

Nöropeptidler ve Dermatolojik Hastalılardaki Roller

NEUROPEPTIDES AND ITS ROLES ON DERMATOLOGICAL DISEASES

Meltem ÖNDER*. A. Burhan AKSAKAL**

* Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Nöropeptidler, nörotransmitter ve nörohormon olarak rol oynayan heterojen bir grup proteindir. Günümüze kadar elliye aşkın sayıda nöropeptid tanımlanmıştır. Bu derlemede substance-P, vazoaaktif intestinal peptid, somatostatin, calcitonine gene related peptid ve nöropeptid-Y başta olmak üzere nöropeptidlerin etkileri özetlenecek ve bazı sık görülen dermatozların patogeneziindeki rolleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöropeptid, Substance-P, Vazoaaktif intestinal peptid, Somatostatin, Calcitonin gene related peptide, Nöropeptid-Y

T Klin Dermatoloji 1999, 9:239-243

Nöropeptidler

Nöropeptidler, psikonöroimmünoloji olarak tanımlanan yeni bir sistemin endokrin mediatörleridir. Derinin diğer sistemlerle ilişkisi salgıladığı bu mediatörlerle gösterilmektedir. Nöropeptidler (NP). kısaca nörohormon olarak adlandırılmaktadır (1,2). Deri ve sinir sistemi, hücreler arası bağlantılar günümüzün en ilgi çekici konularından biridir. Sinir uçlarında depolanan bu hormonların dış uyanlarla salınımının arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda, elliye aşkın sayıda aminoasit yapılı nöropeptid molekülü tanımlanmıştır (Tablo 1) (3). Bunlardan bir kısmı hipotalamus ve pitüiter bez orijindir (4). Bir grubu opioid peptidler olarak adlandırılır.

Geliş Tarihi: 05.06.1998

Yazışma Adresi: Dr. Meltem ÖNDER
Yeşiltepe blokları 2/14
74. sok. Emek, ANKARA

Summary

Neuropeptides are a heterogeneous group of proteins functioning as neurotransmitters and neurohormones. More than fifty neuropeptides have been described so far. In this article we will summarize the effects of some of these substances such as substance P, vasoactive intestinal peptide, somatostatin, calcitonin gene related peptide and neuropeptid-Y and discuss their possible role in the pathogenesis of some common dermatoses.

Key Words: Neuropeptide, Substance R, Vasoactive intestinal peptide, Somatostatin, Calcitonin gene related peptide, Neuropeptide-Y

T Klin J Dermatol 1999, 9:239-243

Bir diğer grup deri dışında gastrointestinal sistem, respiratuvar sistem ve göz üzerinde etkili bulunmuştur. Bu hormonların birbirlerine agonistik etkileri kadar antagonistik etkileri de olduğu gösterilmiştir.

Bakteriyel, viral, nöronal, immünolojik herhangi bir stimulus NP salınımına neden olmaktadır (Şekil 1). Ayrıca psikotik ilaçlar, soğuk stresi ve hipersensitivite de stimülasyona neden olabilir. Her ne kadar kişinin genetik yapısı, yaşı ve beslenmesinin immünolojik cevabı etkilediği biliniyor olsa da, bugün, psikonöroimmünolojik faktörlerin de immün modülasyonda potent rolleri olduğu düşünülmektedir. Emosyonel durum bağışıklık sisteminde bu mediatörlerle değişikliğe neden olmaktadır. İmmünologlar tarafından en çok sorulan sorulardan biri, depresyon, acı ve korkunun; infeksiyon, allerji, otoimmün hastalıklar hatta kanseri bile etkileyebileceği şüphesidir.

Tablo 1. Noropeptidler**Santral Sinir Sisteminde Sentez Edilen Noropeptidler***Hipotalamik Noropeptidler*

Luteinizing hormone releasing hormon (LRH)
 Thyrotropin releasing hormon (TRH)
 Corticotropin releasing factor (CRF)
 Growth hormon releasing factor (GRF)
 Somatostatin
 Vasopressin
 Oxytocin

Pituiter peptidler

Luteinizing hormon (LH)
 Thyrotropin (TSH)
 Growth hormon (GH)
 Prolactin
 Corticotropin (ACTH)
 Melanocyte stimulating hormon (MSH)
 a-MSH
 Y-MSH

*Opioid Peptidler**Endorfinler*

p-Endorphin
 a-Endorphin
 y-Endorphin

Enkefalinler

Met-enkephalin
 Leu-enkephalm
 Met-enkephalin Arg⁺-Phe⁺
 Met-enkephalin Arg⁺-Gly⁺-Leu⁺

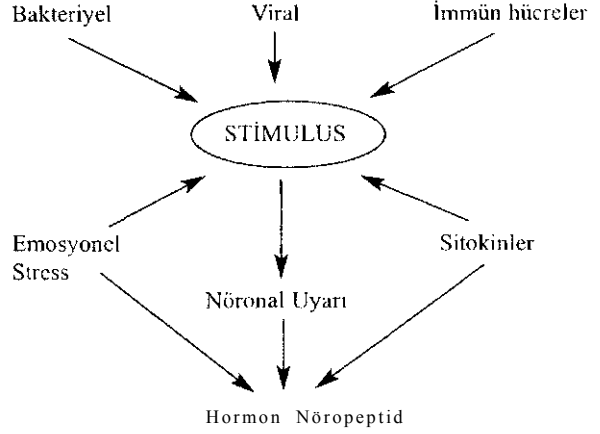
Dinorfinler

Dynorphin A
 Dynorphin (1-8)
 Dynorphin B
 a-Neo-endorphin
 (J-Neo-endorphin)

Gastrointestinal peptidler

Substance P (SP)
 Vasoactive intestinal polypeptid (VIP)
 Neuropeptid Y (NPY)
 Peptide histidine isoleucine amide 27 (PHI)
 Cholecystokinin (CCK)
 Bombesin
 Motilin
 Galanin
 Glucagon
 Insulin

Yaklaşık 100 yıl kadar önce, dorsal root ganglionundaki sensorial lif stimülasyonunun vazodilatasyon ve lokal inflamasyon etkileri olduğu gösterilmiştir. Dışarıdan bir stimulus ile sinir ucundan NP salınımı sonucu kan damarı ve mast hücre uyarımı olmaktadır (Şekil 2).

**Şekil 1.** Noropeptid salınımına neden olan durumlar.

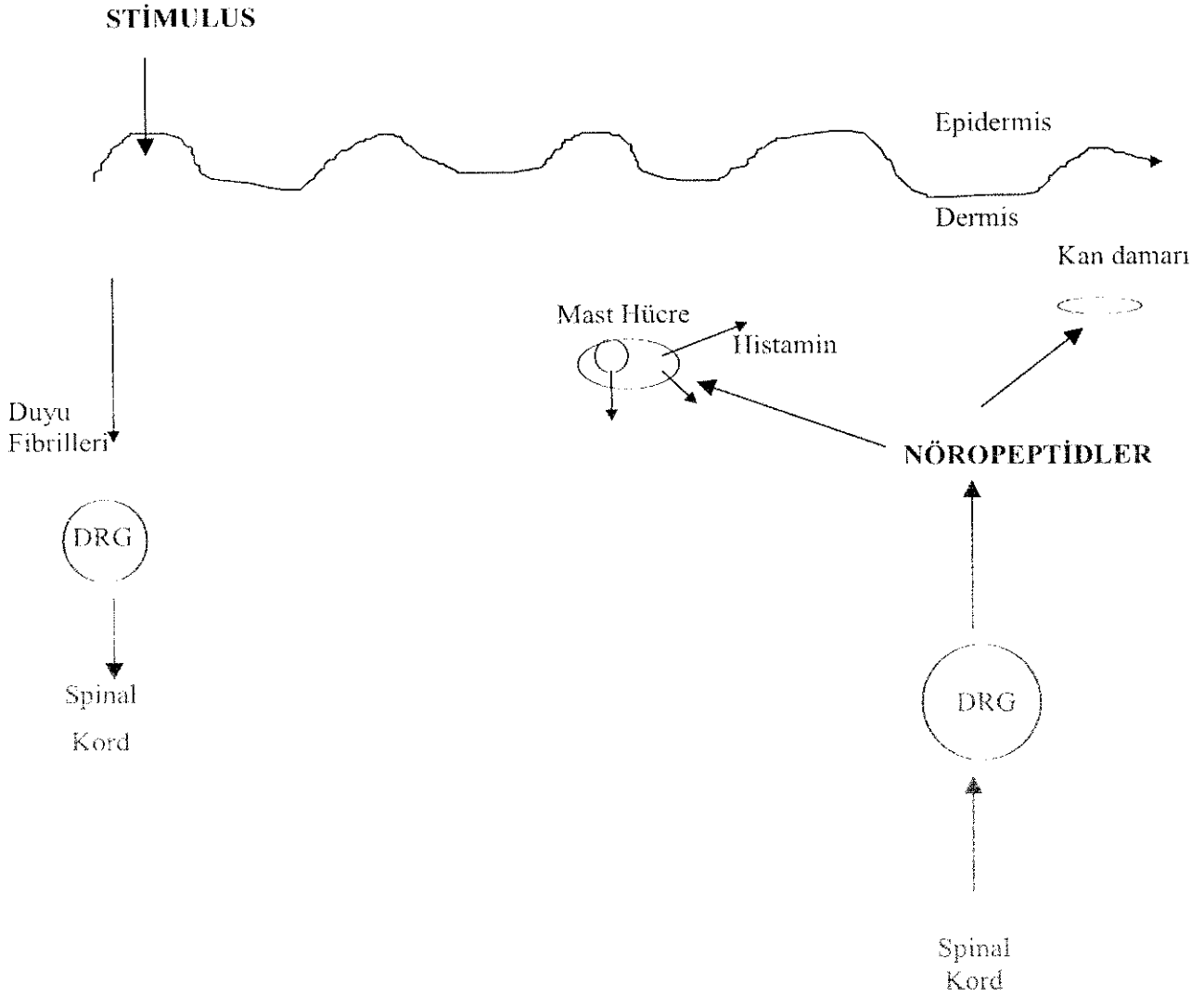
NP'lerin sentez yerleri, nöronlar, endotel hücreleri, endokrin merkel hücreler, keratinositler ve fibroblastlardır.

Salgılanan bu hormonlar spesifik reseptör ve bağlanma yeri gösterir. Bu reseptörler keratinosit, mast hücresi, Langerhans hücreleri ve endotelial hücrelerdir.

NP'lerin üç önemli etkisi bulunmaktadır. En önemli etkileri damar sistemi üzerine kan dolaşımı düzenleyici "vazodilatatör" veya "vazokonstriktör" etkileridir. İkinci etkileri "immün sistem" üzerinedir. Üçüncü etki proinflamatuvar ve proliferatif özellikle "trofik" etkilerdir.

NP'ler ancak biotin peroksidaz yöntemi gibi bazı immuno histokimyasal yöntemlerle antikor kullanılarak dermişte kapillerler, sebace bez ve ter bezi çevresindeki reseptörleri gösterilerek tanımlanabilir (5).

Hormonların bir grubu santral sinir sistemi kaynaklıdır. Hipofiz ve pituiter bez ile ilişkilidir. Bunlardan opioid reseptörler içerenleri endogen analjezik maddelerdir. Beta endorfin beyinden salınıp keratinositleri etkiler. Psikofizyolojik stres sırasında beta endorfin salınır. Bu streslere en önemli örnekler, doğum esnasındaki anne, uzun mesafe koşucuları, yüzücüler, ilaç bağımlısı veya alkoliklerin abstinens krizi ve operasyona alınan hastalardır (6). Beta endorfinler ağrı duyumunun alınımından sorumludur. En bilinen etkileri sitotoksik T hücre degranülasyonu, mast hücre degranülasyonu, natural killer hücre aktivitesi artışı ve serbest radikal oluşumudur. Beta lipotropik hor-



DRG: Dorsal Root Ganglion

Şekil 2. Nöropeptidlerin uyarı bölgeleri.

mon adı altındaki NP'lerin etkileri arasında deride melanogenezis de bulunmaktadır (1-4),

Deri ile ilişkisi bilmen başlıca nöropeptidler ve etkileri aşağıda özetlenmiştir.

SUBSTANCE-P (SP) : 11 aminoasitli bu peptid aromatik bir aminoasittir, Potent bir vazodilatatördür. SP kan damarını çevreleyen sinir lifleri çevresinde, kıl folikülü ve ter bezi etrafında gösterilmektedir. Ayrıca mast hücre degranülasyonu, ELAM-1 ekspresyonu ile inflamasyonda rol alır. Mast hücre degranülasyonu ile güçlü bir kaşıntı mediatörüdür. Makrofajlardan fagositozu stimüle

eder. Ağrılı duyularda rol oynayabilir (7).

VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE (VIP): 28 aminoasitli, "glukagon growth hormon" ile ilişkili bir nöropeptiddir. Kan damarında dilatasyon, natural killer aktivitesinde inhibisyon, Peyer plaklarından IgA sentezi, mast hücre degranülasyonu ve ürtiker oluşumu etkilenir (8).

SOMATOSTATİN (SOM): 14 aminoasitli, hipotalamus kaynaklı, ayrıca gastrointestinal sistem ve pankreasta bulunan bir mediatördür. İmmün cevapta potent etkileri bulunur. Dermatolojik patolojilerde rolleri tam açık değildir (9).

CALCITONINE GENE RELATED PEPTIDE (CGRP) : Susan Amara ve arkadaşları (10) tarafından calcitonin geni ile ilişkili olarak tanımlanan, 37 aminoasitli bir peptiddir. CGRP el parmak ucu gibi sensorial duyumun fazla olduğu bölgelerde gösterilmiştir. İmmün hücre fonksiyonu kadar damar düz kas kasılımı ile de ilişkili bulunmuştur (1,2).

NÖROPEPTİD-Y: Derin kan damarları çevresinde, kan dolaşımı düzenleyici rolü olan 36 aminoasitli bir peptiddir. Ter bezleri çevresinde bulunur. Üç farklı reseptörü tanımlanmıştır. Y1 ve Y2 reseptörleri ile vazokonstriktör etkiler ortaya çıkmaktadır. Y3 reseptörün fonksiyonu tam olarak belli değildir (11).

Nöropeptidlerin Dermatolojik Hastalıklarla İlişkileri

Psöriazis; genetik, çevresel faktörler ve stres ile ortaya çıkan bir dermatozdur. Bu hastalığın, psikolojik durum ve enfeksiyonla kötüleştiği bilinen bir durumdur. Stres anında salman katekolaminler, beyinde NP uyarımı yapmakta Substance P ve VIP salgılanmaktadır. Bugün psöriazis etyopatogenezi NP ile ortaya çıkan inflamasyon olarak da tanımlanmaktadır (12).

NP salınımı ile bu teoriye göre derideki duyuşal sınırlardan salgılanan SP ve VIP, keratinosit çoğalmasına neden olmaktadır. Ayrıca SP'nin mast hücre üzerine de etkisi vardır. Yüzeyel sinir uyarımı ile Kobner oluşumu bu mekanizma ile açıklanmaktadır (12,13).

Diz ekleminden ameliyat olan bir olguda anestezi sonrası psöriatik lezyonların kaybolduğunun görülmüştür. Bu durum nöropeptid blokajına bağlı olabilir. Cerinic ve arkadaşları (14) psöriatik artrit tedavisinde somatostatin tedavisini alternatif olarak kullanmış ve etkili bulmuşlardır. Bu tedavi NP agonistik etki ile açıklanmaktadır.

Atopik dermatitte lezyonlu deride VIP, NP-Y hücreleri gösterilmiş, somatostatine reaktif sinirler bulunmuştur. VIP ve SP zıt etkilerle immünolojik cevabı değiştirmektedir. VIP, lenfosit proliferasyonu yaparak NK aktivitesini inhibe etmektedir. SP, lenfosit ve sitokin proliferasyonunu stimüle etmektedir. Ayrıca NP'lerin mast hücre üzerine etkisi ile Atopik dermatitte ana semptom olan kaşıntı cevabı ortaya çıkmaktadır (15).

Diabete bağlı polinöropati gibi leprada da sinir uyarı yetersizliği ile ülserler oluşmaktadır. Nörolojik sensorial kayıp ile giden hastalıklarda yara iyileşmesinin gecikmesi yetersiz NP salınımı ile açıklanmaktadır (2,3).

Kronik kaşıntıda direkt immünfloresan ile boyamalarda SP, VIP, CGRP seviyelerinde artış gösterilmiştir. Aquajenik pruritus ve soğuk ürtikerinde stimulusa bağlı anormal NP salınımı olmaktadır. Antagonist tedaviler önerilmektedir (16).

Kontakt dermatitte allerjen stimulusu NP salınımına neden olmaktadır. SP inhibitörü span-tadin nikel allerjisinde denenmektedir (17).

Yara iyileşmesi üzerine NP'lerin proliferatif etkileri yanı sıra, lokal inflamasyon ve vazodilatasyon etkileri önemlidir. SP arteriyel düz kaslarda angiogenezi artırarak yara iyileşmesinde rol alır. NP-Y'nin proinflamatuvar etkileri de bulunur. Melanosit gen ekspresyonu ile melanosit dendritleri artmaktadır. İyileşmekte olan lezyonlarda gördüğümüz postinflamatuvar hiperpigmentasyon bu mekanizma ile açıklanmaktadır.

Rozesea ile NP ilişkisi kurulmuştur. Dermişte kan damarı ve ter bezi çevresinde VIP ekspresyonu gözlenmiştir. Hastalıkta yüzde beliren eritem, NP salınımı ile ilişkili bulunmuştur.

Nöropeptidlere derinin sanati gözü ile bakılmaktadır. Eksikliği kadar anormal salınımın da çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (18). Derinin nöronal ve vasküler regülasyonu birçok dermatolojik hastalığın oluşumunda önem taşır. Akupunktur, TENS ve PUVA'nın tedavideki etkilerinin immün regülasyonu NP düzenlenmesi ile sağladığı bildirilmektedir (19).

Son günlerde, deri yaşlanması ile NP'lerin muhtemel ilişkisi araştırılmıştır. Deri yaşlanması; biyolojik, çevresel bir olaydır. Yaşlı deride sensitizasyon, sebace bez sekresyonu ve terleme azalması yanı sıra VIP ve SP'nin azalması ile keratinosit proliferasyonu etkilerinin kaybolduğu ve yeni hücre üretiminin azaldığı gösterilmiştir (20).

Tedavide Kullanımları

Nöropeptid biyolojisinin aydınlanması tedavide kullanımlarını sağlamıştır. Antagonist tedavide capsaicin ve peptid T; agonist tedavide a MSH, CGRP, somatostatin denenmektedir.

Capsaicin NP etkilerini antagonize eden bir maddedir. Kırmızı biber içinde bulunan bu madde polymodal C sinir liflerini etkileyen bir ajandır. Capsaicin uygulanan farelerde dışarıdan yapılan kimyasal stimullara cevap alınamamıştır. Düşük konsantrasyonda uygulanan capsaicin periferik sinir uçlarından uyarıcı etki yapmaktadır. Capsaicin'in deriye enjeksiyonu ürtikeriyel cevaba neden olmaktadır. Tekrarlayan uygulamalar, NP salmımını antagonize eder. Bu nedenle, postherpetik nöralji, notalgia parestetika, akuajenik pruritusta topikal olarak kullanılmaktadır. Mastektomi sonrası gelişen ağrılarda, diabetik nöropati, soğuk ürtikeri üzerinde etkileri bildirilmektedir. Capsaicin daha önce H1, H2 antihistaminiklerle, antidepresan, hipnotik ve topik kortikosteroid kullanılan ve cevap alınamayan olgularda da önerilmektedir. Ayrıca nikel kontakt dermatitinde ve atopik dermatitte denenmiştir (21).

Peptid T, psöriaziste çok yeni kullanıma giren bir NP'dir. Yardımcı T lenfositlerin üzerine immünolojik etkileri ve kan damarları üzerine de VIP antagonisti etkileri bildirilmektedir (22). CGRP potent vazodilatatör etkisi ile Reyno fenomeni tedavisinde önerilmektedir (23).

Nöropeptidlerle ilgili elimizdeki bilgiler henüz tam anlamıyla yeterli değildir. Günümüzde hala yenileri tanımlanan nörohormonlar bulunmakta bunlarla ilgili çalışmalar sürmektedir.

Nöropeptid biyokimyası ile ilgili gelecekteki araştırmalar ve sorular arasında, nöral salmımı etkileyen patolojik ve psikolojik olaylar, nöropeptid reseptörünü kontrol eden genler, ve antijen spesifik cevapta nöropeptidlerin düzenleyici rolleri bulunmaktadır. Bu konulardaki araştırmalar devam etmektedir. Bu makale nöropeptidlerin dermatolojik etkilerini gözden geçirmek amacıyla hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ansel J, Kaynar A, Armstrong C. Skin Nervous System Interactions. *J Invest Dermatol.* 1996; 106,1, 20; 198-204.
2. Fedy DJ. Neuropeptides in Skin. *Br J Dermatol* 1993; 128; 597-605.
3. Lotti T, Hautmann G, Panconesi E. Neuropeptides in Skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33; 482-96.
4. Wintzen M, Gilchrist B. Proopiomelanocortin, Its Derived Peptides and The Skin. *J Invest Dermatol* 1996; 106; 3-10.
5. Wallengren J, Ekman R, Sundler F. Occurrence and Distribution of Neuropeptides in The Human Skin. *Acta Dermatol Venereol (Stockholm)* 1987; 67; 185-192.
6. Panconesi E. Stress and Skin Diseases. Philadelphia: Lippincott, 1984.
7. Pernow B: Substance P. *Pharmacol Rev* 1983; 35; 85-141.
8. Bloom SR, Polak JM. Regulatory Peptide and The Skin. *Clin Exp Dermatol* 1983; 3-18.
9. Muscettola M, Grasio G. Somatostatin and Vasoactive Intestinal Peptide Reduce Interferon Gamma Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Immunobiology* 1990; 180; 419-430.
10. Amara SG, Jonas V et al. Alternative RNA Processing in Calcitonine Gene Expression Generates mRNA's Encoding Different Polypeptide Products. *Nature* 1982; 298; 240-244.
11. Tatemoto K. Neuropeptide Y, Complete Amino Acid Sequence of The Brain Peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79; 5485-5492.
12. Farber EM, Lanigan SW, Rein G. The Role of Psychoneuroimmunology in The Pathogenesis of Psoriasis. *Cutis* 1990; 46; 314-6.
- B. Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B. Stress, Symmetry and Psoriasis: Possible Role of Neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14; 305-11.
- H. Cerinic M, Lotti T, Capuggi P. Somatostatin Treatment of Psoriatic Arthritis. *Int J Dermatol* 1988; 27:1; 56-9.
15. Pincelli C, Fantini F, Massimi P. Neuropeptides in Skin from Patients with Atopic Dermatitis An Immunohistochemical Study. *Br J Dermatol* 1990; 122; 745-50.
16. Lotti T, Teofili P, Tsanpau D. Treatment of Aquagenic Pruritis with Topical Capsaicin Cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30; 232-5.
17. Anand P, Springall DR, Blank MA. Neuropeptides in Skin Disease, Increased VIP in Eczema and Psoriasis, but not Axillary Hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1991; 124; 547-9.
18. Walsh D, Terengi G, Polak J. Neuronal and Vascular Regulatory Factors of The Skin. *J European Acad Dermatol Venereol* 1994; 3; 116-39.
19. Panconesi E, Hautmann G, Lotti T. Neuropeptides and Skin; The State of Art. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 1994; 3; 109-15.
20. Hautmann G, Lotti T. Facing Faces Aging and The Possible Role of Neuropeptides. *Skin Cancer* 1995; 11; 111-20.
21. Lynn B. Capsaicin: Actions on Nociceptive C Fibres and Therapeutical Potential. *J Am Acad Dermatol* 1990; 41; 61-9.
22. Marcusson JA, Talme T, Wetterberg L et al. Peptide T: A New Treatment for Psoriasis *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71; 479-83.
23. Bunker CB, Foreman JC, Dowd PM. Digital Cutaneous Vascular Response to Histamine and Neuropeptides in Raynaud's Phenomenon. *J Invest Dermatol* 1991; 96; 314-7.