*A szerzők dolgozatukkal Fehér János professzorra emlékeznek,
halálának 10. évfordulóján*

Neuroimmun-moduláció az emésztőcsatorna nyálkahártyájában

Fehér Erzsébet dr. ■ Altdorfer Károly dr.

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

Az enterális idegrendszerben termelt neuropeptidek szerepet játszanak az immunsejtek működésében, részt vesznek a gyulladás fokozásában és annak csökkentésében. Összefoglaló munkánkban azt elemeztük, hogy a gyulladás milyen hatást fejt ki az idegelemek és immunsejtek neuropeptid-tartalmára. Gyulladásos mintákat (human gastritis, állatkísérletes indukált colitis, streptozotocinnal indukált diabetes mellitus) és kontrollpreparátumokat hasonlítottunk össze. A neuropeptid-tartalmú idegrostok és immunsejtek mennyiségét vizsgáltuk (immunhisztokémia, konfokális lézermikroszkópia, elektronmikroszkópia), esetleges közeli kapcsolatokat kerestünk. Gyulladásos folyamatokban (gastritis, kísérletes colitis, diabetes mellitus) a substance P, neuropeptid Y és vasoactív intestinalis peptid pozitív idegrostok mennyisége szignifikánsan megemelkedett, s ezzel párhuzamosan a nyálkahártyában lévő immunkompetens sejtek (lymphocyták, plazmasejtek, hízósejtek) száma szintén jelentős mértékben megnőtt ($p < 0,001$). Gyulladás hatására az immunsejtek aktiválódtak és pozitívan jelölődtek substance P, neuropeptid Y és vasoactív intestinalis peptid elleni antitestekkel. Kontrollanyagban sohasem sikerült nagyon közeli idegrost-immunsejt közötti morfológiai kapcsolatot kimutatni, viszont gyulladás hatására számos immunsejt mellett található idegrostköteg, ahol az idegrostok egy része immunpozitivitást mutat substance P-re, neuropeptid Y-ra és vasoactív intestinalis peptidre. Konfokális lézermikroszkóppal kettős jelöléssel bizonyítottuk, hogy tumornekrózisfaktor-alfa- és nukleárisfaktor-kappa-B-pozitív immunsejtek egy részében a substance P kolokalizációban fordul elő. A tumornekrózisfaktor-alfa és nukleárisfaktor-kappa-B-pozitív immunsejtek mennyiségének emelkedése korrelált (párhuzamosan emelkedett) a substance P-immunreaktív idegrostok mennyiségének növekedésével human gastritisben. Eredményeink alátámasztják, hogy substance P-antagonisták vagy neuropeptid Y és vasoactív intestinalis peptid alkalmazása az utóbbi évtizedben új terápiás lehetőség lehet a krónikus gyulladások kezelésére.
Orv Hetil. 2020; 161(35): 1436–1440.

Kulcsszavak: enterális idegrendszer, neuroimmun-moduláció, neuropeptidek, gyulladás

Neuroimmunomodulation in the mucosa of the alimentary tract

Neuropeptides synthesised in the enteric nervous system can change the function of the immunocells and play a role in inflammatory processes. In our review the effects of inflammation on the neuropeptide content of nerves and immune cells were compared. Inflamed tissue samples (human gastritis and animal models with experimental colitis and streptozotocin-induced diabetes mellitus) were examined. The number and contacts of neuropeptide-containing nerves and immune cells were studied using immunohistochemistry, confocal laser microscopy and electronmicroscopy. In inflammation, the number of substance P, vasoactive intestinal polypeptide and neuropeptide Y nerve fibres was increased significantly in parallel with the strongly increased number of immunocompetent cells ($p < 0.001$). In inflammatory diseases, a large number of lymphocytes and mast cells were also positive for these neuropeptides. Very close morphological relationship between substance P and neuropeptide Y immunoreactive nerve fibres and immunocells could be demonstrated only in inflamed mucosa. Some of the substance P immunoreactive immunocells were also immunoreactive for tumor necrosis factor alpha and nuclear factor kappa B in the case of inflammation. The increased number of tumor necrosis factor alpha and nuclear factor kappa B immunoreactive immune cells correlated with the increased number of substance P-containing nerve fibres. Substance P, vasoactive intestinal polypeptide and neuropeptide Y released from nerve fibres and immunocells can play a role in inflammation. Our results suggest that using substance P antagonists or vasoactive intestinal polypeptide and neuropeptide Y peptides might be a novel therapeutic concept in the management of inflammation.

Keywords: enteric nervous system, neuroimmunomodulation, neuropeptides, inflammation

Fehér E, Altdorfer K. [Neuroimmunomodulation in the mucosa of the alimentary tract]. Orv Hetil. 2020; 161(35): 1436–1440.

(Beérkezett: 2020. március 16.; elfogadva: 2020. április 6.)

Rövidítések

CGRP = calcitonin gene-related peptide; IFN = interferon; IFN γ = interferon-gamma; IL8, IL17 = interleukinek; NF κ B = nukleárisfaktor-kappa-B; NK-sejt = natural killer sejt; NPY = neuropeptid Y; PACAP = pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide; SP = substance P; TNBS = trinitro-benzolszulfon-sav; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; VIP = vasoaktiv intestinalis polipeptid

Gyulladás hatására a nyálkahártyában lévő neuroimmun-kapcsolatok változásai az immunitással és az oxidatív stresszel függnek össze. A közleményben a szerzők az emésztőrendszer nyálkahártyájában zajló neuroimmun-moduláció morfológiájával kapcsolatos eddigi munkásságukat foglalják össze.

Az emésztőrendszer különböző krónikus gyulladásai – így a gastritis, a colitis ulcerosa, a Crohn-betegség – mindig megváltoztatják az emésztőrendszer működését és a szervezet immunitását [1]. A gyomor-bél rendszer gyulladása megváltoztatja a nyálkahártya barrierfunkcióját, a felszívódást, a motilitást, ami fájdalommal és hasmenéssel jár. A szájüregi gyulladásoknál gingivitis, glossitis, az ízérzés zavara, leukoplakia és szájüregi tumorok alakulhatnak ki. A gyulladás következtében az enterális idegrendszer is megváltozik, az idegrostok száma a gyulladás korai szakaszában szignifikánsan megemelkedik, míg hosszan tartó gyulladásnál idegrostnekrózis figyelhető meg [2–5].

Általánosan elfogadott tény, hogy az idegrendszer a perifériás gyulladás patofiziológiájában döntő szerepet játszik, és számos gyulladásos megbetegedésben vesz részt. Az idegrendszer nemcsak a gyulladás kezdeményezésében és fenntartásában játszik szerepet, hanem annak csökkentésében és eliminálásában is. A neuropeptideknek különösen nagy szerepet tulajdonítanak ebben a folyamatban. Yoo és Mazmanian [6] összefoglaló munkájában a neuropeptidek mellett a bélben található baktériumok jelentőségére is felhívta a figyelmet, melyek szintén befolyásolják a nyálkahártya neuropeptidmennyiségét és immunitását.

Humán- és állatkísérletes vizsgálatok kimutatták, hogy a primer szenzoros neuronok részt vesznek a perifériás gyulladás patogenezisében. A SP, a NPY, a VIP és a szomatostatint a legfontosabb neuropeptidek, melyek részt vesznek az idegrendszer és az immunrendszer közötti kapcsolatban és a nyálkahártya gyulladásos folyamataiban. Ezen neuropeptidek befolyásolják a fagocitózist, a reaktívoxigén- és nitrogén-szabadgyökök termelését és egyéb pro- és antiinflammatorikus molekulák felszabadulását. A SP-, NPY- és VIP-immunreaktív idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett különböző gyulladásos folyamatoknál a kísérleti állatokban és betegeknél is [2, 3, 6]. Már régóta ismert, hogy a nociceptív idegrostok antidromos stimulációjára SP és CGRP szabadul fel, és „axonreflex” útján „neurogén gyulladás”-t okoz. Tehát a neurogén gyulladásban a SP és a CGRP fájdal-

mat, hyperalgesiát és az erek vasodilatációját idézi elő [7–9], következetesen ezen a területen bőrvörösödés és ödéma alakul ki. A gyulladásos folyamatokban elsősorban a SP és a CGRP befolyásolja – a többi neuropeptid mellett – a mononukleáris és a polimorfonukleáris leukocyták kemotaxisát, a makrofágok és lymphocyták proliferációját és gyulladásos mediátorok szekrécióját is. SP- és neurokinin-1-receptorok hatására a T-lymphocytákban fokozódik az IL17- és az IFN-szintézis.

Yasuda és mtsai [10] összefoglaló munkájukban leírták, hogy a hosszú ideig tartó diabetesben az idegrostok regenerációs képessége csökkent mind a diabeteses humán, mind a kísérleti állatokban. A hosszan tartó diabeteses modellek esetén – az irodalomban leggyakrabban használt modell (6 hónap <) – a szerzők a perifériás idegrostokban jelentős szerkezeti elváltozást írnak le, különösen a mozgató- és érzőidegek működésének kiesését, axondegenerációt, axonsugorodást és demyelinizációt demonstráltak. Szerintük a diabetes mellitusban valószínűleg az idegrostok regenerációja a degenerációval párhuzamosan folyik, ami befolyásolja az idegfunkciókat és azok patológiáját. A diabetes mellitus egyik legfontosabb késői szövődménye a *neuropathia diabetica*, amely az összes idegrostot érinti, így a mozgató és érző idegrostokon túl a vegetatív idegrendszer működése is károsodik.

A hízósejtek és az idegrostok közvetlen kapcsolatát már korábban is számos kutató bizonyította [11]. A neurogén gyulladás hatására a hízósejtek degranulálódnak, és az általuk termelt számos vasoaktív, proinflammatorikus anyag és nociceptív mediátor – beleértve a hisztamint, a citokineket és a proteolitikus enzimeket – szöveti gyulladást okozhat [12–14]. A szerzők [12–14] azt is feltételezik, hogy a hízósejtek által termelt bioaktív anyagok károsítják a mellettük található idegrostokat is. Ezzel magyarázzák, hogy a gyulladásos bélbetegségekben a hízósejtek fokozott degranulációja és a hyperplasia mellett gyakori az axonális nekrózis is. Különböző káros hatásokra, így gyulladásra az immunkompetens sejtek (lymphocyták, makrofágok, hízósejtek, eosinophil granulocyták) szintén termelhetnek neuropeptideket (SP, NPY, VIP) [15–17].

Módszer

Gyulladásos mintákat (human gastritis, állatkísérletes indukált colitis, streptozotocinnal indukált diabetes mellitus) hasonlítottunk össze kontrollpreparátumokkal. Kutatásunkban a neuropeptid-tartalmú idegrostok és immunsejtek mennyiségét és esetleges közeli kapcsolatokat vizsgáltuk immunhisztokémia, konfokális lézermikroszkópia és elektronmikroszkópia segítségével.

Saját kutatási eredményeink

Saját kísérleteinkben igazoltuk, hogy az emésztőrendszer nyálkahártyájában bármilyen gyulladás hatására (human gastritis, TNBS-sel indukált colitis, streptozotocin-

1. ábra Elektronmikroszkópos felvétel gyulladt vékonybél nyálkahártyájából. Nyílak jelzik az idegrostköteget egy lymphocyt (L) és plazmasejt (P) közelében. Lépték = 1 μm

2. ábra Nyíl jelzi a SP-immunreaktív idegrostot a lymphocyt (L) mellett közvetlenül. A közöttük lévő rés 20 nm. Az idegrostban számos szinaptikus vesicula figyelhető meg. Lépték = 1 μm
SP = substanc P

xinnal indukált diabetes mellitus) a neuropeptid-tartalmú idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett [2, 15, 18, 19]. A varicosus idegrostok sűrű hálózatot alkotnak a hám alatt, a Lieberkühn-kripták között, valamint a gyomor mirigyvei között. A kontrollállatokban a lymphocyták száma $4,7 \pm 2,5/1000 \mu\text{m}^2$ volt, míg szteptozotocin indukálta diabetes mellitusban számuk szignifikánsan

3. ábra VIP-immunreaktív idegrost (nyíl) a plazmasejt (P) mellett gyulladt gastritis gyomor nyálkahártyájában (L = lymphocyt). Lépték = 1 μm
VIP = vasoactiv intestinalis polipeptid

megemelkedett: $32,3 \pm 2,5/1000 \mu\text{m}^2$ ($p < 0,001$). Kontroll-vékonybél nyálkahártyában sohasem sikerült közvetlen idegrost-immunsejt kapcsolatot megfigyelni, gyulladás hatására viszont a lymphocyták 44%-a, a hízósejtek 12%-a közvetlen morfológiai kapcsolatban található az idegrostokkal. Elektronmikroszkóppal a közöttük lévő szinaptikus rés kisebb, mint 1 μm, néha 20 nm (1., 2., 3. és 4. ábra). Az immunreaktív idegrostok számos szinaptikus vesiculát és egy-egy mitokondriumot tartalmaztak (2. és 4. ábra). A belőlük felszabaduló neuropeptidek diffúzióval elérhetik a mellettük lévő effektor sejteket, és így hatnak a közvetlen kapcsolatban lévő immunsejtekre, befolyásolják azok citokintermelését. Korábbi vizsgálataink bizonyították, hogy a TNFα és NFκB immunjelölt lymphocyták és hízósejtek száma szignifikánsan megemelkedett gyulladás hatására human gastritisben [20, 21]; az emelkedés korrelált a SP-pozitív idegrostok számának emelkedésével.

Gyulladás hatására az immunsejtek is pozitívan jelöltek egyes neuropeptidekre, így SP-re, VIP-re és NPY-ra, ami feltételezi, hogy ezek a sejtek is képesek termelni és szekretálni ezen neuropeptideket, melyek tovább hatnak a közelükben lévő idegrostokra és más immunsejtekre. Ezáltal befolyásolhatják a gyulladás kimenetelét, tovább fokozva a gyulladást, vagy részt vehetnek annak eliminálásában.

Korábbi vizsgálatainkban immunhisztokémiai vizsgálattal, konfokális lézermikroszkópiával és elektronmikroszkópos vizsgálatokkal SP-, VIP- és NPY-pozitív immunsejteket mutattunk ki különböző emésztőrendszeri gyulladásokban [16, 19, 20]. Egyes SP-immunreaktív lymphocyták és hízósejtek szintén immunreaktivitást mutattak TNFα-ra és NFκB-ra is (5. ábra), ami bizonyít-

4. ábra

Számos szinaptikus vesiculát tartalmazó NPY-pozitív (nyíl) idegrost egy hízósejt (H) nyúlványához közel. (Sztreptozotocinnal indukált diabetes mellitusos vékonybél nyálkahártyájából.) Lépték = 1 μ m

NPY = neuropeptid Y

ja, hogy ezen immunsejtekben a SP kolokalizálva található a gyulladásos citokinekkal. Feltételezhetően a belőlük kiürülő neuropeptidek és citokinek tovább fokozzák a gyulladást, aktiválva más immunsejteket és idegrostokat.

Következtetések

A SP a tachykinin-1-receptorhoz kötődve fokozza a gyulladásos citokinek termelését, így a TNF α és az IL8 termelését, és aktiválja a NF κ B-t [21]. Az aktivált NF κ B számos gén működését befolyásolja, többek között a sejtostódást, a sejtek migrációját, az angiogenezist és a daganatos sejtek metasztatizálását [22–24]. A SP és neurokinin-1-receptor másik hatása, hogy megemeli a T-lymphocytákban az IFN γ és az IL17 termelését, és ezáltal fokozza a gyulladásos folyamatokat [17]. Neurokinin-1-receptor-antagonistákkal sikerült csökkenteni kísérleti állatokban a colitist [25]. A különböző gyulladásokban az aktivált immunsejtekben fokozódik számos citokin és neuropeptid szekréciója, ezáltal direkt és indirekt módon visszahatnak a nyálkahártyában lévő idegrostokra, ami tovább indukálja az immunsejtek működését.

Újszülött egerekben a kapszaicinkezelés hatására eltűnik a primer afferens idegrostokból a SP-immunjelölődés, csökken a TNF α - és az IFN γ -szint, fokozódik a gyulladásgátló citokinek termelése. Klinikai vizsgálatok-

5. ábra

Konfokális lézermikroszkópos kép sztreptozotocinnal indukált diabetes mellitusos vékonybél nyálkahártyájából. Nyílak jelzik a SP-pozitív idegrostokat a Lieberkühn-kripták között. Telt nyílhegyek mutatják a SP- és TNF α -immunreaktivitást mutató lymphocytákat, ahol kolokalizálva fordul elő a két anyag. Üres nyílhegy jelzi azon lymphocytákat, melyek nem tartalmaznak SP-t

SP = substance P; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa

kal is bizonyították a gyomor-bél csatorna gyulladásos betegségeinek javulását SP-antagonisták alkalmazásával [26–28]. Számos irodalmi adat bizonyítja: a TNF α elleni antitest alkalmazásával csökkenthető a rheumatoid arthritis és az emésztőrendszer gyulladásos folyamatainak aktiválása [29, 30]. Számos irodalmi adat alátámasztja a NPY gyulladáscsökkentő hatását: azáltal, hogy modulálja a hízósejtek hisztamintermelését [31, 32] és a lymphocyták citokinfelszabadítását. NPY- és Y-receptor-specifikus anyagok alkalmazásakor állatkísérletben sikerült csökkenteni a gyulladást: *Dimitrijević és mtsai* [33, 34]. Hasonló eredmények érhetők el VIP alkalmazásával, ahol bizonyították a VIP peptid antiinflammatorikus hatását egereknél kísérletes colitisben [35–37]. A legutóbbi irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy a PACAP és a VIP alkalmazása új terápiás lehetőséget jelent az immunhomeosztázis visszaállítására, az akut és krónikus gyulladásos folyamatok kezelésére [38–40].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. E.: A kutatás irányítása, szakértői feladat ellátása. A szakirodalom felkutatása, elemzése, az összefoglaló közlemény megírása. A. K.: Irodalom keresése és az ábrák elkészítése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Collins SM, Bienerhassett P, Vermillion DL, et al. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996; 111: 1683–1699.
- [2] Fehér 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.
- [3] Pongor É, Fehér E, Lászik A, et al. Changes of the different neuropeptide containing nerve elements in the inflamed human gall bladder. [A különböző neuropeptidtartalmú idegelemek számának változása humán gyulladt epehólyagban.] *Orv Hetil.* 2006; 147: 1513–1518. [Hungarian]
- [4] Taylor CT, Keely S. The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci.* 2007; 133: 104–114.
- [5] Villanacci V, Bassotti G, Nascimbeni R, et al. Enteric nervous system abnormalities in inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20: 1009–1016.
- [6] Yoo BB, Mazmanian SK. The enteric network interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity* 2017; 46: 910–926.
- [7] Holzer P. Local effector functions of capsaicin sensory nerve endings involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24: 739–768.
- [8] Holzer P. Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: blood flows regulation and tissue protection. *Auton Neurosci.* 2006; 125: 70–75.
- [9] Hökfelt T, Shaibe HG, Schmidt RF. Neuropeptides. Nociception and pain. Chapman and Hall, Weinheim, 1994.
- [10] Yasuda H, Terada M, Maeda K, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol.* 2003; 69: 229–285.
- [11] Ho WZ, Kaufman D, Uvaydova M, et al. Substance P augments interleukin-10 and tumor necrosis factor- α release by human cord blood monocytes and macrophages. *J Neuroimmunol.* 1996; 71: 73–80.
- [12] O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004; 201: 167–180.
- [13] Fehér E, Kovács Á, Gallatz K, et al. Direct morphological evidence of neuroimmunomodulation in human colonic mucosa with Crohn's disease. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 250–257.
- [14] Lai JP, Douglas SD, Ho WZ. Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J Neuroimmunol.* 1998; 86: 80–86.
- [15] Fehér E, Altdorfer K, Bagaméri G, et al. Neuroimmune interactions in experimental colitis. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9: 247–255.
- [16] Fehér E, Pongor É, Altdorfer K, et al. Neuroimmunomodulation in human autoimmune liver disease. *Cell Tissue Res.* 2013; 354: 543–555.
- [17] Weinstock JV. Substance P and the regulation of inflammation in infections and inflammatory bowel disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2015; 213: 453–461.
- [18] Kispélyi B, Lohinai Z., Altdorfer K, et al. Neuropeptide analysis on oral mucosa of diabetic rats. *Neuroimmunomodulation* 2014; 21: 213–220.
- [19] 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. *Inflammation Res.* 2011; 60: 163–168.
- [20] Sipos G, Sipos P, Altdorfer K, et al. Correlation and immunolocalization of substance P nerve fibres and activated immune cells in human chronic gastritis. *Anat Rec.* 2008; 291: 1140–1148.
- [21] Sipos G, Altdorfer K, Pongor E, et al. Neuroimmune link in the mucosa of chronic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 1810–1817.
- [22] Lieb K, Fiebich BL, Berger M, et al. The neuropeptide substance P activates transcription factor NF-kappa B and kappa B-dependent gene expression in human astrocytoma cells. *J Immunol.* 1997; 150: 4952–4958.
- [23] Blackwell TS, Blackwell TR, Christman JW. Impaired activation of nuclear factor-kappaB in endotoxin-tolerant rats is associated with down-regulation of chemokine gene expression and inhibition of neutrophilic lung inflammation. *J Immunol.* 1997; 158: 5934–5940.
- [24] Ellis RD, Goodland JR, Kimb GA, et al. Activation of nuclear factor kappa B in Crohn's disease. *Inflamm Res.* 1998; 47: 440–445.
- [25] Gad M, Pederson AE, Kristensen NN, et al. Blockage of the neurokinin 1 receptor and capsaicin-induced ablation of the enteric afferent nerves protect SCID mice against T-cell-induced chronic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1174–1182.
- [26] Kataeva G, Agro A, Stanis AM. Substance P-mediated intestinal inflammation inhibitory effects of CP 96,345 and SMS 201-995. *Neuroimmunomodulation* 1994; 1: 350–356.
- [27] Sonea IM, Palmer MV, 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: 333–340.
- [28] Frieri M. Neuroimmunology and inflammation implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann Allergy Asthma Immun.* 2003; 90(Suppl 3): 34–40.
- [29] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 334: 1105–1110.
- [30] Saud B, Nandi J, Ong G, et al. Inhibition of TNF- α improves indomethacin-induced enteropathy in rats by modulating iNOS expression. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 1677–1683.
- [31] Bedui S, Kawamui N, Straub RH, et al. Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk. *J Neuroimmunol.* 2003; 134: 1–11.
- [32] Bedui S, Kromer A, Gebhardt T, et al. Neuropeptide Y receptor specifically modulates molecules human neutrophil function. *J Neuroimmunol.* 2008; 195: 88–95.
- [33] Wheway J, Herzog H, Matkay F. NPY and receptors in immune and inflammatory diseases. *Curr Top Med Chem.* 2007; 7: 1743–1752.
- [34] Dimitrijević, Stanojević, 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: 2179–2187.
- [35] Gomaritz RP, Martinez C, Abad C, et al. Immunology of VIP: a review and therapeutic perspectives (Review). *Curr Pharm.* 2001; 7: 89–111.
- [36] Delgado M, Abad C, Martinez C, et al. PACAP in immunity and inflammation. *Ann New York Acad Sci.* 2003; 992: 141–157.
- [37] Arranz A, Abad C, Juarranz Y, et al. Vasoactive intestinal peptide as a healing mediator in Chron's disease. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 46–53.
- [38] Abad C, Martinez C, Juarranz MG, et al. Therapeutic effects of vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 961–971.
- [39] Gonzalez-Rey E, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide and regulatory T-cell induction: a new mechanism and therapeutic potential for immune homeostasis. *Trends Mol Med.* 2007; 13: 241–251.
- [40] Abad C, Yossan-Var T. Immunomodulatory roles of PACAP and VIP: lessons from knockout mice. *J Mol Neurosci.* 2018; 66: 102–113.

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