]. Az SP potenciálisan stimulálja a lymphocyták proliferációját, valamint azok gyulladást okozó citokin- (IL-1-, IL-6- és TNF-) és immunoglobulin- (Ig-) szintézisét. Emberi lymphocytákban is kimutatták az SP mRNS-expresszióját [10].

NPY hatása gyulladásos folyamatokban

Az NPY szabályozni tudja az immunológiai folyamatokat azáltal, hogy direkt hat az immunsejtekre membrán-

receptorokon keresztül. Kotranszmitterként működve más neurotranszmitterek immunmodulátor hatását képes szabályozni [11]. Az NPY potenciális érzékszervi tulajdonsággal rendelkezik; *in vitro* érelágazást és endothelsejtek proliferációját váltja ki, így fontos szerepet játszhat a szövetek fejlődésében és a sebgyógyulásban.

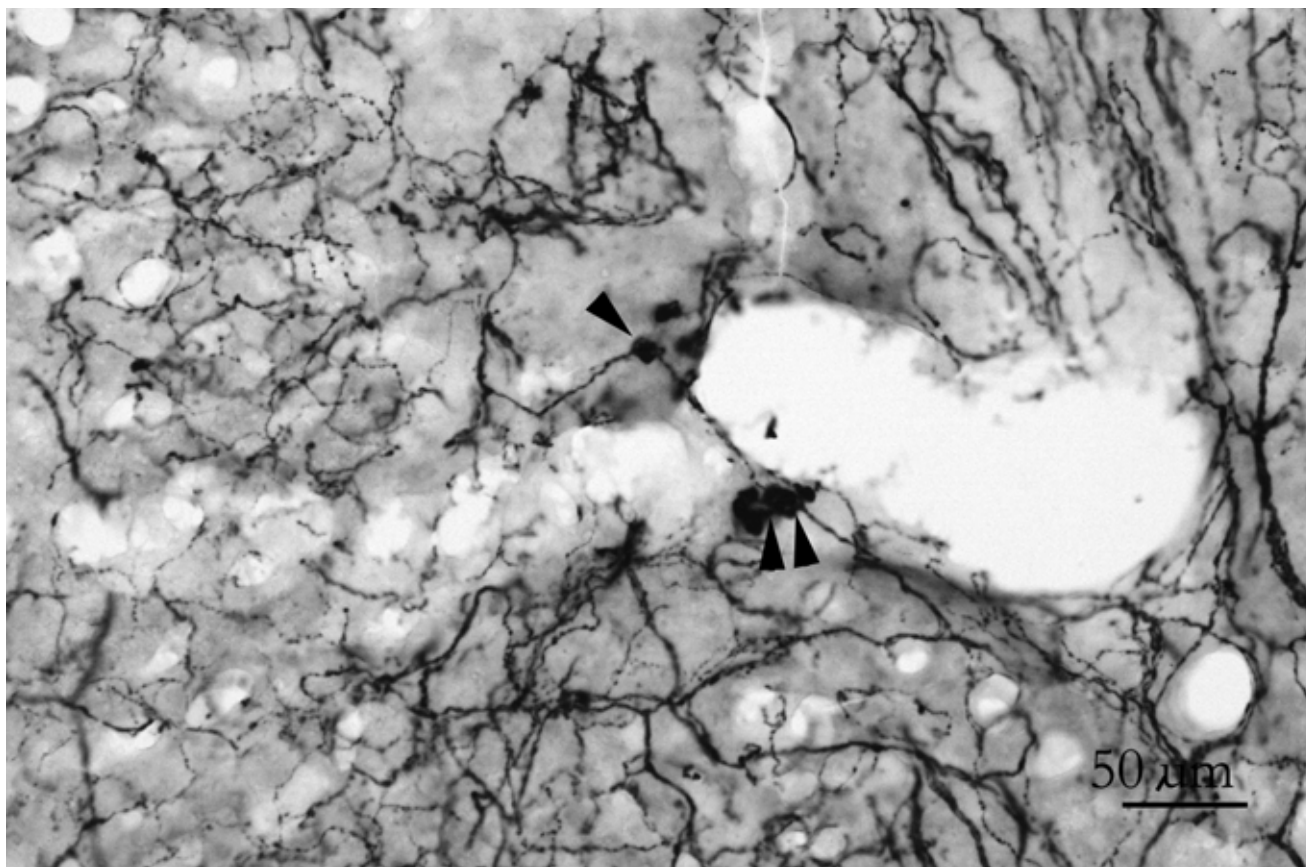
Az NPY az immunfolyamatok lecsengéséért felelős, mert gátolja a T-sejtek migrációját, fokozza a makrofágok funkcióját [12], csökkenti az IL-1 β , IL-2 és a TNF- α szekrécióját peritonealis makrofágokban [13], csökkenti a fagocitózist és a NO termelését. A gyulladásos folyamatokban nemcsak az SP-tartalmú idegrostok mennyisége emelkedik meg, hanem az NPY idegrostok száma is [14]. Az NPY is befolyásolja az NK-sejtek citotoxikus aktivitását. Nagy dózisu intravénásan beadott NPY a fehérvérsejtek és CD4 T-sejtek mobilizációját fokozza, alacsony dózisu NPY az NK-sejtek és B-lymphocyták számának csökkenését okozta [11]. Az NPY növeli az IL-4, viszont csökkenti az interferon- γ termelését patkánylíp lymphocytáiban [15].

Számos immunsejt (lymphocyták és makrofágok) is képes különböző körülmények (gyulladás és sérülés) során neuropeptideket termelni és ugyanazon peptidreceptorokat is expresszálni [16, 17]. Az aktivált immunsejtekből felszabadult neuropeptidok visszahathatnak a termelődésük helyére (immunsejt, axon) és fokozhatják az idegrostokból felszabaduló neuropeptidok hatását, így fokozhatják vagy csökkenthetik a gyulladást.

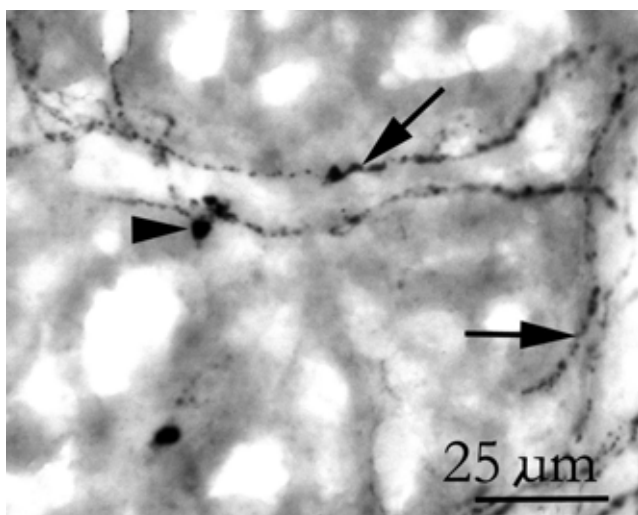
SP és NPY IR idegrostok és immunsejtek változása hepatitisben

Az NPY és SP IR idegrostok száma megemelkedett autoimmun hepatitisben, ahol az NPY IR idegrostok emelkedése szignifikáns volt (1. ábra). NPY IR idegrostok fonatot alkotnak a portalis triász erei és vena centralisok körül.

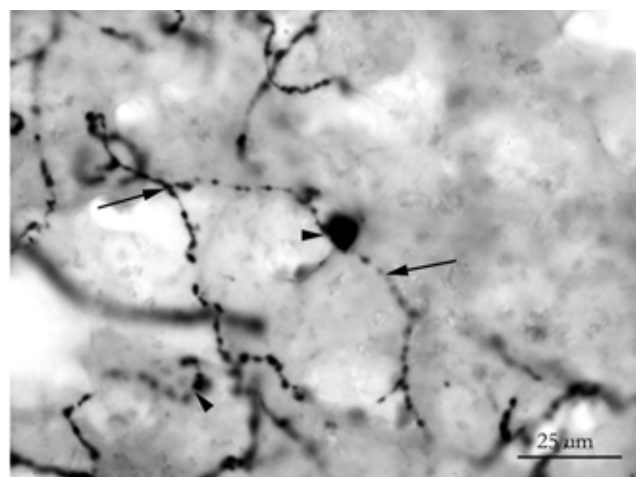
Kontrollmájban alig található immunsejtek, és sosem mutattak immunfestést sem SP-re, sem NPY-ra. Gyulladás hatására számos immunsejt figyelhető meg a májlebensben és a periportalis kötőszövetben. Közülük nagyszámú lymphocytá és hízósejt is immunreaktivitást mutatott NPY-ra és SP-re. Ezek a sejtek a portalis kötőszövetben és a parenchymában egyaránt előfordultak (2. ábra). Az NPY IR idegrostok nagyon közeli morfológiai kapcsolatot mutattak az NPY-pozitív lymphocytákkal és hízósejtekkel (1-3. ábra). A közeli kapcsolat száma $4,4 \pm 1,2/1000 \mu\text{m}^2$ szövetterületre vonatkoztatva a 4. ábrán látható. Vizsgálatainkban az idegrostok és a célsejtek közötti távolság 200 nm-1 μm közötti, ami feltételezi, hogy az idegrostokból felszabaduló neuropeptidok közvetlenül hatnak az effektor sejtekre, így az immunkompetens sejtekre is. A neuropeptidok és a neurotranszmitterek az idegrostok szinaptikus vesiculáiban raktározódnak, aktiválásukkor felszabadulnak és diffúzió módon (parakrin hatás) érik el a környezetben található összes effektor sejtet. Neuroeffektor kapcsolatban



1. ábra | Emelkedett mennyiségű NPY IR idegrostok humán hepatitisben. Nyílhegyek jelzik az NPY IR idegrostok és a szintén NPY-pozitív immunsejtek közötti közvetlen kapcsolatot a vena interlobularis mellett



2. ábra | Nyíl jelzi az NPY IR idegrostokat a máj parenchymájában. Nyílhegy mutatja a szintén NPY-pozitív immunsejtek közeli kapcsolatát

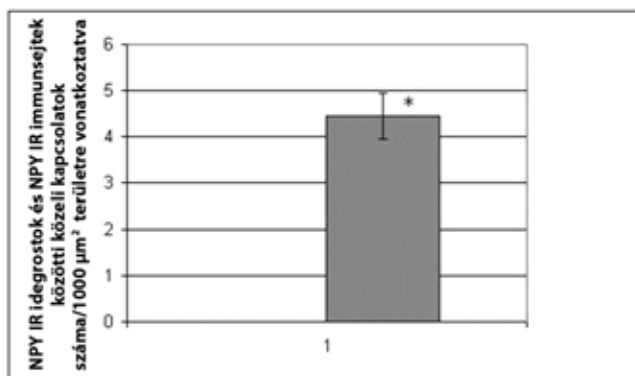


3. ábra | Máj sinusszal párhuzamosan haladó NPY IR idegrostok (nyílak). Nyílhegyek mutatják az NPY IR idegrost és immunsejt közötti közvetlen morfológiai kapcsolatot

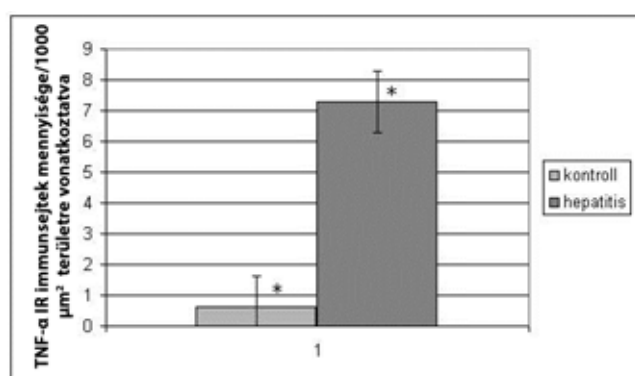
– fiziológias és morfológiai vizsgálatok alapján – a pre- és a posztzinaptikus elemek közötti rés 200–300 nm vagy akár 2 μm távolság is lehet. Elektronmikroszkópos vizsgálatok bizonyították a jelzett idegrostok nagyon közeli kapcsolatát az immunsejtekkel (kevesebb mint 1 μm),

ezért feltételezhető, hogy az idegrostok és az immunsejtek együttesen felelősek az elváltozások kialakulásáért.

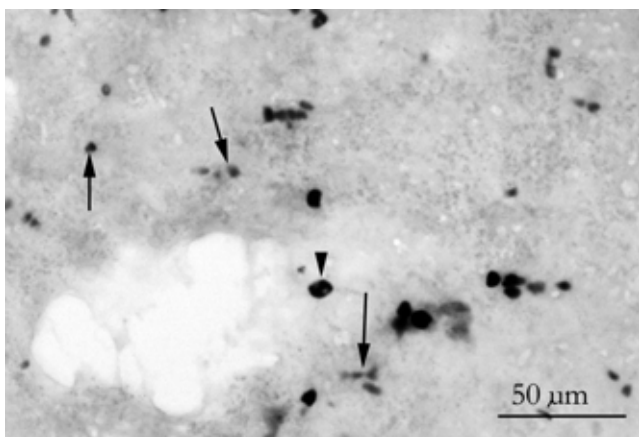
Hepatitisben a $\text{TNF-}\alpha$ és $\text{NF-}\kappa\text{B}$ IR immunsejtek száma is szignifikánsan megemelkedett (5. ábra). A $\text{TNF-}\alpha$ -reakció végterméke az immunpozitív sejtek citoplazmá-



4. ábra | NPY IR idegrostok és NPY-pozitív immunsejtek közötti közvetlen kapcsolat diagramja
*Szignyifikáns változás (0,05).



5. ábra | TNF- α IR immunsejtek mennyiségének változása hepatitisben
*Szignyifikáns változás (0,05).



6. ábra | NF- κ B immunreaktív immunsejtek hepatitisben. Nyílak jelzik a lymphocytákat és nyílhegy mutatja a hízósejtet

jában figyelhető meg. Az NF- κ B IR sejtekben a reakció végterméke a magban lokalizálódott (6. ábra). Az IR sejtek méretük és alakjuk szerint a lymphocyták, hízósejtek, makrofágok és polimorfonukleáris sejtek közé tartoznak.

Korábbi fluoreszcens kettős immunjelzéses vizsgálatunkban az NPY IR immunsejtekben kolokalizációt sem

TNF- α -val, sem NF- κ B-vel nem tudtunk kimutatni. Azonban néhány SP-pozitív immunsejtben az NF- κ B kolokalizációban található, ahol az immunreaktivitás a sejtek magjában volt látható [14]. A legutóbbi évtizedek eredményei azt mutatták, hogy az NF- κ B az egyik olyan molekula, amelyik felelős a máj patológiás elváltozásaiért, beleértve a hepatitiszt, steatosist, fibrosist és a hepatocellularis carcinomát is [18, 19].

Megbeszélés és következtetések

Az irodalmi adatok alapján ismeretes, hogy számos immunsejt (aktiválódott lymphocytá, makrofág) is képes különböző körülmények (gyulladás és sérülés) alkalmával neuropeptideket termelni és ugyanazon peptidreceptorokat is expresszálni [16, 20]. Az aktivált immunsejtekből felszabadult neuropeptidok együtt hatva fokozhatják a gyulladást, visszahathatnak a termelődésük helyére 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 keresztül lehet befolyásolni, hanem az idegrendszeren keresztül is. Az NPY, SP, CGRP, VIP és SOM olyan peptidok, amelyek leginkább részt vesznek a neuroimmunmodulációban és szerepet játszanak a különböző szervek működésében és a gyulladásban. A perifériás gyulladások, így a hepatitis is, olyan molekulákat (TNF- α , IL-1 β és IL-6) juttathat a keringésen át az agyba, amelyek hatására megváltozik a személy életminősége, közérzete és a viselkedése is [21].

Jól ismert tény, hogy krónikus vírushepatitisben és autoimmun hepatitisben a szerv károsodásáért a periportalis areát infiltráló aktivált T-lymphocyták a felelősek [22, 23]. Ezek a sejtek a Kupffer-sejtekkel együtt nagy mennyiségű proinflammatorikus citokint szekretálnak és hatnak az NK-sejtek működésére is [24]. Ezek az aktivált immunkompetens sejtek (lymphocyták, monocyták, hízósejtek és makrofágok) a citokinek teljes repertoárja mellett más gyulladásos mediátorokat (leukotriének, prosztaglandinok) is szekretálnak. Májgyulladásban az NK-sejtek száma megemelkedik és aktívává válnak [25].

Az SP és a neurokinin-1 receptorok fokozzák a T-lymphocytákban az IFN- γ és az IL-17 termelését, ezáltal fokozzák a gyulladást a termelés helyén, de a keringésbe jutva a test más területein is gyulladást hozhatnak létre. Az aktiválódott immunkompetens sejtek további gyulladásos faktorokat is felszabadíthatnak, így szövetkárosodást idézhetnek elő. Az immunsejtekből termelődő különböző citokinek az idegrostok degenerációjában, laesiójában és regenerációjában is fontos szerepet játszhatnak.

Neonatalisan kapszaicinkezelt egerekben a primer afferens idegrostokból hiányzik az SP-immunreaktivitás, ami proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IFN- γ) szint-

jének csökkenésével jár, így megnő a hepatoprotektív citokinek produkciója, ami megvédi a májat a károsodástól. NK-1 receptorantagonistával való intraperitonealis előkezelés csökkentette a proinflammatorikus citokinválaszt és az apoptózist *in vivo*, tehát az SP-antagonisták hatékony terápiás szerek lehetnek az immunmediált májbetegségekben [26]. A klinikai vizsgálatok már igazolták, hogy SP-antagonistákkal csökkenteni lehet a gyulladást a gyomor-bél csatornában [27, 28].

Számos immunsejt expresszál NPY-t indukció hatására [29, 30]. Morfológiai vizsgálatok bizonyították, hogy gyulladás során az NPY-idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett, és nagyon közeli kapcsolatban található a szintén NPY-pozitív immunsejtekkel. Ez a morfológiai kapcsolat feltételezi, hogy humán hepatitisben az idegrostok és az immunsejtek között valódi fiziológias interakció lehet. Az NPY modulálja a gyulladási immunsejtek különböző funkcióit, például: a hízósejtek hisztaminszkrécióját, a leukocyták migrációs képességét [31], a lymphocyták és a makrofágok citokinfelszabadítását [12, 15], a makrofágok fagocitózist, a kemotaxis és a granulocyták nitrogén-monoxid- és reaktívoxigénprodukciónak [31]. Az antigén-expozíció hatására aktivált immunsejtekben megemelkedik számos citokin (például: TNF- α és néhány neurotransmitter (NPY) szekréciója is, amelyek direkt és indirekt módon visszahatnak az idegrostokra. Ez viszont további neuroimmun-modulációt stimulál a májban. Bizonyított, hogy az NPY gátolja a neurogén gyulladás kialakulását a neuropeptidok praejunctionalis gátlásával. Ha gyulladás hatására az NPY felszabadul az idegvégződésekből és az immunsejtekből, csökkentheti a proinflammatorikus citokinek felszabadulását, és talán szabályozhatja az antigén-prezentációt is a humán májban. T-sejt-stimulációkor az NPY növeli a citokinek (IL-4), a kemokinek (például: MIP-1-béta) és gátolja az IFN-gamma felszabadulását [15]. *Zukowska és mtsai* szerint az NPY fontos szabályozó szerepet játszik abban is, hogy a különböző patofiziológias körülményekben elősegíti az interakciót a szimpatikus idegrendszer, érrendszer és immunrendszer között [32]. Az NPY protektív hatású kísérleti szepszisben azáltal, hogy endotoxin okozta sokkban fokozza az NPY-mediált és az adrenerg eredetű vasoconstrictiót. Az NPY antiinflammatorikus hatású Y1 és Y2/Y5 receptorokon keresztül: csökkenti a granulocytakkomodációt, fagocitózist, peroxidok termelését, növeli a nitrogén-monoxid-képződést [33]. A legutóbbi irodalmi adatok azt is alátámasztják, hogy az NPY nagyon fontos szerepet játszik a gyulladás okozta rossz közérzet és stressz kiküszöbölésében is [34]. Tehát az NPY egy új potenciális lehetőség lehet a citokinmediált autoimmun és gyulladási betegségek terápiájában, így az autoimmun hepatitisben is. Állatkísérletekkel már bizonyították, hogy az NPY-szerű peptidek és az Y-receptor-specifikus anyagok csökkentik a gyulladást [35, 36].

Anyagi támogatás: A dolgozat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm drága bátyuskámnak, néhai *dr. Febér Jánosnak*, hogy példát mutatott számomra, és figyelmemet a hepatitisre fókuszálta.

Irodalom

- [1] *Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Bakalov, V. K., et al.*: IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*(10), 4933–4938.
- [2] *Bellinger, D. L., Millar, B. A., Perez, S., et al.*: Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. *Cell. Immunol.*, 2008, *252*(1–2), 27–56.
- [3] *Febér, E., Batbayar, B., Vér, Á., et al.*: Changes of the different neuropeptide containing nerve fibres and immunocells in the diabetic rat's alimentary tract. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, *1084*, 280–295.
- [4] *Lorton, D., Lubahn, C., Lindquist, C. A., et al.*: Changes in the density and distribution of sympathetic nerves in spleens from Lewis rats with adjuvant-induced arthritis suggest that an injury and sprouting response occurs. *J. Comp. Neurol.*, 2005, *489*(2), 260–273.
- [5] *Weinstock, J. V.*: Substance P and the regulation of inflammation in infections and inflammatory bowel disease. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2015, *213*(2), 453–461.
- [6] *Ho, W. Z., Kaufmann, D., Uvaydova, M., et al.*: Substance P augments interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha release by human cord blood monocytes and macrophages. *J. Neuroimmunol.*, 1996, *71*(1–2), 73–80.
- [7] *Sipos, G., Sipos, P., Altdorfer, K., et al.*: Correlation and immunolocalization of substance P nerve fibers and activated immune cells in human chronic gastritis. *Anat. Rec.*, 2008, *291*(9), 1140–1148.
- [8] *O'Connor, T. M., O'Connell, J., O'Brien, D. I., et al.*: The role of substance P in inflammatory disease. *J. Cell. Physiol.*, 2004, *201*(2), 167–180.
- [9] *Ansel, J. C., Brown, J. R., Payan, D. G., et al.*: Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J. Immunol.*, 1993, *150*(10), 4478–4485.
- [10] *Lai, J. P., Douglas, S. D., Ho, W. Z.*: Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J. Neuroimmunol.*, 1998, *86*(1), 80–86.
- [11] *Bedoui, S., Kawamura, N., Straub, R. H., et al.*: Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk. *J. Neuroimmunol.*, 2003, *134*(1–2), 1–11.
- [12] *De la Fuente, M., Del Río, M., Medina, S.*: Changes with aging in the modulation by neuropeptide Y of murine peritoneal macrophage functions. *J. Neuroimmunol.*, 2001, *116*(2), 156–167.
- [13] *Dimitrijević, M., Stanojević, S., Vujić, V., et al.*: Neuropeptide Y and its receptor subtypes specifically modulate rat peritoneal macrophage functions in vitro: counter regulation through Y1 and Y2/5 receptors. *Regul. Pept.*, 2005, *124*(1–3), 163–172.

- [14] *Fehér, E., Pongor, É., Altdorfer, K., et al.*: Neuroimmunomodulation in human autoimmune liver disease. *Cell Tissue Res.*, 2013, 354(2), 543–550.
- [15] *Kawamura, N., Tamura, H., Obana, S.*: Differential effects of neuropeptides on cytokine production by mouse helper T cell subsets. *Neuroimmunomodulation*, 1998, 5(1–2), 9–15.
- [16] *Leceta, J., Martínez, C., Delgado, M., et al.*: Expression of vasoactive intestinal polypeptide in lymphocytes: a possible endogenous role in the regulation of the immune system. *Adv. Neuroimmunol.*, 1996, 6(1), 29–36.
- [17] *Fehér, E., Altdorfer, K., Bagaméri, G., et al.*: Neuroimmune interactions in experimental colitis. *Neuroimmunomodulation*, 2001, 9(5), 247–255.
- [18] *Rakonczay, Z. Jr., Hegyi, P., Takács, T., et al.*: The role of NF- κ B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*, 2008, 57(2), 259–267.
- [19] *Chakraborty, J. B., Mann, D. A.*: NF- κ B signalling: embracing complexity to achieve translation. *J. Hepatol.*, 2010, 52(2), 285–291.
- [20] *Pongor, É., Altdorfer, K., Fehér, E.*: Colocalization of substance P with tumor necrosis factor- α in the lymphocytes and mast cells in gastritis in experimental rats. *Inflamm. Res.*, 2011, 60(2), 163–168.
- [21] *D’Mello, C., Swain, M. G.*: Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav. Immun.*, 2014, 35, 9–20.
- [22] *Dienes, H. P., Hütteroth, T., Hess, G., et al.*: Immunoelectron observations on the inflammatory infiltrates and HLA antigens in hepatitis B and non-A, non-B. *Hepatology*, 1987, 7(6), 1317–1325.
- [23] *Tiegs, G. T.*: NKT cells and NK cells in an experimental model of autoimmune hepatitis. In: Gershwin, M. E., Vierling, J. M., Manns, M. P. (eds.): *Textbook on liver immunology*. Hanley and Belfus, Philadelphia, 2003.
- [24] *Lobse, A. W., Weiler-Normann, C., Tiegs, G.*: Immune-mediated liver injury. *J. Hepatol.*, 2010, 52(1), 136–144.
- [25] *Mühlen, K. A., Schümann, J., Wittke, F., et al.*: NK cells, but not NKT cells, are involved in *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A-induced hepatotoxicity in mice. *J. Immunol.*, 2004, 172(5), 3034–3041.
- [26] *Bang, R., Biburger, M., Neuhuber, W. L., et al.*: Neurokinin-1 receptor antagonists protect mice from CD95- and tumor necrosis factor-alpha-mediated apoptotic liver damage. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004, 308(3), 1174–1180.
- [27] *Kataeva, G., Agro, A., Stanisz, A. M.*: Substance-P-mediated intestinal inflammation: inhibitory effects of CP 96,345 and SMS 201-995. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1(6), 350–356.
- [28] *Sonea, I. M., Palmer, M. V., Akili, D., et al.*: Treatment with neurokinin-1 receptor antagonist reduces severity of inflammatory bowel disease induced by *Cryptosporidium parvum*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2002, 9(2), 333–340.
- [29] *Batbayar, B., Nagy, G., Kövesi, G., et al.*: Morphological basis of sensory neuropathy and neuroimmunomodulation in minor salivary glands of patients with Sjögren’s syndrome. *Arch. Oral Biol.*, 2004, 49(7), 529–538.
- [30] *Sipos, G., Altdorfer, K., Pongor, É., et al.*: Neuroimmune link in the mucosa of chronic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Dis. Sci.*, 2006, 51(10), 1810–1817.
- [31] *Bedoui, S., Kromer, A., Gebhardt, T., et al.*: Neuropeptide Y receptor-specifically modulates human neutrophil function. *J. Neuroimmunol.*, 2008, 195(1–2), 88–95.
- [32] *Zukowska, Z., Pons, J., Lee, E. W., et al.*: Neuropeptide Y: a new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system? *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2003, 81(2), 89–94.
- [33] *Dimitrijević, M., Stanojević, S., Mitić, L., et al.*: Neuropeptide Y (NPY) modulates oxidative burst and nitric oxide production in carrageenan-elicited granulocytes from rat air pouch. *Peptides*, 2006, 27(12), 3208–3215.
- [34] *Farzi, A., Reichmann, F., Holzer, P.*: The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2015, 213(3), 603–627.
- [35] *Dimitrijević, M., Stanojević, S., Mitić, K., et al.*: The anti-inflammatory effect of neuropeptide Y (NPY) in rats is dependent on dipeptidyl peptidase 4 (DP4) activity and age. *Peptides*, 2008, 29(12), 2179–2187.
- [36] *Wheway, J., Herzog, H., Mackay, F.*: NPY and receptors in immune and inflammatory diseases. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2007, 7(17), 1743–1752.

(Fehér Erzsébet dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 58., 1094
e-mail: feher.erszebet@med.semmelweis-univ.hu)