

VPLIV ŽIVČNEGA RASTNEGA DEJAVNIKA NA VNETJE TER CELJENJE IN OBNOVO TKIV

INFLUENCE OF NERVE GROWTH FACTOR ON INFLAMMATION, HEALING PROCESS AND REGENERATION OF TISSUES

AVTORICA / AUTHOR:

asist. dr. Ilonka Ferjan, dr. med., mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za
farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo,
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ilonka.ferjan@mf.uni-lj.si

1 UVOD

Živčni rastni dejavnik nastaja v živčnih celicah in ga uvrščamo med nevrotrofične dejavnike (1). Uravnava rast, normalen razvoj in delovanje centralnih in perifernih nevronov (2, 3). Po-

POVZETEK

Živčni rastni dejavnik je protein, ki je potreben za normalen razvoj in preživetje živčnega sistema. Nastaja v živčnih celicah, proizvajajo pa ga tudi številne celice, ki sodelujejo pri različnih vnetnih in drugih imunskih procesih. Na površini teh celic so prisotni specifični tirozin kinazni receptorji, na katere se veže živčni rastni dejavnik. Posledica te vezave je sproščanje topnih celičnih dejavnikov oz. vnetnih mediatorjev, ki sodelujejo pri vnetju in povzročajo zgodnji in pozni vnetni odziv tkiv. Mediatorji vnetja histamin, serotonin, tripsaza in nekateri interleukini so odgovorni za nastanek hitrega vnetnega in imunskega odziva tkiv. Nekateri citokini, predvsem interleukini in rastni dejavniki, ki se iz vnetnih celic sprostijo kasneje, pa sodelujejo pri celjenju in obnovi poškodovanih tkiv.

KLJUČNE BESEDE:

celjenje tkiv, vnetne celice, vnetne reakcije, živčni rastni dejavnik

ABSTRACT

Nerve growth factor is a protein that regulates the normal differentiation and survival of the nervous system. It is produced in neurons and in several non-nervous cells which are involved in certain inflammatory and immunological processes. Inflammatory cells express specific tyrosine kinase receptors. Binding of the nerve growth factor to these receptors activates inflammatory cells which in turn secrete many soluble inflammatory mediators. These mediators, histamine, serotonin, trypsin and some interleukins, are involved in early responses of inflammatory cells. On the other hand, the cytokines and growth factors that are produced later in the inflammatory process activate fibroblasts and other cell types, which participate in healing processes of damaged tissues.

KEY WORDS:

healing process, inflammation, inflammatory cells, nerve growth factor

treben je za diferenciacijo in preživetje simpatičnih in senzoričnih nevronov kot tudi holinergičnih nevronov v možganih (3). Poleg živčnih celic ga proizvajajo tudi številne druge celice v različnih tkivih, med katerimi so tudi tiste, ki sodelujejo pri vnetnih procesih in imunskih odzivih tkiv (4, 5).



Živčni rastni dejavnik se nahaja tako v vnetnih kot tudi strukturnih celicah, ki sodelujejo pri vnetju (6). Med vnetne celice sodijo mastociti, bazofilci, limfociti B in T, nevtrofilci, makrofagi in eozinofilci. Med strukturne tkivne celice pa v tem kontekstu uvrščamo mišične, endotelijske in fibroblastne celice. Živčni rastni dejavnik vpliva na rast, diferenciacijo in preživetje teh celic (7). Poleg tega vpliva tudi na sintezo imunoglobulinov, kemotakso nevtrofilcev in sproščanje vnetnih mediatorjev iz aktiviranih mastocitov, nevtrofilcev, bazofilcev in makrofagov (8). Na ta način lahko torej živčni rastni dejavnik sodeluje pri različnih imunskih boleznih in vnetnih procesih.

2 RECEPTORJI ZA ŽIVČNI RASTNI DEJAVNIK

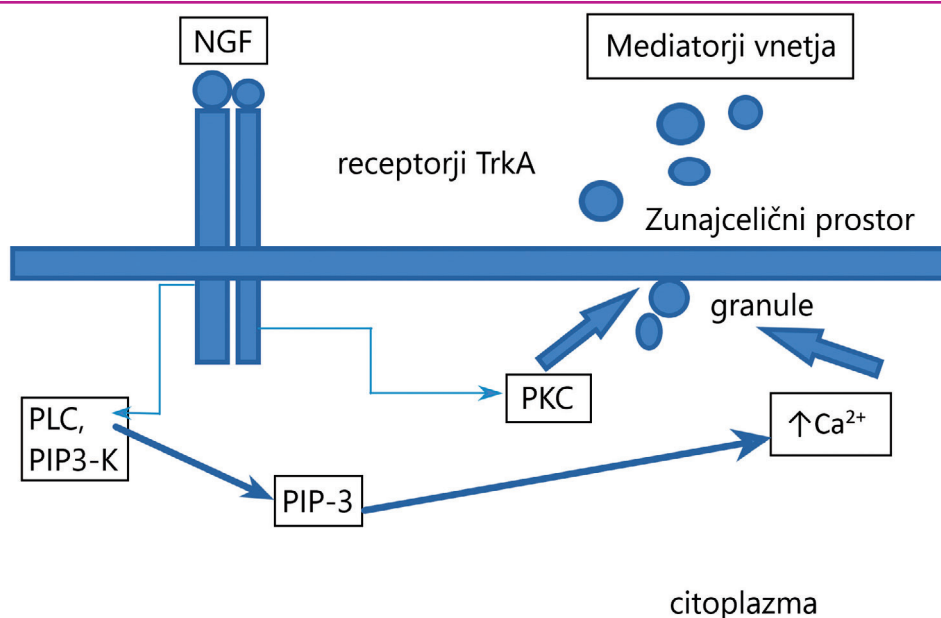
V različnih tkivih so izraženi receptorji, na katere se veže živčni rastni dejavnik in tako povzroči svoje učinke. Veže se tako na visokoafinitetne tropomiozin kinaza A receptorje (receptorji TrkA) kot nizkoafinitetne receptorje p75 (8, 9).

Receptorji TrkA so specifični za vezavo živčnega rastnega dejavnika (8). Receptorji P75 pa niso specifični samo za vezavo živčnega rastnega dejavnika, saj se nanje vežejo tudi drugi nevtrotrofični dejavniki, ki prav tako uravnavajo preživetje celic (8).

Živčni rastni dejavnik povzroči večino svojih učinkov z vezavo na receptorje TrkA. Receptorji TrkA so transmembranski proteini iz znotrajceličnega tirozin kinaznega dela in zunajceličnega dela, ki je odgovoren za vezavo živčnega rastnega dejavnika (8). Receptorji TrkA so izraženi v večini tkiv, in sicer na živčnih, strukturnih, tkivnih in vnetnih celicah.

3 MEHANIZEM SPROŠČANJA MEDIATORJEV VNETHA IZ VNETHIH CELIC PO DELOVANJU ŽIVČNEGA RASTNEGA DEJAVNIKA

Vezava živčnega rastnega dejavnika na receptorje TrkA na vnetnih celicah povzroči podvojitev receptorja in fosforilacijo tirozinskih ostankov na znotrajcelični strani receptorja.



Slika 1: Mehanizem sproščanja mediatorjev vnetja iz vnetnih celic po delovanju živčnega rastnega dejavnika (NGF). Vezava NGF na receptorje TrkA aktivira fosfolipazo C (PLC), fosfatidilinozitol-3-kinazo (PIP-3-K) in protein kinazo C (PKC). Nastane fosfatidilinozitol-3-fosfat (PIP-3). Zveča se koncentracija prostih Ca²⁺ v celici, ki je stimulus za sproščanje granul z mediatorji vnetja iz vnetne celice.

Figure 1: The mechanism of the release of inflammatory mediators from inflammatory cells. Binding of the nerve growth factor (NGF) to TrkA receptors activates phospholipase C (PLC), phosphatidylinositol-3-kinase (PIP-3-K) and protein kinase C (PKC). Phosphatidylinositol-3-phosphat (PIP-3), which is produced, increases intracellular free Ca²⁺ and leads to degranulation of inflammatory cells.

Na fosforilirana mesta se vežejo različni encimi, ki se jim po fosforilaciji poveča encimska aktivnost (4). Tako se po vezavi živčnega rastnega dejavnika na zanj specifičen receptor aktivirajo encimi fosfolipaza C (PLC), protein kinaza C (PKC) in fosfatidilinozitol-3-kinaza (PIP-3-K). Pri tem aktivacija encimov PLC in PIP3-C omogoča nastanek fosfatidil-inozitoltrifosfata (PIP₃), ki sprošča Ca²⁺ iz znotrajceličnih zalog. Tako se zveča koncentracija prostih Ca²⁺ v citoplazmi vnetne celice, kar je stimulus za sproščanje mediatorjev vnetja (4). Aktivacija PKC pa ima vlogo pri preureditvi citoskeleta v tkivnem bazofilcu in tako olajša premikanje granul z mediatorji vnetja k celični membrani. Sledi proces sprostitve granul iz vnetne celice (4). Iz granul se nato sprostijo z degranulacijo številni mediatorji vnetja (slika 1).

4 VPLIVI ŽIVČNEGA RASTNEGA DEJAVNIKA PRI IMUNSKIH BOLEZNIH

Živčni rastni dejavnik sodeluje pri nekaterih imunskih boleznih, in sicer alergijskih reakcijah in različnih avtoimunskih patoloških stanjih. Med alergijskimi reakcijami so najpogostejše kožne alergije in astma (9). Med avtoimunske bolezni v povezavi z živčnima rastnim dejavnikom uvrščamo npr. multiplo sklerozo in revmatoidni artritis (10).

Alergije so preobčutljivostni odzivi organizma na alergene. Med njimi so najpogostejše hitre preobčutljivostne reakcije ali alergijske reakcije tipa I. V tem primeru gre za takojšen preobčutljivostni odziv v različnih delih organizma, in sicer z lokalno ali sistemsko izraženo simptomatiko (10). Urtikarija ali koprivnica je primer hitre preobčutljivostne reakcije, izražene na koži. V dihalih pa lahko po vdihovanju alergena pride do alergijskega rinitisa ali astmatičnega napada. Huda, življenje ogrožajoča alergijska reakcija, ki prizadene celotni organizem, je anafilaktični šok (10).

Preobčutljivostno reakcijo sproži predhodna senzibilizacija imunskih celic (limfocitov, mastocitov, krvnih bazofilcev in eozinofilcev) z določenim antigenom (10, 11). Limfociti B začnejo tvoriti protitelesa IgE, ki se s svojimi konstantnimi predeli vežejo na zanje specifične receptorje Fc, izražene na mastocitih in bazofilcih. Epitopi alergena se vežejo na variabilne predele oz. paratope dveh protiteles IgE, ki ju povežejo med seboj, to pa nato aktivira mastocite, bazofilce, eozinofilce in nekatere druge vnetne celice. Posledično se iz njih sprostijo številni mediatorji vnetja, ki posredujejo pri imunskem odzivu organizma.

Imunske celice, ki so efektorske celice pri alergijah, po aktivaciji z alergeni sintetizirajo in sproščajo tudi živčni rastni dejavnik, katerega zvišane koncentracije so prisotne v krvi bolnikov z določenimi oblikami alergijskih reakcij (12). Kot smo že omenili, ta po vezavi na receptorje TrkA, izražene na vnetnih celicah, sproži še dodatno sproščanje mediatorjev vnetja (12). Iz mastocitov se z degranulacijo znotrajceličnih granul sprošča histamin, pa tudi drugi mediatorji, ki povzročajo takojšnji alergijski odziv v tkivih (11). Kasneje se iz mastocitov in eozinofilcev sproščajo tudi številni citokini, ki imajo ključno vlogo pri poznem alergijskem odzivu (12, 13).

Astma je imunska reakcija, za katero je značilno vnetje v sluznicah dihal in posledična preobčutljivost dihalnih poti, ki se kaže z njihovo konstrikcijo oz. zožitvijo dihalnih poti (bronhijev). V bronhijih nastaja živčni rastni dejavnik tako v različnih vnetnih (mastociti, eozinofilci, bazofilci) kot strukturnih celicah (gladkomišične, endotelijske, fibroblastne in živčne celice). Njegovo delovanje na vnetne celice povzroči zgodnji preobčutljivostni odziv z vnetno reakcijo v bronhijih, učinkovanje na strukturne celice pa njihov preobčutljivostni odziv z zožitvijo bronhijev (12, 13, 14).

5 VLOGA ŽIVČNEGA RASTNEGA DEJAVNIKA V ZGODNJEM ODZIVU VNETNIH CELIC

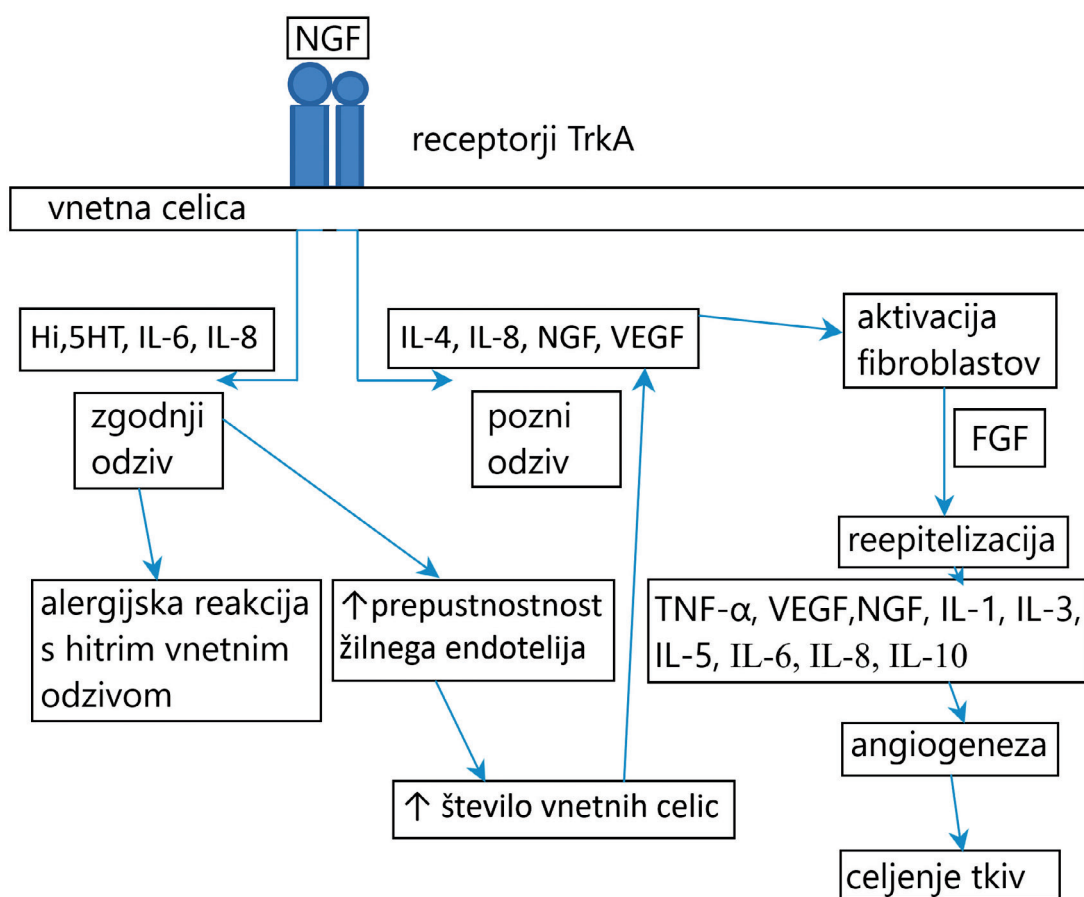
Mediatorji vnetja, ki povzročijo zgodnji vnetni odziv (slika 2), so biogeni amini (histamin in serotonin), encim triptaza in nekateri inerlevkini (IL), npr. IL-6 in IL-8 (8). Skupaj sodelujejo pri nastanku alergijskih reakcij s hitrim vnetnim odzivom (15, 16). Poleg tega se vežejo na specifične receptorje, ki se nahajajo na žilnem endoteliju, s čimer večajo njegovo prepustnost in povzročijo vazodilatacijo. S tem je omogočen olajšan prehod levkocitov in drugih vnetnih celic iz krvi, kjer lahko nato sodelujejo pri kasnejšem vnetnem odzivu (17, 18).

6 POZNI ODZIV VNETNIH CELIC IN VLOGA ŽIVČNEGA RASTNEGA DEJAVNIKA V PROCESIH CELJENJA IN OBNOVE TKIV

Iz vnetnih celic, ki zaradi vazodilatacije prispejo na mesto vnetja, se sprostijo interlevkini in rastni dejavniki (slika 2).

Med interleukini omenimo IL-4 in IL-8, med rastnimi dejavniki pa žilni endotelni rastni dejavnik (VEGF) ter živčni rastni dejavnik (19). Poleg tega fibroblasti, ki so jih aktivirali mediatorji vnetja, sproščeni iz vnetnih celic po delovanju živčnega rastnega dejavnika v zgodnji fazi, izločajo fibroblastni rastni dejavnik. Fibroblastni rastni dejavnik omogoči dozorevanje fibroblastov, ki imajo glavno vlogo pri celjenju in obnovi tkiv (20). Fibroblastni rastni dejavnik, IL-4 in IL-8

omogočajo nastanek ugodnega okolja, v katerem zreli fibroblasti tvorijo kolagen, proteoglikane in elastin ter tako sodelujejo pri reepitelizaciji in obnovi tkiv (21). Številni drugi interleukini (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10) in rastni dejavniki (dejavnik tumorske nekroze α (TNF- α), VEGF in živčni rastni dejavnik) sodelujejo tudi pri nastanku novih žil (angiogenezi), ki so nujno potrebne za prehranjevanje novonastalega tkiva (5).



Legenda: živčni rastni dejavnik (NGF), tropomiozin kinaza A receptorji (receptorji TrkA), histamin (Hi), serotonin (5HT), interleukini (IL), žilni endotelni rastni dejavnik (VEGF), dejavnik tumorske nekroze α (TNF- α), fibroblastni rastni dejavnik (FGF)

Slika 2: Vpliv živčnega rastnega dejavnika (NGF) na zgodnji in pozni odziv vnetnih celic. Vezava NGF na receptorje TrkA povzroči sproščanje histamina, serotonina, IL-6 in IL-8 ter zgodnji odziv vnetnih celic. Pri tem se poveča prepustnost žilnega endotelija in olajšan je prehod vnetnih celic iz krvi. Iz vnetnih celic se nato sprostijo interleukini (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10) in rastni dejavniki (NGF, FGF, TNF- α , VEGF), ki povzročijo pozni odziv vnetnih celic.

Figure 2: The effect of the nerve growth factor (NGF) on the early and late response of inflammatory cells. Binding of NGF to TrkA receptors induces a rapid release of some mediators (histamine, serotonin, interleukin-6, interleukin-8) that are involved in the early response of inflammatory cells. Mast cells mediators including interleukins (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10) and growth factors (NGF, FGF, TNF- α , VEGF), contribute to the late response of inflammatory cells.

7 SKLEP

Živčni rastni dejavnik je pomembna molekula, ki uravnava normalen razvoj živčnega sistema, sodeluje pa tudi pri različnih vnetnih procesih in določenih imunsko pogojenih boleznih. Vpliva na povečano sproščanje številnih topnih mediatorjev vnetja. Nekateri od teh se sprostijo iz vnetnih celic takoj po njihovi aktivaciji z živčnim rastnim dejavnikom in povzročijo zgodnjo vnetno reakcijo. Tisti mediatorji, ki se sprostijo kasneje po začetni aktivaciji celic, pa sodelujejo pri celjenju in obnovi poškodovanih tkiv. Živčni rastni dejavnik je tako udeležen pri različnih vrstah alergij, avtoimunskih boleznih, pa tudi pri obnovi tkiv. Temeljito poznavanje delovanja živčnega rastnega dejavnika na številne celične procese bo pripomoglo k zdravljenju različnih imunsko pogojenih bolezni in vnetnih stanj. Mednje sodijo predvsem različne zgodnje alergijske reakcije, pa tudi procesi, ki omogočajo celjenje in obnovo tkiv.

8 LITERATURA

1. Levi-Montalchini R., Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci* 1996 Nov;19(11):514-20.
2. Yankner BA, Shooter EM. The biology and mechanism of action of nerve growth factor. *Annu Rev Biochem* 1982;51:845-68.
3. Mahmoud G, Baassiri E, Dosh L, Haidar H, Gerges A, Baassiri S et al. Nerve growth factor and burn wound healing: Update of molecular interactions with skin cells. *Burns*. 2023 Aug;49(5):989-1002.
4. Stephen D. Skaper. Nerve growth factor: a neuroimmun crosstalk mediator for all seasons. *Immunology* 2017 May;151(1):1-15.
5. Kennelly R, Conneely JB, Bouchier-Hayes d, Winter DC. Mast cells in tissue healing: from skin to the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2011;17(34):3772-75.
6. Mukai K, Tsai M, Saito H. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev*. 2018 Mar;282(1):121-50.
7. Kioussis D, Pachinis V. Immune and nervous systems: More than just a superficial similarity. *Immunity* 2009 Nov;31(5):705-10.
8. Minnone G, Benedetti F and Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *Int J Mol Sci* 2017 May;18(5):1028.
9. Frossard N, Freund V, Advenier C. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004 Oct;500(1-3):453-65.
10. Skaper SD. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. *Immunology*. 2017 May;151(1):1-15.
11. Kritas SK, Caraffa A, Antinolfi P, Saggini A, Pantalone A, Rosati M, Tei M, Speziali A, Saggini R, Pandolfi F, Cerulli G and Conti P. Nerve growth factor interactions with mast cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014 Jan-Mar;27(1):15-19.
12. Micera A, Puxeddu i, Aloe I, Levi-Schaffer F. New insights on the involvement of Nerve Growth Factor in allergic inflammation and fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003Oct;14(5):369-74.
13. Olgart Hoglund C, Frossard N. Nerve growth factor and asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;1(1)5:51-60.
14. Štampelj M, Ferjan I. Živčni rastni dejavnik – njegova vloga pri astmi in alergijskih reakcijah. *Zdrav Vestn* 2005;74(5):307-9.
15. Ferjan I. Regulatorna vloga Ca²⁺ ionov pri sproščanju mediatorjev vnetja iz mastocitov. *Farm Vest* 2009;60(3):165-68.
16. Štampelj M, Ferjan I. Signaling pathway in nerve growth factor induced histamine release from rat mast cells. *Inflamm Res* 2005;54:344-49.
17. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli S. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev*.2018 Mar;282(1):121-50.
18. Hoyle GW. Neurotrophins and lung disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003 Dec;14(6):551-8.
19. Micera A, Puxeddu I, Aloe L, Levi-Schaffer F. New insights on the involvement of Nerve Growth Factor in allergic inflammation and fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Oct;14(5):369-74.
20. Komi DE, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020 Jun;58(3):298-312.
21. Hinz B. The role of myofibroblasts in wound healing. *Curr Res Transl Med* 2016 Oct-Dec;64(4):171-7.

