

NEUROENDOKRYNNA FUNKCJA SKÓRY

NEUROENDOCRINE FUNCTION OF SKIN

Małgorzata ŚWIDER-AL-AMAWI, Mariola MARCHLEWICZ,
Agnieszka KOLASA, Lidia WENDA-RÓŻEWICKA, Barbara WISZNIEWSKA

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

Streszczenie: Skóra tworzy metabolicznie aktywną barierę biologiczną oddzielającą organizm ssaków od środowiska zewnętrznego. Jej anatomiczne umiejscowienie i ciągła ekspozycja na zmieniające się bodźce środowiska zewnętrznego warunkują strukturalną i funkcjonalną różnorodność skóry. Systemem integrującym i koordynującym wieloczynnościową aktywność skóry jest system neuroendokryny ogólnoustrojowy (nadrzędny) oraz funkcjonujący lokalnie. Wszystkie składniki kontrolujące aktywność osi podwzgórze-przysadka-gruczoł docelowy mają swoje odpowiedniki w skórze. Komórki skóry produkują miejscowo hormony, neuropeptydy, neurotransmitery i wraz ze skórnymi zakończeniami nerwowymi tworzą skórną system neuroendokryny. System neuroendokryny skóry obejmuje naskórkową jednostkę endokrynną oraz jednostkę endokrynną skóry właściwej, które grupują komórki mające zdolność syntezy hormonów zarówno w naskórku, jak i w skórze właściwej. System ten zachowuje i utrzymuje miejscową i ogólną homeostazę skóry, niezależnie od działania osi centralnej.

Słowa kluczowe: skóra, system neuroendokryny, neurohormony, neuropeptydy, neurotransmitery, osi podwzgórze-przysadka-gruczoł docelowy.

Summary: The skin constitutes the metabolically active biological barrier separating the internal milieu of mammalian organism and the external environment. The skin is continuously exposed to hostile environmental factors, therefore the anatomic localization determines its many functions. Both, the central endocrine system and the cutaneous endocrine system control and integrate the functions. All factors controlling the activity of the hypothalamus-pituitary-target organ axis are expressed in the skin. The skin cells produce locally hormones, neuropeptides, neurotransmitters and together with the nerve endings form the cutaneous neuroendocrine system. Cutaneous neuroendocrine elements are organized in epidermal and dermal units, including epidermal and dermal cells. The system preserves and maintains the skin local and systemic homeostasis, independently of the central regulation.

Key words: skin, neuroendocrine system, neurohormones, neuropeptides, neurotransmitters, hypothalamic-pituitary-target organ axis.

Wykaz skrótów: **ACh** (*Acetylcholine*) – acetylocholina; **ACTH** (*Adrenocorticotrophic hormone*) – hormon adrenokortykotropowy; **ACTH-R** (*Adrenocorticotrophic hormone receptor*) receptor hormonu adrenokortykotropowego; **BDNF** (*Brain-derived neurotrophic factor*) – czynnik neurotropowy pochodzenia mózgowego; **CRH** (*Corticotropine-releasing hormone*) – hormon uwalniający kortykotropinę;

CRH-R (*Corticotropine-releasing hormone receptor*) – receptor hormonu uwalniającego kortykotropinę; **GH** (*Growth hormone*) – hormon wzrostu; **5-HT** (*5-Hydroxytryptamine*) – 5-hydrokсыtryptamina; **5-HTR** (*5-Hydroxytryptamine receptor*) – receptor 5-hydrokсыtryptaminy; **IL** (*Inter leukin*) – interleukina; **Leu-E** – (Leu-enkephalins) leu-Enkefaliny; **LPH** (*Lipotropin*) – lipotropina; **MC-R** (*Melanocortine receptor*) – receptor melanokortyny; **Met-E** (*Met-enkephalins*) – met-Enkefaliny; **MSH** (*Melanocyte-stimulating hormone*) – hormon melanotropowy; **MT** (*Melatonin*) – melatonina; **MT1, 2** (*Melatonin receptors*) – receptory melatoniny; **NGF** (*Nerve growth factor*) – czynnik wzrostu nerwów; **NK** (*Natural killers*) – naturalni zabójcy; **NT** (*Neurotrophin*) – neurotrofina; **POMC** (*Pro-opiomelanocortine*) – proopio-melanokortyna; **PRL** (*Prolactin*) – prolaktyna; **PTH** (*Parathyroid Hormone*) – parathormon; **PTH-rP** (*Parathyroid hormone-related Peptide*) – peptyd podobny do parathormonu; **SP** (*Substance P*) – substancja P; **TNF- α** (*Tumor Necrosis Factor- α*) – czynnik martwicy nowotworów; **URC** (*Urocortin*) – urokortyna; **VIP** (*Vasoactive intestinal peptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy.

WSTĘP

Skóra, jako narząd najbardziej narażony na czynniki zewnętrzne, tworzy barierę chroniącą organizm przed potencjalnie uszkadzającymi czynnikami: mechanicznymi, chemicznymi, infekcyjnymi, a także przed promieniowaniem ultrafioletowym i temperaturą [47, 51, 55]. Jest to możliwe dzięki zachowaniu niezwykle precyzyjnej koordynacji funkcji różnych struktur skóry, a mianowicie obecności bariery naskórkowej, aktywności zewnątrzwydzielniczej gruczołów skórnych, aktywności endokrynnej skóry, zdolności do odpowiedzi immunologicznej, obecności melaniny, regulacji temperatury ciała i wielu innych.

Systemem nadrzędnym, integrującym i koordynującym wszystkie funkcje skóry na poziomie lokalnym i ogólnoustrojowym, jest system neuroendokryny. Dzięki temu systemowi możliwa jest wielokierunkowa komunikacja między centralnym układem nerwowym, układem endokrynym, a także immunologicznym. W związku z narażeniem na wiele czynników uszkadzających, w skórze obecny jest funkcjonalny odpowiednik osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, który niezależnie od poziomu centralnego reguluje i koordynuje aktywność neuroendokrynną skóry [2, 34, 48, 52, 54]. Koordynacja ta funkcjonuje dzięki obecności w skórze naskórkowej jednostki endokrynnej oraz jednostki endokrynnej skóry właściwej, obejmujących komórki naskórka i skóry właściwej, licznych zakończeń nerwowych uwalniających neurohormony i neurotransmitery, komórek o właściwościach immunokompetentnych oraz bogatemu unaczynieniu skóry.

Substancje o działaniu neuroendokrynym i neuromodulującym integrują wzajemną komunikację między komórkami skóry, układem nerwowym, dokrewnym i immunologicznym (tab. 1). To zintegrowane działanie układu nerwowego, immunologicznego, endokrynnego i skóry tworzy tzw. układ neuro-immuno-skórno-endokryny [8, 31]. Podstawowe składniki tego układu to różne typy czuciowych zakończeń nerwowych, keratynocyty, melanocyty, komórki Langerhansa, komórki Merkla, komórki tuczne oraz liczne neuromediatory [61].

TABELA 1. Funkcja systemu neuroendokrynnego w skórze (na podstawie [47], zmodyfikowany)
 TABLE 1. Function of the skin neuroendocrine system (modified from [47])

Naskórkowa jednostka endokrynną Epidermal endocrine unit	Jednostka endokrynną skóry właściwej Dermal endocrine unit
Integralność bariery / Physical barrier integrity	Integralność strukturalna / Structural integrity
Melanizacja / Melanization	Termoregulacja / Thermoregulation
Aktywność immunologiczna / Immune activity	Wydzielanie egzokrynowe / Exocrine secretion
Odbiór bodźców czuciowych / Sensory reception	Odbiór bodźców czuciowych / Sensory reception
Przemiany metaboliczne / Metabolic conversion	Aktywność immunologiczna / Immune activity
Produkcja witaminy D / Vitamin D production	Przemiany metaboliczne / Metabolic conversion

SKÓRA JAKO NARZĄD NEUROENDOKRYNNY

Komórki naskórka oraz komórki skóry właściwej wchodzące w skład jednostek endokrynnych, wywodzą się z różnych listków zarodkowych: ektodermy (keratynocyty, przydatki skóry), neuroektodermy (melanocyty), mezenchymy (fibroblasty) i szpiku kostnego (komórki Langerhansa, komórki tuczne).

Jednostki endokrynną skóry wywierają nie tylko efekt lokalny, ale dodatkowo wykazują wielokierunkowe działanie na układ nerwowy, neuroendokrynną i immunologiczny [7]. Czynność jednostek endokrynnych skóry, podobnie jak układu nerwowego i endokrynnego organizmu, jest regulowana centralnie przez układ podwzgórze-przysadka-gruczoł docelowy. Funkcję systemu kontrolującego miejscową aktywność neuroendokrynną skóry pełnią natomiast odpowiedniki takiej osi, mające zdolność do regulowania reakcji miejscowych, niezależnie od poziomu ośrodkowego [55, 56]. Należą do nich układy cholinergiczny, adrenergiczny oraz serotonergiczny/melatoninergiczny. Zakończenia nerwowe w skórze, reprezentowane przez włókna adrenergiczne, cholinergiczne, zmielinizowane i niezmielinizowane włókna czuciowe, zaopatrują naczynia, mięśnie napinające włosy oraz gruczoły potowe. Zakończenia włókien czuciowych tworzą wraz ze strukturami towarzyszącymi ciała Meissnera, Vater-Pacciniego i Ruffiniego oraz leżą u podstawy komórek Merkla, a także występują jako wolne zakończenia nerwowe [20, 28]. Ponadto, włókna nerwowe penetrują wszystkie żywe warstwy naskórka i kontaktują się z keratynocytami, komórkami Langerhansa, melanocytami, a w skórze właściwej z komórkami tucznymi. Włókna czuciowe przewodzą sygnały pobudzenia (odczuwanie bólu, temperatury, dotyku) do centralnego układu nerwowego, ale również pełnią funkcje neurowydzielnicze [4, 21, 28].

Komórki skóry uczestniczące w komunikacji pomiędzy układem nerwowym, endokrynnym i immunologicznym dzielimy na populację stałą, napływową i krążącą. Do komórek stałych zaliczane są komórki naskórka i skóry właściwej. Należą do nich keratynocyty, fibroblasty, komórki tuczne, makrofagi, limfocyty T, komórki dendrytyczne naskórka i skóry właściwej, komórki śródbłonna naczyń krwionośnych i limfatycznych. Populację komórek napływowych tworzą bazoofile, neutrofile, eozynofile, monocyty, komórki tuczne, limfocyty T i B. Populację krążącą stanowią natomiast komórki dendrytyczne, komórki NK (*Natural killers*) – naturalni zabójcy i limfocyty T [9, 42, 47, 65].

Jak wynika z licznych doniesień, skóra jest źródłem wielu hormonów, neurotransmiterów i innych substancji aktywnych metabolicznie [39, 44, 47, 50, 63]. Związki te mogą być produkowane miejscowo przez naskórek, jego wytwory lub komórki skóry właściwej, bądź też uwalniane ze skórnych zakończeń nerwowych w odpowiedzi na bodźce stymulujące, umożliwiając komunikację neuroendokrynną w tym narządzie. Włókna czuciowe są odpowiedzialne za dwukierunkowe przewodzenie impulsów (afferentne i eferentne) z uwolnieniem neuropeptydów na zakończeniach nerwowych. Uwalniane substancje uczestniczą w utrzymaniu właściwości bariery naskórkowej, aktywności immunologicznej skóry, jej unaczynienia, wpływają na wzrost włosów oraz funkcje gruczołów związanych ze skórą [47, 54]. Do substancji przekaźnikowych łączących funkcjonalnie układ nerwowy i endokrynną, zaliczane są neuropeptydy, neurotransmitery, cytokiny, glikokortykosteroidy, liberyny i hormony tropowe, uwalniane miejscowo w skórze, jak i te docierające drogą naczyń krwionośnych [4, 47].

Substancje aktywne biologicznie produkowane przez komórki skóry (np. hormony, cytokiny, witamina D3) mogą być uwalniane do przestrzeni pozakomórkowej, gdzie aktywują czuciowe zakończenia nerwowe oraz komórki uczestniczące w reakcjach immunologicznych zachodzących w skórze bądź są uwalniane bezpośrednio do krążenia [28]. Regulacja neuroendokrynną w skórze odbywa się zatem poprzez os podwzgórze-przysadka-gruczoł docelowy oraz na poziomie lokalnym.

Zarówno stałe komórki skóry, jak i napływowe, np. komórki immunokompetentne, wykazują ekspresję receptorów dla substancji neuroendokrynnych takich, jakie występują w centralnym układzie nerwowym. Z tego powodu uważa się skórę za narząd docelowy dla peptydów układu nerwowego. Peptydy te fizjologicznie uczestniczą w przekazywaniu bodźców, takich jak: dotyk, zmiany ciśnienia osmotycznego, temperatura [7, 28]. W stanach patologicznych ich działanie może prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych m.in. zapalenia skóry czy bielactwa nabytego [7, 28].

Dodatkowo, czynniki środowiskowe (temperatura, promieniowanie UV) oraz wewnątrzustrojowe (zmiany pH) mogą regulować aktywność układu neuroendokrynnego w skórze [28, 50].

HORMONY, NEUROHORMONY I NEUROMEDIATORY PRODUKOWANE PRZEZ SKÓRĘ

Skóra jest nie tylko narządem docelowym dla hormonów produkowanych przez centralny układ nerwowy, ale również miejscem ich powstawania. Hormony, których pierwotnym miejscem produkcji jest podwzgórze, przysadka mózgowa lub szyszynka, są również produkowane lokalnie w obrębie skóry. Wykazano bowiem, że skóra w warunkach fizjologicznych oraz w odpowiedzi na stres produkuje hormony białkowe identyczne, jak te działające w centralnym układzie regulacyjnym podwzgórze-przysadka-gruczoł docelowy [55, 57].

Skóra ma także zdolność do produkcji i uwalniania neurohormonów podobnych do tych, jakie powstają w podwzgórze. Syntetyzowany przez komórki skóry hormon

uwalniający kortykotropinę – CRH (*corticotropin-releasing hormone*) klasycznie syntetyzowany przez podwzgórze, jest silnym mediatorem ekwiwalentu osi podwzgórze-przysadka-nadnercze w skórze. Jest odpowiedzialny za produkcję urokortyny (URC) i pochodnych proopiomelanokortyny (POMC). Zlokalizowany został w komórkach naskórka, melanocytach, komórkach mieszków włosowych, pęczkach włókien nerwowych, limfocytach i ścianie naczyń krwionośnych skóry. Receptory CRH wykazano w keratynocytach naskórka i mieszków włosowego, melanocytach, komórkach tucznych, fibroblastach skóry właściwej, komórkach śródbłonna i komórkach mięśniowych gładkich ścian naczyń krwionośnych. Wykazano, że CRH działa prozapalnie stymulując komórki tuczne do degranulacji, co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych [39, 58, 60]. W warunkach doświadczalnego termicznego uszkodzenia tkanki CRH wykazywał jednak działanie przeciwzapalne. CRH jest centralnym czynnikiem regulującym, uwalniany w trakcie przewlekłego stresu wpływa w skórze na produkcję cytokin. W hodowanych keratynocytach, po ekspozycji na różne czynniki stymulujące, CRH pobudza produkcję interleukin IL-6 i IL-11 [2, 64], hamuje IL-1beta, nie wpływa natomiast na produkcję TNF- α [47, 52, 64].

Ekspresję URC, która wywiera swoje działanie poprzez wspólne receptory z CRH, stwierdzono natomiast w naskórku, w mieszkach włosowych, gruczołach potowych, melanocytach, limfocytach, komórkach mięśniowych gładkich i ścianie naczyń krwionośnych [46, 58]. Najwyższy poziom ekspresji tkankowej urokortyny obserwowano w fazie spoczynkowej mieszków włosowego, stopniowy spadek ekspresji aż do najniższej obserwowano w późnej fazie wzrostu [46]. Jak wykazano, URC współdziała z CRH hamując *in vitro* proliferację keratynocytów, ale stymulując ich różnicowanie, modulując ekspresję powierzchniowych cząsteczek adhezyjnych, a także indukując degranulację komórek tucznych w skórze [47, 52, 57].

Skóra ludzka, skóra gryzoni i hodowane komórki skóry człowieka i zwierząt (keratynocyty, melanocyty, komórki Langerhansa, fibroblasty, komórki śródbłonna, monocyty/makrofagi, limfocyty T) wykazują ekspresję proopiomelanokortyny, białka pierwotnie odkrytego w przysadce mózgowej. Proopiomelanokortyna jest białkiem prekursorowym ulegającym potranslacyjnym modyfikacjom, w wyniku których powstawać mogą: hormon adrenokortykotropowy (ACTH), β -lipotropina (β -LPH), α - β - γ -melanotropiny (α - β - γ -MSH), β -endorfiny i met-enkefaliny [3].

W prawidłowych i patologicznych melanocytach, keratynocytach, komórkach Langerhansa oraz jednojądrowych komórkach zapalnych ludzkiej skóry wykazano immunocytochemicznie obecność białek ACTH, α -MSH, β -endorfiny. Inny peptyd, β -MSH został zidentyfikowany w keratynocytach naskórka i mieszków włosowego, a także zmienionych nowotworowo keratynocytach, komórkach czerniaka i jednojądrowych komórkach zapalnych skóry. Gamma 3-MSH (γ 3-MSH) natomiast wykryto w keratynocytach, komórkach czerniaka, neutrofilach i zakończeniach nerwowych obecnych w skórze [40, 47, 57]. Komórki mieszków włosowego mogą generować całą kaskadę mediatorów osi podwzgórze-przysadka-gruczoł docelowy (β -endorfiny, MSH, ACTH, CRH), jak również wykazują ekspresję ich receptorów

(μ -opiodowych, MC-R, ACTH-R, CRH-R) oraz enzymów regulujących syntezę POMC i jej końcowych biologicznie aktywnych metabolitów [39, 55]. Znany jest stymulujący wpływ melanotropiny na produkcję melaniny oraz na melanogenezę, pod wpływem promieniowania UV. Zarówno α -MSH (1–13), jak i końcowy peptyd α -MSH (11–13) mają działanie neuroimmunologiczne [14, 53, 58].

Badania *in vitro* pozwoliły ustalić, że skóra ssaków może być źródłem jeszcze innych hormonów identycznych, jak te produkowane na terenie przysadki mózgowej. W hodowanych fibroblastach skóry właściwej człowieka [38], a także w skórze myszy *in vivo* [10] zidentyfikowano mRNA prolaktyny (PRL). Ponadto, PRL zidentyfikowano w komórkach gruczołów potowych i keratynocytach mieszków włosowych [16, 17]. W hodowanych fibroblastach skóry ludzkiej wykazano metodą RT-PCR także ekspresję genu hormonu wzrostu (GH) [32]. Uważa się, że gen ten podlega ekspresji tylko w fibroblastach skóry właściwej, nie wykazano bowiem ekspresji mRNA dla hormonu wzrostu w innych komórkach skóry [45].

Badania ostatnich lat donoszą, że skóra ssaków jest nie tylko narządem docelowym dla melatoniny (MT), ale także pozaszyszynkowym miejscem jej syntezy i metabolizmu [12, 13, 14, 48, 49]. W komórkach skóry obecne są bowiem wszystkie enzymy i kofaktory niezbędne do miejscowej syntezy melatoniny z tryptofanu, wraz z produktami pośrednimi – serotoniną i N-acetyloserotoniną [14, 24, 48, 51, 56]. W skórze ludzkiej immunoreaktywność melatoniny stwierdzono w komórkach mieszków włosowego, a badania *in vitro* wykazały zdolność tych komórek do syntezy melatoniny i jej uwalniania do medium hodowlanego [24]. Aktywność melatoniny wykazano ponadto w komórkach różnicujących się warstw naskórka ludzkiego [53]. Hormon ten wpływa modulująco na wzrost włosa i pigmentację mieszków włosowego [15], zwiększając m.in. liczbę melanocytów w warunkach hodowli [22, 53]. Melatonina jest zatem aktywną składową układu melatoninergicznego/serotoninergicznego obecnego w skórze. Jednocześnie określa się ją mianem neuroendokrynnego antyoksydanta skóry [2, 13]. Skóra ludzka i gryzoni wykazuje ekspresję dwóch typów receptorów błonowych dla melatoniny (MT1, MT2). Obecność MT1 dotychczas stwierdzono wyłącznie w komórkach skóry ludzkiej, MT2 w skórze ludzkiej i mysiej. W warunkach *in vitro* wykazano obecność MT1 w keratynocytach naskórka i mieszków włosowego, fibroblastach skóry właściwej, gruczołach potowych, śródbłonku naczyń krwionośnych. Słabą ekspresję MT2 odnotowano w pochewce wewnętrznej korzenia włosa, gruczołach potowych i śródbłonku naczyń krwionośnych [14, 15, 51].

Jak wspomniano powyżej, produktem pośrednim w syntezie melatoniny jest serotonina (5-hydroksytryptamina [5-HT]). Serotonina jest obecna w ludzkich keratynocytach, w komórkach Merkla, melanocytach i fibroblastach skóry właściwej [30]. Jest syntetyzowana z L-tryptofanu dzięki hydroksylazie tryptofanu, która w skórze obecna jest w keratynocytach, melanocytach, komórkach tucznych, fibroblastach i komórkach śródbłonka naczyń. Komórki Merkla, które pozostają w kontakcie z zakończeniami aksonów czuciowych [6], uwalniają serotoninę pod wpływem działających na nie bodźców mechanicznych. Działanie lokalne serotonina wywiera poprzez specyficzne receptory, których wyróżniono 7 typów (5-HT1–7),

a wśród nich aż 21 podtypów [30, 47, 50]. Podlegają one ekspresji w ludzkich keratynocytach, melanocytach i fibroblastach, regulując procesy proliferacji i apoptozy [30, 50]. Aktywacja poszczególnych typów receptorów 5-HT może wywoływać różne efekty biologiczne. U pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry wykazano wzrost stężenia serotoniny w surowicy krwi. Odnotowano także wzrost jej ekspresji w komórkach naskórka i przydatków skóry u osób z łuszczycą i przewlekłym wypryskiem, lecz nie stwierdzono u tych pacjentów zwiększonej ekspresji 5-HT w komórkach tłuszczowych skóry [30].

Skóra jest również źródłem peptydu podobnego do PTH – PTHrP (*Parathyroid Hormone-related Peptide*). Białko to wykazuje najsilniejszą immunoekspresję w większości tkanek embrionalnych i płodowych, regulując rozwój wielu narządów [11]. Obecnie uważa się, że jest ono produkowane w większości, jeżeli nie we wszystkich tkankach organizmu [59]. W skórze najwyższą jego ekspresję wykazują komórki warstwy ziarnistej naskórka oraz zewnętrznej pochewki mieszka włosowego, nieco słabszą natomiast keratynocyty warstwy podstawnej i melanocyty. Jak wykazano w badaniach doświadczalnych, PTHrP ma wpływ na cykl włosa, który przynajmniej w części regulowany jest przez działanie tego hormonu na proces angiogenezy [11].

TABELA 2. Wybrane hormony i neurotransmitery produkowane przez skórę
TABLE 2. Selected hormones and neurotransmitters produced by skin cells

Struktura/komórki Structures/cells	Produkowany hormon i/lub neurotransmitter Produced hormone and/or neurotransmitter
Komórki naskórka	Witamina D, PTHrP, androgeny, T3, L-DOPA, aminy katecholowe, serotonina, acetylocholina, kortykoliberyna (CRH), urokortyna, ACTH, α - β - γ -MSH, endorfiny, enkefaliny, TRH
Epidermal cells	Vitamin D, PTHrP, T3, L-DOPA, catecholamines, serotonin, acetylcholine, corticoliberin (CRH), urocortin, ACTH, α - β - γ -MSH, endorphins, enkephalins, TRH
Komórki skóry właściwej i przydatki	Witamina D, PTHrP, estrogeny, androgeny, L-DOPA, serotonina, CRH, urokortyna, α - β - γ -MSH, endorfiny, enkefaliny, GH, histamina, aminy katecholowe, acetylocholina
Dermal cells and skin appendages	Vitamin D, PTHrP, estrogens, androgens, L-DOPA, serotonin, CRH, urocortin, α - β - γ -MSH, endorphins, enkephalins, GH, histamine, catecholamines, acetylcholine

NEUROPEPTYDY, NEUROTRANSMITERY, NEUROTROFINY

Wśród neuropeptydów wyróżnia się opioidowe i nieopiodowe. Do opioidowych należą enkefaliny i endorfiny, a do nieopiodowych m.in. tachykininy, somatostatyna, przedsionkowy czynnik natriuretyczny. Formy aktywne neuropeptydów opioidowych powstają z nieaktywnych prepropeptydów: preproopiomelanokortyny, preproenkefaliny A, preprodynorfiny. Neuropeptydy opioidowe działają poprzez swoje receptory: μ , δ , κ , ζ .

Enkefaliny, jak met-enkefaliny (Met-E) i leu-enkefaliny (Leu-E) produkowane są przez komórki skóry ssaków. Met-enkefaliny występują w keratynocytach warstwy podstawnej, kolczystej i ziarnistej naskórka ludzkiego. W stanach zapalnych obecne są również w limfocytach T, makrofagach i leukocytach [47, 63]. Dodatkowo Met-E stwierdzano w komórkach Merkla i komórkach Langerhansa. Wydaje się, że ich prekursor – proenkefalina A może powstawać w komórkach skóry pochodzenia mezenchymatycznego lub obecnych w skórze komórkach układu immunologicznego [47]. Met-enkefalina, nazywana opioidowym czynnikiem wzrostu, wpływa na proliferację komórek, a także ich migrację, różnicowanie oraz przeżycie. Receptorem dla met-enkefaliny jest receptor opioidowy ζ [39, 63].

Nieopiodowe neuropeptydy są syntezowane i wydzielane w skórze zarówno fizjologicznie, jak i w stanach patologicznych, takich jak: pokrzywka, łuszczyca, zapalenie skóry na tle alergicznym [37]. W ludzkiej skórze stwierdza się obecność tachykinin: substancji P (SP), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), neuropeptydu Y, a także somatostatyny i przedsionkowego czynnika natriuretycznego. Substancje te obecne są w skórnym zakończeniu obwodowego układu nerwowego i uwalniane głównie przez niezmielinizowane, doprowadzające włókna C oraz nocycetywne i zmielinizowane włókna A δ [41]. Włókna zawierające substancję P i katecholaminy występują w skórze właściwej i penetrują także do naskórka, natomiast dodatkowo skóra właściwa zaopatrywana jest we włókna zawierające VIP. Źródłem neuropeptydów są także komórki skóry zarówno stałe, jak i napływowe. Substancja P jest uwalniana z zakończeń nerwowych po stymulacji neuronów czuciowych [39] oraz wydzielana jest przez różne typy komórek uczestniczących w zapaleniu i komórki immunokompetentne skóry, a także innych narządów i układów [35]. Uwalnianie substancji P z zakończeń neuronów czuciowych wywołuje szczególnie intensywny rumień skóry [39]. Jej obecność, a także peptydu związanego z genem kalcytoniny – CGRP (*Calcitonin gene related peptide*) stymuluje ekspresję czynnika wzrostu nerwów – NGF (*Nerve Growth Factor*) w keratynocytach [33]. Substancja P reguluje również hematopoezę oraz odpowiedź immunologiczną, poprzez pobudzenie różnych funkcji komórek, m.in. stymuluje chemotaksję, migrację, fagocytozę, syntezę immunoglobulin, proliferację limfocytów [1]. Nawet w niskich, nanomolowych stężeniach stymuluje ludzkie monocyty do uwalniania prozapalnych cytokin: IL-1, IL-6, TNF- α . Wzmaga aktywność fagocytarną, stymuluje chemotaksję i uwalnianie histaminy z komórek tucznych [1, 39]. Dodatkowo substancja P, kortykoliberyna i neurotensyna w czasie nagłego stresu stymulują komórki tuczne do uwolnienia ziarnistości [39, 43].

Do neurotransmiterów uwalnianych w skórze należą acetylocholina (ACh) i aminy katecholowe. Źródłem acetylocholino w skórze właściwej są cholinergiczne zakończenia nerwowe [30]. Dodatkowo wykazano, że jest ona syntetyzowana i uwalniana przez keratynocyty [19, 39]. Receptory muskarynowe i nikotynowe dla ACh stwierdzono w keratynocytach zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro* [19]. Aminy katecholowe syntetyzowane w komórkach naskórka to dopamina, noradrenalina i adrenalina. L-tyrozyna, prekursor amin katecholowych i melaniny, produkowana jest przez ludzkie keratynocyty i melanocyty. Aminy katecholowe są syntetyzowane

i degradowane w keratynocytach i melanocytach. W procesie degradacji uczestniczą monoaminoooksydaza i katechol-metyl-transferaza, enzymy obecne w obu wymienionych typach komórek [47]. Istotnym źródłem noradrenaliny są również obecne w skórze adrenergiczne włókna nerwowe.

Skóra jest źródłem peptydowych czynników wzrostu, należących do rodziny neurotrofin [29], które zwykle występują w ośrodkowym układzie nerwowym. Zalicza się do nich czynnik neurotropowy pochodzenia mózgowego – BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), czynnik wzrostu nerwów, neurotrofinę-3 – NT-3 (*neurotrophin-3*), neurotrofinę-4 – NT-4 (*neurotrophin-4*) [23, 26, 29]. Czynniki te hamują procesy prowadzące do śmierci komórek, mają wpływ na tworzenie nowych połączeń synaptycznych, modulują właściwości funkcjonalne synaps [62]. Głównym źródłem wydzielania BDNF w układzie nerwowym są neurony [36]. W przeciwieństwie do innych neurotrofin, wydzielanie to nie odbywa się w sposób konstytutywny, lecz zależy od stopnia pobudzenia receptora, warunkując ścisłą kontrolę uwalniania powyższego peptydu. Uważa się, że BDNF bierze udział w regulacji wielu funkcji neuronalnych [25]. W skórze ludzkiej BDNF, NGF, neurotrofiny produkowane są przez keratynocyty i melanocyty [27]. BDNF jest niezbędny do prawidłowego rozwoju ciałek Meissnera [18], a także konieczny do regulacji liczby neuronów szyjnych zwojów współczulnych, odpowiedzialnych za unerwienie współczulne skóry twarzy [5]. Czynnik wzrostu nerwów produkowany jest ponadto przez komórki Merkla, fibroblasty skóry właściwej i komórki tuczne. Stymuluje regenerację włókien nerwowych w skórze [33]. Może działać jako immunomodulator odpowiedzi zapalnej, poprzez regulację uwalniania histaminy z komórek tucznych oraz dojrzałych bazofilów. Miejscowo wytwarzany NGF jest czynnikiem chemotaktycznym dla komórek tucznych, które gromadzą się w stanach zapalnych typu alergicznego i niealergicznego [62].

PODSUMOWANIE

Skóra ssaków ma zatem swój własny system neuroendokryny, który pozostaje w ścisłej korelacji z neuroendokrynnymi osiami układowymi. Przypuszczalnie uczestniczy w koordynowaniu obwodowej odpowiedzi na stres oraz w utrzymaniu homeostazy nie tylko na terenie skóry, ale także całego organizmu. Wszystkie funkcje skóry koordynowane centralnie mogą być regulowane lokalnie, dzięki zdolności komórek skóry do produkcji i uwalniania neurohormonów i neurotransmiterów oraz ekspresji ich receptorów. Koordynacyjna funkcja skóry jest możliwa dzięki obecności tzw. jednostek endokrynych, które integrują wszelkie interakcje pomiędzy skórą a środowiskiem zewnętrznym. Szybka komunikacja pomiędzy jednostkami jest możliwa dzięki bogatemu unerwieniu czuciowemu, którego włókna są źródłem neuropeptydów i neurotransmiterów. Znajomość lokalnych procesów regulacyjnych może być przydatna w praktyce klinicznej w terapii różnych schorzeń skóry, nie tylko o podłożu zapalnym, ale także łagodnych zaburzeń hiperproliferacyjnych, waskulopatii, reakcji

autoimmunologicznych, zaburzeń pigmentacji, cyklu mieszka włosowego oraz złośliwych procesów rozrostowych. Zatem, wieloczynnikowa komunikacja pomiędzy skórą, układem endokrynnym, immunologicznym i centralnym układem nerwowym sugeruje istotną funkcję skóry w utrzymaniu homeostazy całego organizmu.

PIŚMIENNICTWO

- [1] ADAMUS M. Substance P as a regulatory peptide of hematopoiesis and blood cell functions. *Post Hig Med Dosw* (Online) 2009; **63**: 106–113.
- [2] ARCK PC, SLOMINSKIA, THEOHARIDES T, PETERS EM, PAUS R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol* 2006; **128**: 1697–1674.
- [3] BICKNELL AB. The tissue-specific processing of pro-opiomelanocortin. *J Neuroendocrinol* 2008; **20**: 692–699.
- [4] BOGACZEWICZ J, KURYŁEKA, WOŹNIACKAA, SYSA-JĘDRZEJOWSKAA, ZALEWSKA-JANOWSKA A. Psychoneuroimmunologia a skóra. *Derm Klin* 2008; **10**: 108–111.
- [5] BOTCHKAREV VA, BOTCHKAREVA NV, LOMMATZSCH M, PETERS EMJ, LEWIN GR, SUBRAMANIAM A, BRAUN A, RENZ H, PAUS R. BDNF overexpression induces differential increases among subsets of sympathetic innervation in murine back skin. *Eur J Neurosci* 1998; **10**: 3276–3283.
- [6] BOULAIS N, MISERY L. Merkel cells. *J Am Dermatol* 2007; **57**: 147–165.
- [7] BOULAIS N, MISERY L. The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol* 2008; **18**: 119–127.
- [8] BRAZZINI B, GHERSETICH I, HERCOGOVA J, LOTTI T. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. *Dermatol Ther* 2003; **16**: 123–131.
- [9] CHOMICZEWSKA D, TRZNADEL-BUDŹKO E, KACZOROWSKA A, ROTSZTEJN H. Znaczenie komórek Langerhansa w układzie immunologicznym skóry. *Pol Merkur Lek* 2009; **26**: 173–177.
- [10] CRAVEN AJ, ORMANDY CJ, ROBERTSON FG, WILKINS RJ, KELLY PA, NIXON AJ, PEARSON AJ. Prolactin signaling influences the timing mechanism of the hair follicle: analysis of hair growth cycles in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology* 2001; **142**: 2533–2539.
- [11] DIAMOND AG, GONTERMAN RM, ANDERSON AL, MENON K, OFFUTT CD, WEAVER CH, PHILBRICK WM, FOLEY J. Parathyroid hormone-related protein and the PTH receptor regulate angiogenesis of the skin. *J Invest Dermatol* 2006; **126**: 2127–2134.
- [12] FISCHER TW, SWEATMAN TW, SEMAK I, SAYRE RM, WORTSMAN J, SLOMINSKIA. Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free systems. *FASEB J* 2006; **20**: 1564–1566.
- [13] FISCHER TW, SLOMINSKI A, ZMIJEWSKI MA, REITER RJ, PAUS R. Melatonin as a major skin protagonist: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol* 2008; **17**: 713–730.
- [14] FISCHER TW, SLOMINSKI A, TOBIN DJ, PAUS R. Melatonin and the hair follicle. *J Pineal Res* 2008; **44**: 1–15.
- [15] FISCHER TW. Einfluss von Melatonin auf die Physiologie des Haares. *Hautarzt* 2009; **60**: 962–972.
- [16] FOITZIK K, KRAUSE K, CONRAD F, NAKAMURA M, FUNK W, PAUS R. Human scalp hair follicles are both a target and a source of prolactin, which serves as an autocrine and/or paracrine promoter of apoptosis-driven hair follicle regression. *Am J Pathol* 2006; **168**: 748–756.
- [17] FOITZIK K, LANGAN EA, PAUS R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. *J Invest Dermatol* 2009; **129**: 1071–1087.
- [18] GONZALES-MARTINEZ T, FARINAS I, DEL VALLE ME, FEOTO J, GERMANA G, COBO J, VEGA JA. BDNF, but not NT-4, is necessary for normal development of Meissner corpuscles. *Neurosci Lett* 2005; **377**: 12–15.
- [19] GRANDO SA. Cholinergic control of epidermal cohesion. *Exp Dermatol* 2006; **15**: 265–282.
- [20] HENDRIX S, PICKER B, LIEZMANN C, PETERS EM. Skin and hair follicle innervations in experimental models: a guide for the exact and reproducible evaluation of neuronal plasticity. *Exp Dermatol* 2008; **17**: 214–227.
- [21] HSIEH ST, LIN WM. Modulation of keratinocyte proliferation by skin innervation. *J Invest Dermatol* 1999; **113**: 579–586.
- [22] IYENGAR B. Melatonin and melanocyte functions. *Biol Signals Recep* 2000; **9**: 260–266.

- [23] KERSCHENSTEINER M, STADELMANN C, DECHANT G, et al. Neurotrophic cross talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann Neurol* 2003; **53**: 292–304.
- [24] KOBAYASHI H., KROMMINGAA, DUNLOP TW, TYCHSEN B, CONRAD F, SUZUKI N, MEMEZA-WA A, BETTERMANN A, AIBA S, CARLBERG C, PAUS R. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J* 2005; **19**: 1710–1712.
- [25] LEVINE ES, DREYFUS CF, BLACK, IB, PLUMMER MR. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 8074–8077.
- [26] LINDSAY RM, WIEGAND SJ, ALTAR CA, DISTEFANO PS. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci* 1994; **17**: 182–190.
- [27] MARCONI A, PANZA MC, BONNET-DUQUENNOY M, LAZOU K, KURFURST R, TRUZZI F, LOTTI R, DE SANTIS G, DUMAS M, BONTE F, PINCELLI C. Expression and function of neurotrophins and their receptors in human melanocytes. *Int J Cosmet Sci* 2006; **28**: 255–261.
- [28] MCGLONE F, REILLY D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; **34**: 148–159.
- [29] MOWLA SJ, FARHADI HF, PAREEK S, et al. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem* 2001; **276**: 12660–12666.
- [30] NORDLIND K, AZMITIA EC, SŁOMIŃSKI A. The skin as a mirror of the soul: exploring the possible roles of serotonin. *Exp Dermatol* 2008; **17**: 301–311.
- [31] O'SULLIVAN RL, LIPPER G, LERNER EA. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1431–1435.
- [32] PALMETSHOFER A, ZECHNER D, LUGER TA, BARTA A. Splicing variants of the human growth hormone mRNA: detection in pituitary, mononuclear cells and dermal fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol* 1995; **113**: 225–234.
- [33] PATERSON S., SCHMELZ M., MCGLONE F., TURNER G., RUKWIED R: Facilitated neurotrophin release in sensitized human skin. *Eur J Pain* 2009; **13**: 399–405.
- [34] PAUS R, THEOHARIDES TC, ARCK PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol* 2006; **27**: 32–39.
- [35] PENNEFATHER JN, LECCIA, CANDENAS ML, PATAK E, PINTO FM, MAGGI CA. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci* 2004; **74**: 1445–1463.
- [36] PEYROT M, RUBIN RR. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care* 1999; **22**: 448–452.
- [37] REICH A, SZEPIETOWSKI JC. Mediators of pruritus in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2007; **ID 64727**: 1–6.
- [38] RICHARDS RG, HARTMAN SM. Human dermal fibroblast cells express prolactin *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1996; **106**: 1250–1255.
- [39] ROOSTERMANN D, GOERGE T, SCHNEIDER SW, BUNNETT NW, STEINHOFF M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmuno-endocrine organ. *Physiol Rev* 2006; **86**: 1309–1379.
- [40] ROUSSEAU K, KAUSER S, PRITCHARD LE, WARHURST A, OLIVER RL, SŁOMIŃSKIA, WEI ET, THODY AJ, TOBIN DJ, WHITE A. Proopiomelanocortin (POMC), the ACTH/melanocortin precursor, is secreted by human epidermal keratinocytes and melanocytes and stimulates melanogenesis. *FASEB J* 2007; **21**: 1844–1856.
- [41] SANN H, PIERAU FK. Efferent functions of C-fiber nociceptors. *Z Rheumatol* 1998; **57** Suppl.2: 8–13.
- [42] SCHWARZ T. Skin immunity. *Br J Dermatol* 2003; **149**: 2–4.
- [43] SINGH LK, PANG XZ, ALEXACOS N, LATOURNEAU R, THEOHARIDES TC. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin and substance P: a link to neurologic skin disorders. *Brain Behav Immun* 1999; **13**: 225–239.
- [44] SŁOMIŃSKI A, PAUS R, SCHADERDORF D. Melanocytes are sensory and regulatory cells in the epidermis. *J Theor Biol* 1993; **164**: 103–120.
- [45] SŁOMIŃSKIA, MALARKEY WB, WORTSMAN J, ASA SL, CARLSON A. Human skin expresses growth hormone but not the prolactin gene. *J Lab Clin Med* 2000; **136**: 476–481.
- [46] SŁOMIŃSKI A, ROLOFF B, CURRY J, DAHIYA M, SZCZESNIEWSKI A, WORTSMAN J. The skin produces urocortin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 815–823.
- [47] SŁOMIŃSKI A., WORTSMAN J. Neuroendocrinology of the skin. *Endoc Rev* 2000; **21**: 457–487.
- [48] SŁOMIŃSKI A, PISARCHIK A, SEMAK I, SWEATMAN T, WORTSMAN J, SZCZESNIEWSKI A, SŁUGOCKI G, MCNULTY J, KAUSER S, TOBIN DJ, JING C, JOHANSSON O. Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J* 2002; **16**: 896–898.

- [49] SLOMINSKI A, PISARCHIK A, ZBYTEK B, TOBIN DJ, KAUSER S, WORTSMAN J. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* 2003; **196**: 144–153.
- [50] SLOMINSKI A. Neuroendocrine System of the skin. *Dermatology* 2005; **211**: 199–208.
- [51] SLOMINSKI A, WORTSMAN J, TOBIN DJ. The cutaneous serotonergic / melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J* 2005; **19**: 176–194.
- [52] SLOMINSKIA, ZBYTEK B, SZCZESNIEWSKIA, SEMAK I, KAMINSKI J, SWEATMAN T, WORTSMAN J. CRH stimulation of corticosteroids production in melanocytes is mediated by ACTH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; **288**: E701–706.
- [53] SLOMINSKIA, FISCHER TW, ZMIJEWSKI MA, WORTSMAN J, SEMAK I, ZBYTEK B, SLOMINSKI RM, TOBIN DJ. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine* 2005; **27**: 137–148.
- [54] SLOMINSKI A. A nervous breakdown in the skin: stress and epidermal barrier. *J Clin Invest* 2007; **117**: 3166–3169.
- [55] SLOMINSKIA, WORTSMAN J, TUCKEY RC, PAUS R. Differential expression of HPA axis homolog in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2007; **265–266**: 143–149.
- [56] SLOMINSKIA, TOBIN DJ, ZMIJEWSKI MA, WORTSMAN J, PAUS R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab* 2008; **19**: 17–24.
- [57] SLOMINSKIA, WORTSMAN J, PAUS R.I, ELIAS PM, TOBIN DJ, FEINGOLD KR. Skin as an endocrine organ: implication for its function. *Drug Discov Today Dis Mech* 2008; **5**: 137–144.
- [58] SLOMINSKI A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. *Exp Dermatol* 2009; **18**: 760–763.
- [59] STREWLER GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000; **342**: 177–185.
- [60] TAAKEDA K, TAKAHASHI NH, SHIBAHARA S. Neuroendocrine functions of melanocytes: beyond the skin-deep melanin marker. *Tohoku J Exp Med* 2007; **211**: 201–221.
- [61] TERESIAK E, CZARNECKA-OPERACZ M. Neurogenny stan zapalny skóry – aktualny stan wiedzy. *Pol Derm Alergol* 2005, **22**, 1: 38–45.
- [62] WOSZCZYCKA-KORCZYŃSKA I., LEWIN-KOWALIK J., GÓRKA D., OLAKOWSKA E. Neutrofiny w biologii i medycynie. *Pol Merkuriusz Lek* 2006, **20**: 602–605.
- [63] ZAGON IS, WU Y, MCLAUGHLIN P. The opioid growth factor, [Met5]-enkephalin, and the zeta opioid receptor are present in human and mouse skin and tonically act to inhibit DNA synthesis in the epidermis. *J Invest Dermatol* 1996; **106**: 490–497.
- [64] ZBYTEK B, MYSLIWSKIA, SLOMINSKIA, WORTSMAN J, WEI ET, MYSLIWSKA J. Corticotropin-releasing hormone affects cytokine production in human HaCaT keratinocytes. *Life Sci* 2002; **70**: 1013–1021.
- [65] ŻEROMSKI J, SAMARA H, MOZER-LISEWSKA I. Komórki dendrytyczne. Czy wszystko o nich wiemy. *Post Biol Kom* 2007; **34**: 541–556.

Redaktor prowadzący – J. Kubrakiewicz

Otrzymano: 10.02. 2010 r.

Przyjęto: 15.07. 2010 r.

Barbara Wiszniewska

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii PUM

Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin

e-mail: barbwisz@sci.pam.szczecin.pl