

Received: 2008.11.17
Accepted: 2009.01.26
Published: 2009.03.02

Wpływ substancji P na komórki krwi*

Substance P as a regulatory peptide of hematopoiesis and blood cell functions

Maria Adamus

Zakład Hematologii Eksperymentalnej, Instytut Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego

Streszczenie

Substancja P (SP) jest krótkim peptydem z grupy tachykinin, składającym się z 11 aminokwasów. Jest uznawana za jeden z czynników biorących udział w regulacji układu hematopoetycznego i odpowiedzi immunologicznej.

SP jest wydzielana przez włókna nerwowe unerwiające narządy limfatyczne, przez komórki podścieliska szpiku kostnego oraz same komórki hematopoetyczne. Większość obecnych w szpiku kostnym komórek, zarówno hematopoetycznych (monocyty/makrofagi, neutrofile, limfocyty T i B, mastocyty, komórki dendrytyczne), jak i stromalnych ma na swojej powierzchni receptory neurokininowe (receptory NK) związane z białkami G, odpowiedzialne za przekazywanie sygnału po przyłączeniu SP.

SP stymuluje hematopoezę działając zarówno bezpośrednio – na hematopoetyczne komórki progenitorowe, jak i pośrednio – przez pobudzanie komórek stromalnych do wytwarzania cytokin: IL-1, 3, 6, SCF, GM-CSF. Fragmenty SP, powstałe w wyniku pocięcia jej cząsteczki przez endopeptydazę, mogą także brać udział w regulacji hematopoezy. SP wzmacnia różne funkcje komórek krwi, takie jak chemotaksję, migrację, fagocytozę, syntezę immunoglobulin, proliferację limfocytów czy agregację płytek. Wykazano, że SP może być czynnikiem biorącym udział w patofizjologii niektórych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak dziecięca ostra białaczka limfoblastyczna, zwłóknienie szpiku kostnego czy powstawanie przerzutów nowotworowych do szpiku kostnego.

Słowa kluczowe:

Substancja P • hematopoeza • szpik kostny • receptory nerokinowe

Summary

SP is an undecapeptide that belongs to the family of related neurokinins termed tachykinins. SP is one of the mediators responsible for the neural-immune/hematopoietic cross-talk. It is released from the nerve fibers of the autonomic and enteric nervous systems in lymphoid organs and is also produced by the resident, stromal or hematopoietic cells. SP stimulates the production of hematopoietic cytokines (e.g. IL-1, IL-3, IL-6, SCF, GM-CSF) by bone marrow stromal cells. It enhances the proliferation of bone marrow progenitors, both directly by binding to progenitor's receptors and indirectly by interacting with marrow stromal cells. SP can also modulate immune and hematopoietic functions like phagocytosis, immunoglobulin production, lymphocyte proliferation and platelet aggregation. SP fragments derived from endopeptidase activity could also exert immune and hematopoietic regulation. The biological effects of SP are mediated through interactions with certain G protein-coupled receptors: the neurokinin (NK) receptors. Different studies have shown that NK receptors are localized on immuno-competent cells, including mo-

* Praca sfinansowana z grantu nr BW/IZ/38a/2008.

nocytes/macrophages, neutrophils, mast cells, dendritic cells and T or B lymphocytes, bone marrow stromal cells and hematopoietic progenitors.

The disturbance of the neural-hematopoietic-immune axis may be implicated in hematological malignancies. SP seems to be important in the neoplastic transformation of bone marrow, leading to the development of acute leukaemia in children; myelofibrosis and also metastases to bone marrow of solid tumors in early stages of these diseases.

Key words: Substance P • hematopoiesis • bone marrow • neurokinin receptors

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=880058>

Word count: 3235

Tables: –

Figures: 1

References: 87

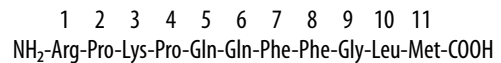
Adres autorki: dr Maria Adamus, Zakład Hematologii Eksperymentalnej, Instytut Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Ingardena 6, 30-060 Kraków; e-mail: adamus@zuk.iz.uj.edu.pl

Historia badań nad substancją P (SP) sięga początków XX stulecia [33]. Przeprowadzone wówczas eksperymenty na królikach wykazały, że ekstrakty pochodzące z różnych tkanek, po podaniu dożylnym, mają zdolność rozszerzenia naczyń i powodowania przejściowego spadku ciśnienia krwi. Obniżenie ciśnienia krwi występowało także u królików, którym wcześniej podano atropinę i uspio-no je eterem. Była to intrygująca obserwacja, gdyż znane wtedy związki rozszerzające naczynia, takie jak histamina czy acetylocholina w opisanych warunkach eksperymentalnych nie mogły wywołać obserwowanego efektu. W wyniku wielu prób mających na celu rozróżnienie i przetestowanie podejrzewanych o takie działanie związków, w 1931 r. von Euler i Gaddum doszli do wniosku, że w ekstraktach z mózgu i jelita koni jest obecna nieznaną dotąd „niezidentyfikowana substancja obniżająca ciśnienie” [82]. W 1934 r. Gaddum i Schild opisując wyniki swoich dalszych badań, zastosowali w publikacji roboczy termin „substancja P” na oznaczenie koncentratu badanego czynnika w postaci stabilnego suchego proszku [32]. Od tej pory ta pierwotna, niezobowiązująca nazwa przyjęła się powszechnie. Przetrwiała, nie ulegając dezaktualizacji, blisko 75 lat, w czasie których wiedza na temat kryjącego się pod nią związku, ogromnie się rozrosła.

1. BUDOWA CZĄSTECZKI SUBSTANCJI P

Jedną z podstawowych przeszkód w lepszym scharakteryzowaniu SP były trudności z jej oczyszczeniem i wyizolowaniem spośród innych, farmakologicznie czynnych substancji. Dopiero w 1971 r. Chang [9] określił sekwencję aminokwasową SP (ryc. 1). Okazało się wtedy, że jest ona krótkim peptydem należącym do wcześniej wyodrębnionej grupy tachykinin.

Grupa tachykinin obejmuje kilkanaście niewielkich peptydów mających podobną sekwencję pięciu aminokwasów przy C-końcu cząsteczki (Phe-X-Gly-Leu-Met-COOH), gdzie X oznacza jeden z czterech możliwych aminokwasów. Nazwa „tachykininy” wynika z farmakologicznego podobieństwa tych peptydów do bradykininy, która wywo-



Ryc. 1. Sekwencja aminokwasów w cząsteczce substancji P

luje powolny (brady-) skurcz mięśni gładkich jelita krętego u świnek morskich. Tachykininy powodują natychmiastowy, szybki (tachy-) skurcz tej samej tkanki.

Stwierdzono istnienie trzech genów kodujących peptydy z rodziny tachykinin. Są to *TAC1*, *TAC3* oraz *TAC4* oznaczane wcześniej jako *PPT-A*, *PPT-B* i *PPT-C*. *TAC-1* zawiera siedem eksonów, z których ekson trzeci koduje SP. Przez odpowiednie wycinanie i modyfikację, na podstawie genu *TAC1*, formowane są cztery rodzaje transkryptów: alfa, beta, gamma i delta. Sekwencja kodująca SP jest obecna w każdym z nich, co świadczy o fizjologicznym znaczeniu tego peptydu. Mechanizm indukcji genu *TAC1* nie jest do końca poznany.

2. ŹRÓDŁA SP ODDZIAŁUJĄCEJ NA KOMÓRKI KRWI

2.1. SP wytwarzana przez neurony obwodowego układu nerwowego

Substancja P nazywana jest tradycyjnie neuropeptydem, gdyż pierwszymi komórkami, w których ją wykryto były komórki nerwowe. W 1953 r. Lembeck wysunął hipotezę, że SP jest neuroprzekaznikiem [34]. Dzięki zastosowaniu selektywnych metod immunohistochemicznych wykazano później, że SP występuje w wielu częściach ośrodkowego układu nerwowego, m.in.: śródmózgowiu, podwzgórzu, ciele migdałowatym i prążkowi. W obwodowym układzie nerwowym SP jest obecna głównie w tzw. pierwszych neuronach czuciowych (primary afferent fibres). Są to dwubiegunowe komórki nerwowe, których ciała komórkowe leżą w zwojach korzonków grzbietowych rdzenia kręgowego. Neurony te są odpowiedzialne za odbiór podstawowych bodźców czuciowych, takich jak bodźce me-

chaniczne, termiczne lub chemiczne mogące spowodować uszkodzenie tkanki. Stymulacja tych aferentnych włókien czuciowych przez odpowiedni bodziec wywołuje dwójaki skutek: po pierwsze przewodzą one informację dotyczącą działania i siły bodźca w kierunku ośrodkowego układu nerwowego, a po drugie z ich obwodowych zakończeń uwalniane są mediatory (m.in. SP) wywołujące wiele lokalnych reakcji [21].

Charakterystyczną cechą włókien czuciowych zawierających SP jest ich wrażliwość na kapsaicynę. Kapsaicyna jest chemiczną pochodną amidu waniliny (N-wanilylo-8-metylo-6-nonenamid), której nazwa pochodzi od zawierających ją owoców czerwonej papryki z rodzaju *Capsicum*. Podskórne podanie kapsaicyny 2-dniowym noworodkom szczurzym powoduje obumarcie neuronów zawierających SP i trwałe ich zniszczenie w całym organizmie [21].

Neurony czuciowe zawierające SP unerwiają wszystkie tkanki. Tworzą sieci żyłakowatych włókienek wokół drobnych naczyń krwionośnych. Wolne zakończenia tych włókien występują w mięśniach gładkich jelit, w nabłonkach układu oddechowego, moczowo-płciowego oraz w skórze. Włókna zawierające SP są obecne także w zwojach autonomicznych, gdzie ich odgałęzienia tworzą synapsy na dendrytach komórek zwojowych. Liczne cienkie, bezmielino-we, wrażliwe na kapsaicynę, aferentne włókna czuciowe zawierające SP zidentyfikowano w szpiku kostnym [15]. Stwierdzono tam dwa typy tych włókien:

- 1) długie i proste, znajdujące się przeważnie w pobliżu naczyń krwionośnych szpiku;
- 2) krótkie, o krętym przebiegu, rozgałęziające się na sieci mniejszych, „żyłakowatych” włókienek, kończących się zazwyczaj między komórkami szpikowymi.

Obecność włókien zawierających SP w szpiku kostnym sugeruje, że może ona brać udział w regulacji procesu hematopoezy. Hipotezę tę potwierdza to, że w kościach długich szpik kostny epifyzy i rzepekki, który w porównaniu ze szpikiem diafazy, wykazuje bogatsze unerwienie włóknami zawierającymi SP, zachowuje też dłużej swoją aktywność krwiotwórczą [22].

2.2. SP wytwarzana przez komórki spoza układu nerwowego

Gen *TAC1* może ulegać ekspresji nie tylko w neuronach. Stwierdzono, że SP jest wydzielana przez komórki endotelium [84], komórki układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, dróg moczowo-płciowych, skóry, mięśni, ślinianek oraz tarczycy [60]. Wykazano ponadto, że synteza i wydzielanie SP zachodzi w komórkach podścieliska szpiku kostnego [10]. Jest to populacja komórek, której zadaniem polega na tworzeniu odpowiednich warunków wspierających różnicowanie i dojrzewanie komórek krwi. Czynniki regulujące funkcje komórek podścieliska wpływają tym samym pośrednio na hematopoezę.

Oprócz wszystkich wymienionych komórek mogących stanowić źródła SP oddziałującej na komórki krwi, również same krwinki wydzielają SP. Badania wskazują, że do ekspresji SP dochodzi na różnych etapach rozwoju komórek hematopoetycznych, często w wyniku stymulacji komórek przez jakiś czynnik indukujący [48]. Li i wsp. [38] udowod-

nili, że w komórkach macierzystych wyizolowanych z krwi pepowinowej, a także w linii ludzkich komórek premieloidalnych TF-1 obecny jest mRNA SP. Spośród czterech możliwych transkryptów genu *TAC1* w badanych komórkach wykryli transkrypty β , γ i δ . Wykazali też, że kapsaicyna wywołuje wydzielanie SP z komórek linii TF-1.

Aliakbari i wsp. [1] za pomocą technik chromatograficznych wykazali obecność SP w ludzkich eozynofilah, oceniając jej stężenie na 21 fmoli/10⁷ komórek. Także Weinstock i wsp. [85] stwierdzili, że eozynofile mogą wytwarzać SP. U myszy zarażonych przywrami rozwijają się w wątrobie ziarniniaki zawierające SP. Stosując metodę hybrydyzacji *in situ* wykazano obecność transkryptów genu *TAC1* w eozynofilah obecnych w ziarniniakach. Histamina lub jonofor jonów Ca A23187 mogą wzmacniać wydzielanie SP przez eozynofile [86].

Stosując technikę RT-PCR wykryto transkrypty genu *TAC1* i ich produkt w postaci SP w izolowanych monocytach i makrofagach [20,27] oraz limfocytach [26,61]. Stwierdzono też wydzielanie SP z monocytów i makrofagów pod wpływem kapsaicyny [20] i morfiny [39]. Kapsaicyna wywoływała ponadto uwalnianie SP z limfocytów krwi obwodowej stymulowanych fitohemaglutyniną (PHA) [26]. LPS (lipopolisacharyd – endotoksyna bakteryjna) podnosił poziom ekspresji genu *TAC1* w szczurzych makrofagach; wydzielanie SP zostało potwierdzone z użyciem przeciwciał anti-SP [5]. Także w jednojądrzastych leukocytach mających zdolność przylegania do dna naczynia, izolowanych z węzłów chłonnych myszy infekowanych *Salmonellą*, stwierdzono wzrost ekspresji genu *TAC1* [54].

3. RECEPTORY DLA SP

Dotąd opisano trzy typy tzw. receptorów neurokininowych (receptorów NK) dla tachykinin: NK-1, NK-2 oraz NK-3. Receptory te należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G, których cząsteczka 7-krotnie przebija błonę komórkową. Poszczególne typy receptorów NK (NK-1, NK-2, NK-3) zachowują podobną strukturę przestrzenną mimo pewnych różnic w długości i składzie aminokwasowym cząsteczki. Powinowactwo tachykinin do określonego receptora jest ściśle związane z budową C-końca danej cząsteczki tachykininy, a ściślej z tym, który z czterech możliwych aminokwasów znajduje się na drugiej pozycji w C-końcowym pentamerze. SP, zawierająca w tym miejscu fenyloalaninę, może łączyć się z każdym z trzech typów receptorów neurokininowych, jednak największe powinowactwo wykazuje do receptora NK-1 [42]. Oprócz SP, wysokie powinowactwo do receptora NK-1 wykazują tachykininy zawierające fenyloalaninę lub tyrozyne w drugiej pozycji końcowego pentameru. Są to: hemokinina1, endokininy A i B oraz C14TKL-1 (chromosome 14 tachykinin-like peptide 1).

3.1. Receptory dla SP na komórkach hematopoetycznych

Wykazano, że komórki różnych linii hematopoetycznych, począwszy od najslabiej zróżnicowanych progenitorów poprzez poszczególne etapy rozwoju aż po postacie dojrzale, mają receptory NK [66]. Obecność receptora NK-1 wykazano na komórkach macierzystych izolowanych z krwi

pępowinowej oraz na komórkach linii ludzkich komórek premieloidalnych TF-1 [38]. Rameshwar i wsp. [67] stwierdzili, że obecne w szpiku kostnym, komórki macierzyste CD34+ mają receptory SP, przy czym największą gęstością tych receptorów, wynoszącą przeciętnie 24 000 receptorów SP na komórkę, charakteryzuje się populacja komórek mających dodatkowo antygeny CD38+.

Ekspresję receptorów dla SP wykazano w mysich limfocytach T [61]. Santoni i wsp. [77] wykazali obecność SP oraz receptorów NK-1 w komórkach grasicy szczurów. Stwierdzili, że populacje komórek CD4+ i CD8+, a także populacja komórek zawierających obydwa te antygeny mają receptory NK-1. Receptory NK-1 wykryto również w populacji tymocytów CD5+. U ludzi, receptory SP występują na powierzchni prawie 40% krążących limfocytów [28]. Limfoblasty, w porównaniu z dojrzałymi limfocytami, mają 3–4-krotnie większą liczbę receptorów SP [80].

Bost i wsp. [5] wykazali obecność receptora NK-1 w szczurzych makrofagach. mRNA dla receptora NK-1 zostało także wykryte w ludzkich makrofagach [20,28] i monocytach [39]. Zastosowanie przeciwciał anti-NK umożliwiło wykazanie obecności białka receptora na komórkach prezentujących antygen, takich jak makrofagi [44] i komórki dendrytyczne [43]. Receptory NK-1 wykryto też na komórkach linii monocytarno-makrofagowej U-937. Inkubacja tych komórek z SP zwiększała ekspresję mRNA receptora NK-1 [14]. Oprócz komórek linii hematopoetycznych receptory dla SP mają komórki stromalne [74]. W komórkach stromalnych ekspresja receptora NK-1 jest skutkiem stymulacji komórek, jego pojawienie się jest indukowane np. przez cytokiny [2, 65]. Natomiast receptor NK-2 na komórkach stromalnych podlega ekspresji konstytutywnej. Między tymi typami receptorów zachodzi relacja wzajemnego uzupełniania się (yin-yang): indukcja ekspresji receptora NK-1 na powierzchni komórki powoduje zmniejszenie liczby cząsteczek receptora NK-2. Z kolei zablokowanie receptora NK-2 przez antagonistę w obecności SP wywołuje zwiększenie ekspresji receptora NK-1 [2]. Po połączeniu SP z receptorem kompleks SP-receptor jest internalizowany. W endosomie następuje jego dysocjacja: SP ulega rozkładowi, zaś cząsteczka receptora wraca na powierzchnię komórki. W czasie przedłużonej ekspozycji na ligand lub w przypadku wysokich stężeń ligandu, receptor NK-1 na komórkach stromalnych szpiku kostnego może ulegać odwracalnej desensytyzacji [11]. Obecność receptorów NK na komórkach stromalnych szpiku wskazuje na możliwość pośredniego wpływu SP na hematopoezę poprzez regulację funkcji tych komórek. Przyjęło się uważać, że SP działając poprzez receptory NK-1 stymuluje hematopoezę, natomiast aktywacja receptora NK-2 prowadzi do zahamowania hematopoezy. Ostatnie badania wskazują, że funkcja receptora NK-1 nie jest tak jednoznaczna, a mechanizm jego działania jest bardziej złożony i zależy od mikrośrodowiska oraz konkretnego liganda. W pewnych przypadkach pobudzenie receptora NK-1 może hamować hematopoezę [23].

Należy jeszcze wspomnieć o istnieniu tzw. „kadłubowej” postaci receptora NK-1 (NK-1-Tr, NK-1-truncated form). W porównaniu z receptorem NK-1 o pełnej długości, postaci NK-1-Tr brakuje 100-aminokwasowego odcinka od strony C-końca cząsteczki, znajdującego się w cytoplazmie. Uważa się, że tego rodzaju receptor powstaje przez

odmienne przecięcie prekursorowego mRNA receptora NK-1. Postać NK-1-Tr jest bardziej trwała, wolniej ulega desensytyzacji i internalizacji niż receptor NK-1 o pełnej długości. Dane eksperymentalne wskazują, że mniejsza skłonność do internalizacji może być związana z utratą głównych miejsc fosforylacji w brakującej części C-końca cząsteczki. Wykazano, że w ludzkich komórkach linii monocytarno-makrofagowej THP-1 mogą występować obie postaci receptora NK-1, z tym że postać skrócona występuje na powierzchni komórek słabo zróżnicowanych i w miarę ich różnicowania jest zastępowana postacią o pełnej długości. W odpowiedzi na SP, komórki zróżnicowane reagowały wzrostem stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie, czego nie obserwowano w komórkach niezróżnicowanych [29].

4. WPŁYW SP NA ROZWÓJ I FUNKCJE KOMÓREK KRWI

4.1. SP a hematopoeza

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej danych pozwalających zaliczyć SP oraz inne tachykininy (zwłaszcza neurokininę A, NK-A) do czynników wpływających na hematopoezę. SP i NK-A są uwalniane w szpiku kostnym z obecnych tam włókien nerwowych i komórek szpikowych [45]. Obydwa te peptydy oddziałują na hematopoezę na różnych jej poziomach. Ogólnie uznaje się, że SP wpływa stymulująco na progenitory hematopoetyczne, a NK-A hamująco [66,68,73]. Wykazano, że SP pobudza proliferację i różnicowanie progenitorów linii erytrocytarnej i granulocytowo-monocytarnej [66,73]. Działa jako czynnik wspomagający ostateczne różnicowanie limfocytów B [17,40] oraz odgrywa rolę w rozwoju limfocytów T po ich migracji ze szpiku do grasicy [77, 87]. Stymuluje proliferację fibroblastów i komórek endotelialnych [65].

Wykazano, że u szczurów, trwałe zniszczenie włókien nerwowych zawierających SP za pomocą kapsaicyny, powoduje znaczny wzrost (o 54%) liczby neutrofilii we krwi obwodowej. U odnerwionych zwierząt stwierdzono ponadto podwyższenie ilości mRNA receptora NK-1 i mRNA genu *TAC1* w homogenatach szpiku [12]. SP wspiera również hematopoezę *in vitro*, w krótkotrwałych hodowlach komórek szpiku w podłożu zawierającym metylcelulozę [66]. Autorzy tych badań wykazali, że SP w stężeniach 10^{-11} – 10^{-8} mol/L jest w stanie zastąpić działanie IL-3, G-CSF, i GM-CSF, których obecność jest niezbędna do wzrostu kolonii hematopoetycznych. SP wzmacnia też działanie erytropoetyny, lecz nie może jej zastąpić.

Stwierdzono ponadto, że SP może wpływać na komórki hematopoetyczne pośrednio, poprzez oddziaływanie na komórki stromalne [73,75] i pobudzanie ich do wytwarzania cytokin. SP stymuluje wytwarzanie: IL-1 [30], IL-2 [70], IL-3, IL-6, TNF-alfa [41], interferonu gamma [83], GM-CSF i SCF [70]. Cytokiny te mogą aktywować komórki hematopoetyczne stymulując ich proliferację, różnicowanie czy wydzielenie innych czynników wspomagających hematopoezę [17,60]. Należy podkreślić, że zarówno SP, jak i cytokiny regulują nawzajem swoje wytwarzanie w komórkach, a także ekspresję odpowiednich receptorów na ich powierzchni. W ten sposób SP wpisuje się w sieć skomplikowanych powiązań między komórkami hematopoetycznymi i stromalnymi.

Wykazano, że SP bierze udział w odpowiedzi organizmu na krwotok, kiedy wobec gwałtownej utraty krwi niezbędne jest szybkie jej uzupełnienie. Niedotlenienie komórek stromalnych szpiku kostnego, które jest jednym ze skutków krwotoku, prowadzi do wzrostu ekspresji genu TAC-1 [62,63], a wytworzona SP stymuluje z kolei hematopoezę. Podobnie, w hodowlach *in vitro* jednojądrzastych komórek szpiku kostnego okresowe niedotlenienie hodowli wywołuje wzrost liczby kolonii CFU-GM oraz BFU-E. Quinlan i wsp. [63] wykazali, że towarzyszy mu ekspresja genu TAC-1 w komórkach stromalnych. Zastosowanie antagonistów receptorów NK-1 i NK-2 niweluje stymulujący wpływ niedotlenienia.

SP jest inaktywowana przez enzym neutralną endopeptydazę. Enzym ten występuje na powierzchni neutrofilii, limfocytów, komórek endotelialnych oraz fibroblastów. Endopeptydaza przecinając cząsteczkę SP może doprowadzić do powstania mniejszych peptydów, aktywnych biologicznie. Przykładem jest krótki peptyd zawierający 4 aminokwasy z N-końca cząsteczki SP, zwany SP(1-4). Fragment ten działając przez receptor NK-1 może wpływać, w przeciwieństwie do całej cząsteczki SP, hamując na hematopoezę [13,17,23]. Degradacji SP przez endopeptydazę może zapobiec połączenie SP z fibronektyną [69]. Fibronektyna jest jednym z białek substancji zewnątrzkomórkowej szpiku kostnego, występuje również w postaci rozpuszczonej w osoczu krwi [25]. W czasie prawidłowej hematopoezy interakcje SP z fibronektyną mają na celu zwiększenie dostępności SP dla znajdujących się w pobliżu komórek macierzystych [17].

4.2. SP a apoptoza komórek układu hematopoetycznego

Wpływ SP na apoptozę w układzie hematopoetycznym nie został jak dotychczas wystarczająco zbadany. Na podstawie dostępnych danych można wysunąć hipotezę, że SP powoduje zahamowanie apoptozy oraz znosi lub zmniejsza skutki działania związków indukujących apoptozę.

Böckmann i wsp. [6] wykazali, że SP w stężeniach 10–100 μM hamuje spontaniczną apoptozę neutrofilii. Zaobserwowali oni zahamowanie aktywacji kaspazy 3 przez SP i jednocześnie zahamowanie rozkładu białka FAK (focal adhesion kinase). Kang i wsp. [24] badali wpływ SP na makrofagi otrzewnowe stymulowane LPS-em. Stwierdzili, że SP zwiększa w niewielkim stopniu ekspresję białka p53 oraz w większym stopniu białka Bcl-2. Zwiększenie ekspresji Bcl-2 może zapobiegać przekazywaniu sygnału do apoptozy przez białko Bax (stosunek ilościowy Bcl2/Bax w badanych makrofagach traktowanych LPS-em i SP wynosił 179%). W badaniach tych zaobserwowano ponadto, że SP zwiększa liczbę cząsteczek iNOS (indukowanej syntazy NO) w komórkach oraz wytwarzanie NO. Autorzy spekulują, że wzrost wytwarzania NO może wpływać na zahamowanie powstawania aktywnej kaspazy 8, tak jak to się dzieje w komórkach wątroby [37].

W warunkach niedotlenienia, SP działa jako czynnik antyapoptotyczny. W badaniach Qian i wsp. [62] hodowane *in vitro* komórki stromalne szpiku, poddano 30-minutowej inkubacji w obniżonym ciśnieniu parcjalnym tlenu ($pO_2=35$ mmHg). Stwierdzono, że w pierwszych 12 godzinach po okresie niedotlenienia, w komórkach stromalnych wzrasta

ekspresja czynnika HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α), a w kolejnych godzinach dochodzi do ekspresji genu TAC-1 oraz wzrostu poziomu endogennej SP (około 16 godzin po okresie niedotlenienia). Wytworzona SP hamuje zwrótnie ekspresję czynnika HIF-1 α . Wskutek niedotlenienia w komórkach stromalnych szpiku dochodzi również do aktywacji kaspazy 3 oraz procesów prowadzących do apoptozy. Zarówno dodanie do pożywki egzogennej SP, jak i indukcja ekspresji endogennej SP w komórkach stromalnych zapobiega aktywowaniu kaspazy 3 [62].

4.3. SP a funkcje komórek krwi

SP działając lokalnie, w auto- lub parakrynnym sposób może modulować odpowiedź immunologiczną. W niskich, nanomolowych stężeniach, SP wzmacnia różne procesy składające się na reakcję zapalną. W makrofagach powoduje wzrost wytwarzania reaktywnych form tlenu powstających w ramach tzw. wybuchu tlenowego [19]. Ludzkie monocyty stymulowane SP uwalniają prozapalne cytokiny: IL-1, IL-6 i TNF- α . Inkubacja mysich makrofagów otrzewnowych z SP znacznie wzmacnia wydzielanie przez nie cytokin w odpowiedzi na LPS [3]. Jednocześnie z działaniem prozapalnym, SP zmniejsza, stymulowane przez LPS i IFN-gamma, wytwarzanie immunosupresyjnej cytokiny TGF-beta-1 [4]. SP wzmacnia aktywność fagocytarną, stymuluje chemotaksję i uwalnianie histaminy. Wspiera migrację neutrofilii, eozynofili oraz indukuje degranulację mastocytów [78,81]. SP może ponadto wzmacniać ekspresję molekuł adhezyjnych np. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), która bierze udział w implantacji przeszczepionych komórek hematopoetycznych [8].

SP może działać jako czynnik wywołujący proliferację i różnicowanie mysich i ludzkich limfocytów [79]. Wzmacnia także wytwarzanie immunoglobulin oraz może mieć wpływ na ich izotyp [7]. SP zwiększa wydzielanie IgA przez limfocyty stymulowane konkanawaliną A. Wykazano, że SP w niskich stężeniach wzmacnia wydzielanie IgM oraz IgA przez linie komórek B stymulowane przez LPS [56,58]. W limfocytach B, izolowanych ze śledziony lub kępek Peyera, podobne stężenia SP wzmacniały 5–10-krotnie wydzielanie IgG3 i IgM w odpowiedzi na LPS [57]. SP zwiększała też wydzielanie IgA i IgG w limfocytach stymulowanych IL-6 [55]. Wykazano, że SP hamuje adhezję limfocytów T do fibronektyny [36] oraz indukuje wydzielanie cytokin przez aktywowane antygenem limfocyty Th1 i Th2 [35].

SP stymuluje agregację płytek krwi poprzez mobilizację jonów wapnia i degranulację. Może ponadto działać synergistycznie z innymi czynnikami aktywującymi płytki, takimi jak kolagen i trombina. Płytki krwi mają na swojej powierzchni receptory NK-1 i NK-3; do agregacji dochodzi na skutek interakcji SP z receptorem NK-1. Wykazano ponadto, że płytki wytwarzają SP, a pod wpływem stymulacji mogą ją wydzielać, co wskazuje, że SP reguluje funkcje płytek krwi zarówno w para- jak i autokrynnym sposób [16].

4.4. SP a nieprawidłowa hematopoeza

Ponieważ SP bierze udział w regulacji prawidłowej hematopoezy, zaczęto śledzić jej rolę także w różnych chorobach układu krwiotwórczego. Czerwieńca prawdziwa (policy-

themia vera – PV) – jeden z przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych, charakteryzuje się formowaniem endogennych kolonii erytroidalnych bez udziału erytropoetyny, co powoduje nadmierne wytwarzanie erytrocytów, mimo niskiego poziomu tego hormonu. Stwierdzono, że SP oraz jej fragment SP(1-4) hamują różnicowanie progenitorów erytroidalnych PV *in vitro* działając poprzez receptory NK. Zarówno SP jak i SP(1-4) powodują zwiększoną śmiertelność wśród tych nieprawidłowych komórek, prawdopodobnie indukując szlaki śmierci komórkowej [31].

SP odgrywa także prawdopodobnie rolę w patogenezie włóknienia szpiku, zarówno idiopatycznego jak i wtórnego, rozwijającego się w przebiegu czerwonicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, szpiczaka, chłoniaków, lub rzadko chorób niehematologicznych [47]. W szpiku chorych stwierdzono zwiększenie stężenia białek substancji zewnątrzkomórkowej, nasilenie angiogenezy oraz znaczne zwiększenie liczby fibroblastów. Opisano istotną korelację między wysokim stężeniem SP i fibronektyny w szpiku i krwi a rozwojem zwłóknienia szpiku [40,49,71]. Fibronektyna chroniąc SP przed degradacją prowadzi do jej akumulacji, a SP może stymulować angiogenezę oraz proliferację fibroblastów czy komórek stromalnych [40,59,72]. Badania przeprowadzone przez Harrison i wsp. [18] wskazują, że SP razem z TGF-beta może także odgrywać znaczącą rolę we wtórnym zwłóknieniu szpiku rozwijającym się w przebiegu systemowego toczenia rumieniowatego, choroby o podłożu autoimmunologicznym.

SP może mieć związek z transformacją nowotworową prowadzącą do rozwoju dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej (acute lymphoblastic leukemia, ALL). Stwierdzono, że u części pacjentów blasty białaczkowe nie tylko wydzielają SP, ale mają receptory NK-1 [51,64]. Mogą więc podlegać autokrynej i parakrynej regulacji przez SP. Wykazano też, że obecność blastów wydzielających SP koreluje z tendencją do nawrotów choroby, co sugeruje że SP może być czynnikiem ryzyka w ALL [49].

Gen *TAC1* odgrywa rolę w powstawaniu przerzutów nowotworowych guzów litych do szpiku kostnego, zwłaszcza raka piersi, prostaty oraz zwojaka zarodkowego (neuroblastoma) [46,47,50,52,53,76].

PODSUMOWANIE

Substancja P jest jednym z czynników modulujących aktywność układu hematopoetycznego. Ma wpływ na różnicowanie komórek krwi oraz regulację procesów prowadzących do komórkowej śmierci. Odgrywa niebagatelną rolę w stymulacji różnych funkcji komórek krwi, bierze udział w procesach związanych z odpowiedzią immunologiczną. Współdziała z cytokinami i innymi czynnikami w utrzymaniu hematopoetycznej i immunologicznej homeostazy. Będąc jednocześnie neuroprzekaznikiem stanowi jedno z ogniw łączących i umożliwiających współpracę systemu nerwowego i immunologicznego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aliakbari J., Sreedharan S.P., Turck C.W., Goetzl E.J.: Selective localization of vasoactive intestinal peptide and Substance P in human eosinophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987; 148: 1440–1445
- [2] Bandari P.S., Qian J., Oh H.S., Potian J.A., Yehia G., Harrison J.S., Rameshwar P.: Crosstalk between neurokinin receptors is relevant to hematopoietic regulation: cloning and characterization of neurokinin-2 promoter. *J. Neuroimmunol.*, 2003; 138: 65–75
- [3] Berman A.S., Chancellor-Freeland C., Zhu G., Black P.H.: Substance P primes murine peritoneal macrophages for an augmented proinflammatory cytokine response to lipopolysaccharide. *Neuroimmunomodulation*, 1996; 3: 141–149
- [4] Blum A.M., Elliott D.E., Metwali A., Li J., Qadir K., Weinstock J.V.: Substance P regulates somatostatin expression in inflammation. *J. Immunol.*, 1998; 161: 6316–6322
- [5] Bost K.L., Breeding S.A., Pascual D.W.: Modulation of the mRNAs encoding substance P and its receptor in rat macrophages by LPS. *Reg. Immunol.*, 1992; 4: 105–112
- [6] Böckmann S., Seep J., Jonas L.: Delay of neutrophil apoptosis by the neuropeptide substance P: involvement of caspase cascade. *Peptides*, 2001; 22: 661–670
- [7] Braun A., Wiebe P., Pfeufer A., Gessner R., Renz H.: Differential modulation of human immunoglobulin isotype production by the neuropeptides substance P, NKA and NKB. *J. Neuroimmunol.*, 1999; 97: 43–50
- [8] Buzby J., Knoppel E., Cairo M.: Coordinate regulation of Steel factor, its receptor (kit) and cytoadhesion molecule (ICAM-1 and ECAM-1) mRNA expression in human vascular endothelial cells of differing origins. *Exp. Haematol.*, 1994; 22: 122–129
- [9] Chang M.M., Leeman S.E., Niall H.D.: Amino-acid sequence of substance P. *Nature New Biol.*, 1971; 232: 86–87
- [10] Corcoran K.E., Patel N., Rameshwar P.: Stromal derived growth factor-1alpha: another mediator in neural-emerging immune system through Tac1 expression in bone marrow stromal cells. *J. Immunol.*, 2007; 178: 2075–2082
- [11] DeFea K.A., Vaughn Z.D., O'Bryan E.M., Nishijima D., Dery O., Bunnett N.W.: The proliferative and antiapoptotic effects of substance P are facilitated by formation of a beta-arrestin-dependent scaffolding complex. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 11086–11091
- [12] Franco-Penteado C.F., De Souza I.A., Lima C.S., Teixeira S.A., Muscara M.N., De Nucci G., Antunes E.: Effects of neonatal capsaicin treatment in the neutrophil production, and expression of preprotachykinin-1 and tachykinin receptors in the rat bone marrow. *Neurosci. Lett.*, 2006; 407: 70–73
- [13] Gascon P., Qian J., Joshi D.D., Teli T., Haider A., Rameshwar P.: Effects of preprotachykinin-1 peptides on hematopoietic homeostasis. A role for bone marrow endopeptidases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2000; 917: 416–423
- [14] Germonpre P.R., Bullock G.R., Lambrecht B.N., Van De Velde V., Luyten W.H., Joos G.F., Pauwels R.A.: Presence of substance P and neurokinin 1 receptors in human sputum macrophages and U-937 cells. *Eur. Respir. J.*, 1999; 14: 776–782
- [15] Goto T., Yamaza T., Kido M.A., Tanaka T.: Light- and electron-microscopic study of the distribution of axons containing substance P and the localization of neurokinin-1 receptor in bone. *Cell Tissue Res.*, 1998; 293: 87–93
- [16] Graham G.J., Stevens J.M., Page N.M., Grant A.D., Brain S.D., Lowry P.J., Gibbins J.M.: Tachykinins regulate the function of platelets. *Blood*, 2004; 104: 1058–1065
- [17] Greco S.J., Corcoran K.E., Cho K.J., Rameshwar P.: Tachykinins in the emerging immune system: relevance to bone marrow homeostasis and maintenance of hematopoietic stem cells. *Front. Biosci.*, 2004; 9: 1782–1793
- [18] Harrison J.S., Corcoran K.E., Joshi D., Sophacelus C., Rameshwar P.: Peripheral monocytes and CD4⁺ cells are potential sources for increased circulating levels of TGF-β and substance P in autoimmune myelofibrosis. *Am. J. Hematol.*, 2006; 81: 51–58
- [19] Hartung H.P., Wolters K., Toyka K.V.: Substance P: binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages. *J. Immunol.*, 1986; 136: 3856–3863
- [20] Ho W.Z., Lai J.P., Zhu X.H., Uvaydova M., Douglas S.D.: Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor. *J. Immunol.*, 1997; 159: 5654–5660
- [21] Holzer P.: Peptidergic sensory neurons: neuropharmacological and pathophysiological implications. W: *Sensory neuropathies*, red.: Asbury A.K., Budka H., Sluga E. Springer-Verlag, Wien, New York 1995, 13–24

- [22] Imai S., Hukuda S., Maeda T.: Substance P-immunoreactive and protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres in bone marrow of rat coccygeal vertebrae. *J. Orthop. Res.*, 1994; 12: 853–859
- [23] Joshi D.D., Dang A., Yadav P., Qian J., Bandari P.S., Chen K., Donnelly R., Castro T., Gascon P., Haider A., Rameshwar P.: Negative feedback on the effects of stem cell factor on hematopoiesis is partly mediated through neutral endopeptidase activity on substance P: a combined functional and proteomic study. *Blood*, 2001; 98: 2697–2706
- [24] Kang B.N., Jeong K.S., Park S.J., Kim S.J., Kim T.H., Kim H.J., Ryu S.Y.: Regulation of apoptosis by somatostatin and substance P in peritoneal macrophages. *Regul. Pept.*, 2001; 101: 43–49
- [25] Krzyżanowska-Gołąb D., Lemańska-Perek A., Kątnik-Prastowska I.: Fibronektyna jako aktywny składnik macierzy pozakomórkowej. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 655–663
- [26] Lai J.P., Douglas S.D., Ho W.Z.: Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J. Neuroimmunol.*, 1998; 86: 80–86
- [27] Lai J.P., Douglas S.D., Shaheen F., Pleasure D.E., Ho W.Z.: Quantification of substance P mRNA in human immune cells by real-time reverse transcriptase PCR assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2002; 9: 138–143
- [28] Lai J.P., Douglas S.D., Wang Y.J., Ho W.Z.: Real-time reverse transcription-PCR quantitation of substance P receptor (NK-1R) mRNA. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005; 12: 537–541
- [29] Lai J.P., Ho W.Z., Kilpatrick L.E., Wang X., Tuluc F., Korchak H.M., Douglas S.D.: Full-length and truncated neurokinin-1 receptor expression and function during monocyte/macrophage differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 7771–7776
- [30] Laurenzi M., Persson M., Dalsgaard C.: The neuropeptide substance P stimulates production of interleukin 1 in human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide. *Scand. J. Immunol.*, 1990; 31: 529–533
- [31] Le Gall C., Ianotto J.C., Hardy E., Ugo V., Eveillard J.R., Ngo-Sack F., Bourquard P., Morice P., Berthou C.: Inhibitory effect of the substance P and its derivative on erythropoietin-independent growth of erythroid progenitors in polycythemia vera. *Leuk. Res.*, 2008; 32: 743–754
- [32] Leeman S.E., Ferguson S.L.: Substance P: an historical perspective. *Neuropeptides*, 2000; 34: 249–254
- [33] Lembeck F.: The archeology of substance P. *Neuropeptides*, 2008; 42: 444–453
- [34] Lembeck F.: Zur frage der zentralen ubertragung afferenter impulse. III. Mitteilung. Das vorkommen und die bedeutung der substanz P in den dorsalen wurzeln des ruckenmarks. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1953; 219: 197–213
- [35] Levite M.L.: Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 12544–12549
- [36] Levite M.L., Cahalon L., Hershkovitz R., Steinman L., Lider O.: Neuropeptides, via specific receptors, regulate T cell adhesion to fibronectin. *J. Immunol.*, 1998; 160: 993–1000
- [37] Li J., Bombeck C.A., Yang S., Kim Y.M., Billiar T.R.: Nitric oxide suppresses apoptosis via interrupting caspase activation and mitochondrial dysfunction in cultured hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 17325–17333
- [38] Li Y., Douglas S.D., Ho W.: Human stem cells express substance P gene and its receptor. *J. Hematother. Stem Cell Res.*, 2000; 9: 445–452
- [39] Li Y., Tian S., Douglas S.D., Ho W.Z.: Morphine up-regulates expression of substance P and its receptor in human blood mononuclear phagocytes and lymphocytes. *Cell Immunol.*, 2000; 205: 120–127
- [40] Liu K., Castillo M.D., Murthy R.G., Patel N., Rameshwar P.: Tachykinins and hematopoiesis. *Clin. Chim. Acta*, 2007; 385: 28–34
- [41] Lotz M., Carson D.A., Vaughan J.H.: Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science*, 1987; 235: 893–895
- [42] Łazarczyk M., Matyja E., Lipkowski A.: Substance P and its receptors – a potential target for novel medicines in malignant brain tumor therapies (mini-review). *Folia Neuropathol.*, 2007; 45: 99–107
- [43] Marriott I., Bost K.L.: Expression of authentic substance P receptors in murine and human dendritic cells. *J. Neuroimmunol.*, 2001; 114: 131–141
- [44] Marriott I., Bost K.L.: IL-4 and IFN- γ upregulate substance P receptor expression in murine peritoneal macrophages. *J. Immunol.*, 2000; 165: 182–191
- [45] Minguell J.J., Erices A., Conget P.: Mesenchymal stem cells. *Exp. Biol. Med.*, 2001; 226: 507–520
- [46] Mukerji I., Ramkissoon S.H., Reddy K.K.: Autocrine proliferation of neuroblastoma cells is partly mediated through neurokinin receptors: relevance to bone marrow metastasis. *J. Neurooncol.*, 2005; 71: 91–98
- [47] Murthy R.G., Reddy B.Y., Ruggiero J.E., Rameshwar P.: Tachykinins and hematopoietic stem cell functions: implications in clinical disorders and tissue regeneration. *Front. Biosci.*, 2007; 12: 4779–4787
- [48] Nelson D.A., Bost K.L.: Non-neuronal mammalian tachykinin expression. *Front Biosci.*, 2004; 9: 2166–2176
- [49] Nowicki M., Miśkowiak B.: Substance P – a potent risk factor in childhood lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*, 2003; 17: 1096–1099
- [50] Nowicki M., Ostalska-Nowicka D., Kondraciuk B., Miśkowiak B.: The significance of substance P in physiological and malignant haematopoiesis. *J. Clin. Pathol.*, 2007; 60: 749–755
- [51] Nowicki M., Ostalska-Nowicka D., Miśkowiak B.: *In vitro* substance P-dependent induction of bone marrow cells in common (CD10) acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk. Res.*, 2008; 32: 97–102
- [52] Oh H.S., Moharita A., Potian J.G., Whitehead I.P., Livingston J.C., Castro T.A., Patel P.S., Rameshwar P.: Bone marrow stroma influences transforming growth factor- β production in breast cancer cells to regulate the c-myc activation of the preprotachykinin-I gene in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 2004; 64: 6327–6336
- [53] Palma C.: Tachykinins and their receptors in human malignancies. *Curr Drug Targets.*, 2006; 7: 1043–1052
- [54] Pascual D.W.: The role of tachykinins on bacterial infections. *Front. Biosci.*, 2004; 9: 3209–3217
- [55] Pascual D.W., Beagley K.W., Kiyono H., McGhee J.R.: Substance P promotes Peyer's patch and splenic B cell differentiation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1995; 371A: 55–59
- [56] Pascual D.W., Bost K.L., Xu-Amano J.C., Kiyono H., McGhee J.R.: The cytokine-like action of substance P upon B cell differentiation. *Reg. Immunol.*, 1992; 4: 100–104
- [57] Pascual D.W., McGhee J.R., Kiyono H., Bost K.L.: Neuroimmune modulation of lymphocyte function-I. Substance P enhances immunoglobulin synthesis in lipopolysaccharide activated murine splenic B cell cultures. *Int. Immunol.*, 1991; 3: 1223–1229
- [58] Pascual D.W., Xu-Amano J.C., Kiyono H., McGhee J.R., Bost K.L.: Substance P acts directly upon cloned B lymphoma cells to enhance IgA and IgM production. *J. Immunol.*, 1991; 146: 2130–2136
- [59] Pelletier L., Angonin R., Regnard J., Fellmann D., Charbord P.: Human bone marrow angiogenesis: *in vitro* modulation by substance P and neurokinin A. *Br. J. Haematol.*, 2002; 119: 1083–1089
- [60] Pennefather J.N., Lecci A., Cadenas M.L., Patak E., Pinto F.M., Maggi C.A.: Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci.*, 2004; 74: 1445–1463
- [61] Qian B.F., Zhou G.Q., Hammarstrom M.L., Danielsson A.: Both substance P and its receptor are expressed in mouse intestinal T lymphocytes. *Neuroendocrinology*, 2001; 73: 358–368
- [62] Qian J., Ramroop K., McLeod A., Bandari P., Livingston D.H., Harrison J.S., Rameshwar P.: Induction of hypoxia-inducible factor-1 α and activation of caspase-3 in hypoxia-reoxygenated bone marrow stroma is negatively regulated by the delayed production of substance P. *J. Immunol.*, 2001; 167: 4600–4608
- [63] Quinlan D.P.Jr, Rameshwar P., Qian J., Maloof P.B., Mohr A.M., Hauser C.J., Livingston D.H.: Effect of hypoxia on the hematopoietic and immune modulator preprotachykinin-1. *Arch. Surg.*, 1998; 133: 1328–1334
- [64] Rameshwar P.: Is substance P central to the biology of acute lymphoblastic leukemia? *Leuk. Res.*, 2008; 32: 3–4
- [65] Rameshwar P.: Substance P: a regulatory neuropeptide for hematopoiesis and immune functions. *Clin. Immunol. Immunopath.*, 1997; 85: 129–133
- [66] Rameshwar P., Ganea D., Gascon P.: *In vitro* stimulatory effect of substance P on hematopoiesis. *Blood*, 1993; 81: 391–398
- [67] Rameshwar P., Gascon P.: CD34+ cells express substance P (SP)-like receptors. *Blood*, 1993; 82(Suppl.1): 10a
- [68] Rameshwar P., Gascon P.: Induction of negative hematopoietic regulators by neurokinin-A in bone marrow stroma. *Blood*, 1996; 88: 98–106
- [69] Rameshwar P., Gascon P., Bandari P.S., Joshi D.D., Fernandes A., Dang A.: Structural similarity between the bone marrow extracellular matrix protein and neurokinin 1 could be the limiting factor in the hematopoietic effects of substance P. *Can. J. Pharmacol. Physiol.*, 2002; 80: 475–481

- [70] Rameshwar P., Gascon P., Ganea D.: Immunoregulatory effects of neuropeptides. Stimulation of interleukin-2 production by substance P. *J. Neuroimmunol.*, 1992; 37: 65–74
- [71] Rameshwar P., Joshi D.D., Yadav P., Qian J., Gascon P., Chang V.T., Anjaria A., Harrison J.S., Song X.: Mimicry between neurokinin-1 and fibronectin may explain the transport and stability of increased substance P-immunoreactivity in patients with bone marrow fibrosis. *Blood*, 2001; 97: 3025–3031
- [72] Rameshwar P., Oh H.S., Yook C., Gascon P., Chang V.T.: Substance P-fibronectin-cytokine interactions in myeloproliferative disorder with bone marrow fibrosis. *Acta Haematol.*, 2003; 109: 1–10
- [73] Rameshwar P., Poddar A., Gascon P.: Hematopoietic regulation mediated by interactions among the neurokinins and cytokines. *Leuk. Lymphoma.*, 1997; 28: 1–10
- [74] Rameshwar P., Poddar A., Zhu G., Gascon P.: Receptor induction regulates the synergistic effects of substance P with IL-1 and platelet-derived growth factor on the proliferation of bone marrow fibroblasts. *J. Immunol.*, 1997; 158: 3417–3424
- [75] Rameshwar P., Zhu G., Donnelly R.J., Qian J., Ge H., Goldstein K.R., Denny T.N., Gascon P.: The dynamics of bone marrow stromal cells in the proliferation of multipotent hematopoietic progenitors by substance P: an understanding of the effects of a neurotransmitter on the differentiating hematopoietic stem cell. *J. Neuroimmunol.*, 2001; 121: 22–31
- [76] Rao G., Patel P.S., Idler S.P.: Facilitating role of preprotachykinin-I gene in the integration of breast cancer within the stromal compartment of the bone marrow: a model of early cancer progression. *Cancer Res.*, 2004; 64: 2874–2881
- [77] Santoni G., Amantini C., Lucciarini R., Pompei P., Perfumi M., Nabissi M., Morrone S., Piccoli M.: Expression of substance P and its neurokinin-1 receptor on thymocytes: functional relevance in the regulation of thymocyte apoptosis and proliferation. *Neuroimmunomodulation*, 2002–2003; 10: 232–246
- [78] Schratzberger P., Reinisch N., Prodinger W.M., Kähler C.M., Sitte B.A., Bellmann R., Fisher-Colbrie R., Winkler H., Wiedermann C.J.: Differential chemotactic activities of sensory neuropeptides for human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol.*, 1997; 158: 3895–3901
- [79] Scicchitano R., Biennestock J., Stanisz A.M.: *In vivo* immunomodulation by the neuropeptide substance P. *Immunology*, 1988; 63: 733–742
- [80] Sirinek L.P., O'Dorisio M.S.: Modulation of immune function by intestinal neuropeptides. *Acta Oncol.*, 1991; 30: 509–517
- [81] Sun J., Ramnath R.D., Bhatia M.: Neuropeptide substance P upregulates chemokine and chemokine receptor expression in primary mouse neutrophils. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2007; 293: C696–C704
- [82] von Euler U.S., Gaddum J.H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.*, 1931; 72: 74–87
- [83] Wagner F., Fink R., Hart R.: Substance P enhances interferon-gamma production by human peripheral blood mononuclear cells. *Regul. Pept.*, 1987; 19: 355–364
- [84] Walsh D., Wharton J., Blake D., Polak J.M.: Neural and endothelial regulatory peptides, their possible involvement in inflammation. *Int. J. Tissue React.*, 1992; 14: 101–111
- [85] Weinstock J.V., Blum A.M.: Release of substance P by granuloma eosinophils in response to secretagogues in murine schistosomiasis mansoni. *Cell Immunol.*, 1990; 125: 380–385
- [86] Weinstock J.V., Blum A., Walder J., Walder R.: Eosinophils from granulomas in murine schistosomiasis mansoni produce substance P. *J. Immunol.*, 1988; 141: 961–966
- [87] Zhang Y., Paige C.J.: T-cell developmental blockage by tachykinins antagonists and the role of hemokinin 1 in T lymphopoiesis. *Blood*, 2003; 102: 2165–2172

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.