A velősánc sejtek szerepe, pályája és feladata a bőrben

The role, carrier and mission of neural crest cells in the skin

SCHNEIDER IMRE DR.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvoskar Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika,
Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ektodermából kifejlődő velősánc (neural crest) átmeneti struktúra, amely eltűnik ahogy a velősáncot alkotó sejtek elvonulnak, hogy az egész embriót elárasssák. Az epidermis a felszíni ektodermából fejlődik ki a 4-ik embryonális héten. Az embryo hosszában kraniális, vagális, trunkális és szakrális velősánc sejt szakaszokra osztható és az ezekből kiáramló velősánc sejtekből számos szövet: peripheriás idegrendszer, kraniális porc- és csontrészek, stb. jönnek létre. A velősánc sejtek a velőcső bazális membránját lebontva vándorolnak ventromediális és dorsolaterális irányba az extracelluláris matrixon át. A velőcsősejtek különböző sejt adhéziós molekulát, integrint és több proteazét használnak. E sejtek invazív képességét az aquaporin-1 is befolyásolja. A velősánc sejtekből képződő érző idegek az epidermisben és függelék képleteiben, az autonóm idegrostok a dermisben találhatók. Az epidermis melanocytái részben a velősánc sejtekből, részben a periferiás idegek Schwann sejtjeiből erednek. A bőr idegei neuropeptideket választanak el és hozzájárulnak a bőrnek neuro-immuno-endokrin szervvé való alakulásához.

Kulcsszavak:

velőcső – velősánc sejtek vándorlása –
extracelluláris matrix – a bőr idegrostjai –
a hám pigment sejtjei

SUMMARY

The neuro crest arising from the ectoderm is a transient structure and disappears as the neurocrest cells leave these places to invade the whole embryo. The epidermis develops from the ectoderm in the fourth embryonal weeks. The embryos consist of cranial-, vagal-, truncal and sacral segments and the neuro crest cells migrate from these places to form various structures, including the peripheral nerve system, the craniofacial bones and cartilages, etc. The neuro crest cells degrade the basal membrane of neural tube and thereafter migrate through the extracellular matrix in ventromedial and dorsolateral direction. Neural crest cells use various cell adhesion molecules and different proteases. The invasive capacity of these cells is influenced by aquaporin-1, too. The sensory nerves develop from the neuro-crest cells can be found in the epidermis and its appendicular organ, the dermal autonomic nerves in the dermis. The epidermal melanocytes develop partly from the neural crest cells, partly from the Schwann cells of the sensory nerves. The cutaneous nerves produce and secrete neuropeptides thus contributing to the development of the skin into a neuro-immuno-endocrin organ.

Key words:

neural tube – neural crest cells –
extracellular matrix – cutaneous nerves –
epidermal pigment cells

Rövidítések:

VS-sejt: velősánc sejt
HF: hajfollikulus
EMT: Epithelial-to-mesenchymal transition
BMP: Bone morphogenetic protein
Wnt: jelzőpálya
Notch: sejtfelszíni receptor
SoxE: multifunkcionális neural crest szabályozó faktor
ECM: Extracelluláris matrix
Sox9: transzkripció faktor-9
Pax3: Paired box gén
MMP: Matrix metalloproteinase
ADAMS: A disintegrin and metalloproteinase
APUD: Amine precursor uptake and decarboxylase

alpha5 beta1: integrin
SDF: stromális sejt származékú faktor
GDNF: glia eredetű neurotrophikus faktor
VEGF: vaszkuláris endotél eredetű növekedési faktor
PDGF: Platelet derived growth factor
FGF: Fibroblast growth factor
BDNF: Brain derived neurotrophic factor
DAN: Different screening-selected gene aberrant in neuroblastoma
AQP: Aquaporin
NC-sejt: Neural crest sejt
GRP: Gastrin releasing protein
VIP: Vasoactive intestinal peptid
PACAP: Pituitary adenylate cyclase activating peptid
Mitf: melanocyte inducing transcription factor

Levelező szerző: Schneider Imre dr.
e-mail: schneider.imre@pte.hu

A velősánc sejtek, (vagy neural crest cells, továbbiakban: VS-sejt) multipotens és önmagukat megújítani képes összejt-szerű elemek, amelyek a fejlődés során a velőcső dorzális részében helyezkednek el és innen indulnak el vándorútra.

A VS-sejtek fejlődésével kapcsolatban alapvető, hogy a csíralemezek és a bőr fejlődését érintő információk korábban is csaknem mind a gerincesek (szárnyasok, ill. emlősök egér, patkány, béka, stb.) experimentális fejlődési adataiból származtak. Az embryonális életkor a megfelelő csíralemezből differenciálódó szervrendszerek kialakulásának az ideje.

Az embryonális időszakban a többszörös sejtvonal, valamint a fejlődés korai szakában a jövőbeli anterior-posterior sejtengely jön létre. A korai sejt sorsdöntések a pre-implantációs embrióban három vonal képződéséhez vezetnek: *epiblast* (=primitív ectoderma), *primitív endoderma* és *trophektoderma* (1).

A gasztruláció során a bőr két nagy embryonális eleme: a jövőbeni ektoderma és a mesoderma egymás mellett alakulnak ki. A mesodermából nemcsak a dermis kötőszöve alakul, hanem alapvetően fontos az epidermális struktúra, mint pl. emlősökben a szőrtüszők, haj folliculusok (HF) elkülönülése. Mindamellett az írha alapvetően fontos az epiderma fenntartásában is (2).

A velősánc sejtek fejlődése

A külső csíralemezből (ektoderma) származó szöveteket az jellemzi, hogy közvetítésükkel kerül a szervezet kapcsolatba a külvilággal. Az ektodermának két része van: *bőr ektoderma* és *idegi ektoderma*. A bőr ektodermából származnak: pl. az epidermis és függelékei, a bőr mirigyének végkamráit kívülről kosárszerűen körbevevő simaizom sejtek; a szaruhártya, valamint a kötőhártya hámja, stb. Az idegi ektoderma részei: a velőlemez, ill. velőcső, a plakodok és a dúlcél.

Az embryonális fejlődés keretében jelenik meg a velőlemez közepén a velőbarázda és két szélén a velősáncok, ill. az epidermis telepei. A velőbarázda összehúzódásából alakul ki a velőcső, amelynek a felső szakaszán, az epidermis alatt izoláltan, egymás mellett jönnek létre a velősánc sejtek. A velőlemez, majd a velőbarázda mellett alakul ki a velőcső, a gerinchúr (1. ábra) és a VS-sejtek innen kezdenek vándorolni. E sejtek tömeges migrációt mutatnak és eláraszthatják az embryót. A NC-sejtek különböző populációjának többségét más és más jelátvivő mechanizmusok irányítják.

Az epidermis a felszíni ektodermából fejlődik ki a 4-ik embryonális héten, amikor a velőcső elválik a felette lévő ektodermától és ezzel jelzi a neuruláció befejeződését (1. ábra).

A magzati élet kb. 4-ik hetében az epidermis csak glikogénben gazdag sejtekből áll. Jóllehet az embryogenezis első néhány hónapja után az epidermis öt rétegből áll, az első néhány hét után a bazális réteg köb alakú sejtekből tevődik össze, amelyek a kialakuló

1. ábra.

A velőcső és neuruláció

dermis, ill. mesenchyma tetején ülnek. A 21-ik héten a *peridermának*, vagy pedig *peritrichiumnak* nevezett tüskés, nem elszarusodó kuboidális sejtek fejlődnek ki a bazális réteg felett. A keratinizáció, ill. deszkvamáció váltakozó fázisain át a periderma egy fehér, viaszos szubsztanciát, a *vernix caseosa*t hozza létre. A *vernix caseosa* legnagyobb részét képezik az epitrichialis sejtek. Ennek a feladata az, hogy a szülőcsatornán áthaladó magzatot megvédje az amnion folyadéktól és a bakteriális fertőzéstől valamint a környezeti inzultusok ellen védelmet nyújtson. A 11-ik héttől kezdve a bazális réteg a str. germinativumba megy át, majd a 20-ik héten ez is el kezd osztódni, hogy négy felszínesebb réteget alakítson ki: str. spinosum, str. granulosum, str. lucidum, str. corneum rétegeket.

A VS-sejtek nagyobb távolságra vándorolnak és számos szövet kialakulásához járulnak hozzá. Ez a gerinsekben előforduló átmeneti sejt populáció, amely az embryonális fejlődés alatt a formálódó velőcső dorzális részére lokalizálódik. Az epithelialisból a mesenchymalisba történő átmenet (EMT= Epithelial-to-Mesenchymal Transition) után (3) a VS-sejtek a kiterjedt migrációt követően az embryo különböző részein telepsznek meg, hogy különböző struktúrák, pl.: a perifériás idegrendszer-, kraniofaciális csont és porc-, simaizom sejtek- és a bőr pigment sejtjeit hozzák létre (4). A VS-sejtek a gasztruláció és a neuruláció idején képződnek velőlemez és a nem-neurális ektoderma között, amelyek átmeneti multipotens progenitor sejtcsoportot alkotva különböző sejtvonalakat hoznak létre (5). Ezeknek a sejteknek összejt sajátosságuk van, mivel képesek az önmegújulásra és emellett multipotensek. A velősánc a velőlemezben az ektoderma, neuroepithelium és az alatta lévő mesoderma által termelt *BMP*, *Wnt*, *retinsav* és *Notch* jelzések pontos kombinációja révén képződik (6). Ezek a jelzések együtt

egy sor transzkripciós faktor kifejeződését aktiválják, amelyeket *Snail/Slug*, *Foxd3* és *SoxE* gének kódolnak és amelyek a velősánc területet körülírják (7).

A VS-sejtek vándorlása

A VS-sejtek migrációja egy kiterjedt folyamat, amely az EMT-vel kezdődik és ennek során az epitheliális sejtek közötti kapcsolat eltűnik és ezt megelőzi a bazális extracelluláris matrix inváziója (3). A velőcső és az ektoderma között helyezkednek el a migráció *előtti* VS-sejtek, ill. a vándorlás *alatt álló* VS-sejtek (2. ábra), (5).

2. ábra.

Velősánc fejlődés gerinces embrióban

Az indukciót követően a NC-sejtek az EMC-állományon haladva át egy sor migrációs tulajdonságot mutatnak, így pl. egy *lemezszerű* tömeges migrációt a kranialis régióban, vagy *láncszerű* migrációt a törzsi szakaszon (8). Az VS-sejtek csoportjai az embrio hosszában egymás alatt találhatók (kranialis, vagális, törzsi és szakrális csoportok) (3. ábra).

A *kranialis velőcsőből* fejlődnek ki a faciális csont-, és porc részek, a kranialis érző ganglionok és melanocyták, a velőcső *vagális szakaszából* származnak a kardiális-, autonóm-, valamint bélrendszer ganglionok, a *trunkális részből* alakulnak ki a hátsó gyöki ganglionok, szimpatikus ganglionok és mellékvese velőállomány. A *szakrális* NC -sejtekből erednek a bélrendszeri és szimpatikus ganglionok (3. ábra).

A sejtek a velőcső dorzális részéről leválnak és a velőcső többi sejtjétől elkülönülnek azért, hogy az epitheliális, cadherin-alapú sejt adhéziókat felszámolják és az egész embrio területén messzire eljutnak (7). A velősánc sejtek a vándorlásuk során részben *ventromediálisan*, részben *dorsolaterálisan* haladnak, az előbbiekből a gasztrointesztinális idegköteg-, a hátsó gyöki ganglionok-, mellékvese velő állomány-, valamint a szimpatikus ganglionok fejlődnek ki. A *dorsolaterális* pályát befutó sejtekből alakulnak ki a hám melanocytái (4. ábra).

A VS-sejtek bizonyos változatokkal élnek a migráció során. Sok információ volt nyerhető az egér modellekből, de a VS-sejt migrációval kapcsolatos legtöbb tanulmány a

3. ábra.

Az egyes velősánc szegmentek és azok szervi származékai

csirke, *Xenopus* és zebrafish embrióból származik. Számos eredmény azt sugallja, hogy intrinszc faktorok ellenőrzik a VS-sejtek vándorlását azért, hogy a gén expresszióra (pl. *Snail2*, *Sox9*, *Sox10*, *Pax3* transzkripciós faktorok) fejtik ki hatásukat. Az extracelluláris milió kézzelfoghatóan sok információt nyújt azért, hogy vezeti az EMT-t és a migrációs vonulást. A sok, különböző fokban megőrzött proteint tartalmazó ECM-ről korábban azt gondolták, hogy csupán strukturális támaszként szerepel a sejtek, ill. szövetek számára. Ma már kezdjük felismerni, hogy mennyire összetett az ECM szerepe a VS-sejtek migrációjában. Mindazonáltal a VS-sejtek kölcsönösen hatnak egymásra (8).

A velőcső és az ektoderma bazális része egy specializálódott matrix proteinnel, bazális membránnal van körbevéve, amely *laminin*-ből, és más ECM proteinből: *fibronectin*,

4. ábra.

A különböző velősánc sejtek migrációs pályájának vázlata

collagen I-, *collagen IV*-ből áll (9, 10). A VS-sejteknek le kell bontanunk a velőcső dorzális részén és az ektoderma alatt lévő ECM-ben gazdag bazális membránt, hogy megkönnyítsék az EMT-t. Az említett bazális membránban részben a VS-sejtek által kifejezett proteázék teszik lehetővé, hogy a NC-sejtek a mesenchymába (fej), vagy a szomitákba (törzs) jussanak el, ahol az ECM sokkal összetettebb.

A VS-sejteknek a velőcsőből történő réteges leválásában és migrációjukban két proteáze csoport játszik kulcsszerepet: a *MMP-ok* (=Matrix Metalloproteáz) és az *ADAMS* (=A Disintegrin and Metalloproteinases). A csirke hátsó agyban és törzsben az MMP9 szerepével kapcsolatos tanulmány kiderítette, hogy ezt a VS-sejtek termelik és az EMT és vándorlás alatt fejtik ki hatásukat a laminin csökkenésével összefüggésben (11). Az MMP2 és MMP9 koaktivatora, az MMP16 ugyancsak lényeges a csirkében mint knockdown-gátolt migrációban a VS-sejtek szabályszerű vándorlásában, de ezt meg lehet menteni recombinans MMP16-tal. Az MMP16 túltermelése a fokozott laminin lebontás és az N-cadherin veszteség révén elősegítette az EMT-t (12). A proteázék együtt is tudnak hatni, hogy megerősítsék a VS-sejt vándorlást. Az VS-sejt vándorláshoz néhány más proteáze is szükséges, még ha kiváltképpen a hasítási szubsztátok, vagy mechanizmusok meghatározásra várnak. Különböző szekretált MMP-ok kifejeződését nemcsak a VS-sejtekben figyelték meg, hanem azokban a szövetekben is, amelyeken ezen a sejtek átvonultak. MMP2 fejeződött ki a velőcsőben és az ektoderma bazális membránban az EMT alatt és a craniális, ill. törzsi VS-sejtek is szekretálják ezt (13,14). Újabban a VS-sejt migrációban betöltött szerepük miatt az MMP-ok kerültek a figyelem előterébe. Az MMP17-ről kimutatták, hogy egérben a migráció-előtti és alatti VS-sejtekben vannak kifejeződve (15). Az MMP14 túltermelése időelőtti migrációhoz vezetett és az MMP14-ről specifikusan kimutatták, hogy ezt más MMP-kel együtt igénylik a VS-sejtek (16).

A VS-sejtek részét képezik annak az ektodermális eredetű endokrin rendszernek, amely a szervezetben szétszórtnan helyezkedik el és amelyet *Pearse A.G.* 1974-ben APUD sejt, APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylase) rendszer néven írt le (17). Ezek a sejtek a hypothalamusban, az adenohypophysisben, a pajzsmirigyben (C sejtek), a mellékvese velőállományában, a bőr melanocytaiban, stb. fordulnak elő. Az ezekből kiinduló daganatok az APUDOMA-k (korábban carcinoid tumor néven is nevezték). Újabban ezeket *neuroendokrin tumornak* nevezzük (18). Az APUD rendszer sejtjei catecholaminokat, serotonint, somatostatint, stb.-t választanak el.

A VS-sejtek az extracelluláris matrixban

Ahogy a VS-sejtek a velőcsövet elhagyva migrációba kezdenek, az egész embryo területén egy dinamikus ECM környezettel találkoznak. Több izoformával bíró számtalan ECM protein jelölődik ki a vándorlási útvonalak mentén

egy fejlődésileg megőrzött módon (16). A VS-sejtek motilitására való tekintettel az ECM-et gyakran *permissiv* (erős sejt adhéziót támogató) és *non-permissive* (gyenge sejt-adhéziót támogató) csoportra osztják (16).

A *permissiv* ECM-molekulákhoz tartoznak: fibronectin, lamininek és néhány kollagen rost forma (16). Az ECM proteineket a környező sejtek termelik, a VS-sejtek megtermelik a saját *permissive* jellegű szubsztátjaikat: főleg fibronectint, amely a saját vándorlásukat könnyíti meg (19).

A *gátló ECM komponensek*, proteoglikánok: *aggrekan* és *versican* azokban a zónákban fejeződnek ki, ahonnan a migráló VS-sejtek ki vannak zárva. Újabban mutatták ki a *Xenopus*-ban, hogy a *versican* egy gátló jellegű proteoglikán (20).

Az ECM egy olyan állomány, amelyben a VS-sejtek vándorolnak és végül elősegítik, vagy akadályozzák a migrációt azáltal, hogy szabályozzák az aktin cytoskeletont. Hogy az ECM állományt és a vándorlási folyamatot támogassák, a VS-sejtek egy sor adhéziós molekulát fejeznek ki, amelyek a cytoskeletont az ECM-(integrin)-, vagy a szomszédos sejtekhez (cadherine) rögzítik. A fokális adhéziós komplexeknek nevezett specializált integrin tartalmazó komplexusok nagymértékben dinamikus struktúrák, amelyek a cytoskeletont az intracelluláris adaptor proteinek révén megkötik, hogy egy mechanikai kapcsolatot hozzanak létre az extracelluláris környezetben (21). Amíg a fokális adhéziók a cytoskeletont az ECM-hoz kipányvazzák, addig ezek a szomszédságban lévő jelátviteli komponenseket, ideértve a tyrosine kinase receptorokat és a kis G-protein szabályozókat (GTP-asek és guanin nukleotid csere faktorok) eltávolítják (21). Míg a sejt-matrix adhéziót az integrinek teszik lehetővé, a sejt-sejt adhéziós jelátvitelt a cadherine közvetítik a cateninekkel együtt, amelyek hatékonyan kötik össze a cytoskeletont az adherens sejtek között (22).

Az *integrinek transmembrán proteinek*, amelyek α és β alcsoportokból állanak, és mint heterodimerek extracellulárisan kapcsolódnak az ECM-hez és intracellulárisan a cytoskeletonhoz és így kapocsként szerepelnek a sejt számára. Ligandokhoz, mint a fibronectin-, kollagének-, és lamininhez kötődve az intracelluláris és extracelluláris faktorok révén reverzibilis módon megváltozhatnak szerkezeti változásokat hozva létre az integrinekben (23). Az integrinekről kimutatták, hogy más sejtadhéziós, vagy jelátviteli molekulák funkcióit segítik elő és ezzel utalnak ezek integrátor szerepére. Kimutatták, hogy a *solubilis factor endothelin-3* a $\beta 1$ integrineket aktiválja, hogy erősítse a fokális adhéziókat és a lamellipodiumok növekedését és stabilizációját indítsák el (40). A VS-sejtek különböző integrineket fejeznek ki. A mai napig az $\alpha 5$ és $\beta 1$ alcsoportokat azonosították, mint a VS-sejt megőrzött szabályozóit.

Míg a VS-sejtek révén bizonyos integrinek szükségesek a sejt-matrix adhézióhoz és migrációhoz, a legtöbb sejt felszínen expresszált integrin nem lényeges módon aktív (24). Az integrinek bonyolultan kötődnek más sejt felszíni molekulákhoz és a specifikus ECM ligandok általi integrin aktiválódás nemcsak a cytoskeletális szerveződéshez és

motilitáshoz szükséges, de a sejtosztódáshoz, túléléshez és a transzkripció szabályozáshoz (25). Ezenkívül sok növekedési receptor igényel integrin aktiválást a megfelelő ligand révén, hogy működhessen (24, 25).

Amíg az ECM direkt módon tudja aktiválni a transzmembrán receptorokat, hogy intracelluláris válaszokat keltsen, szubsztatként is tud működni, hogy befogja és bemutassa a szolubilis chemokineket, amelyek a VS-sejtek migrációjában és differenciálódásában alapvetően fontosak. Számos diffuzibilis jelről mutatták ki, hogy irányítják a VS-sejt migrációt. Pl. a szolubilis stromális sejt-származékú faktor (SDF-1) a chemokin receptor a CXCR4-en hat, hogy vonzza a törzsi (26, 27), a kraniális VS-sejteket (28). Emellett néhány növekedési faktor, - ideértve pl. a gliális sejt-eredetű neurotrophikus faktor (GDNF)-t (29) a vaszkuláris endothel eredetű növekedési faktor (VEGF)-t (30), a platelet derived growth factor (PDGF)-t (31)-, a fibroblast growth factorok (FGFs)-t (32), valamint a brain derived neurotrophic factor- (BDNF) - t (33) lényeges szerepet tölt be a VS-sejt migrációban és a túlélésben. Újabban felismerték, hogy két VS-sejt phenotypus van: „vezérsejtek”, amelyek a sejttáram élén haladnak és „követő elemek”, amelyek ezután vándorolnak (34). A sejtek áramlása során előfordul, hogy az elülső elemek túlságosan előrehaladtak és a sejtek között törési szakasz alakult ki. Ez azt sugallja, hogy az áramlás szoros kontrollt igényel. Megfigyelték (35), hogy az áramlás korai szakában a *DAN* (=Different screening-selected gene aberrant in neuroblastoma), egy BMP inhibitor fejeződik ki a dorzális velőcsőhöz közeli paraxiális mesodermában és antero-posterior irányba terjed ki a hátsó agyban a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a *DAN* egy új faktor, amely kontroll nélkül gátolja az VS-sejtek és a melanoma invázióját és elősegíti a kollektív vándorlást a BMP jelátvitel gátlásával. A VS-sejtek több, igen invazív ráknak, pl. a melanomának a prekursorai. In vitro megfigyelték, hogy a melanoma sejtek elkerülik a *DAN*-ban gazdag régiókat (35).

Újabb megfigyelés, hogy az AQP1 szabályozza a VS-sejt áramlását és befolyásolja az invazív képességet. Megállapítást nyert, hogy az AQP1 mRNS és protein mind magas szintet képviselnek a vezérlő VS-sejtekben (36). Tény, hogy a VS-sejtek migrációjában az AQP1 vonatkozású folyamatok magukba foglalják: a sejt áramlás módosítását, az ECM-leépülését és a sejt-irányítási receptorok ko-lokalizációját.

A chemokinek és növekedési faktorok mellett a proteázok, ideértve a MMP-okat és az ADAMS-okat, az extracelluláris térben szekretálódnak. Ezenkívül a többszörös adhéziós molekulák és membrán receptorok proteolitikus feldolgozás alá kerülnek, hogy felszabadítsák a peptideket, amelyek lokálisan hatnak az ECM-ban és más sejteken a migráció támogatása céljából. Kimutatták, hogy a cadherineket direkt módon vannak kapcsolatban a proteoglikánokkal és proteoglikán receptorokkal és valószínűleg tűnik, hogy az ECM arra is hathat, hogy lokálisan koncentrálja az elvesztett cadherin részecskéket, mivel ezek azzal a képességgel bírnak, hogy a szomszédos VS-sejtekre hassanak.

Az ECM lehetővé teszi, hogy egy bizonyos távolságra

közvetítse a diffuzibilis jeleket, mechanikai erőket közvetít a fejlődő embrióban. A korai embyronális életben a szövet megkeményedés, merevsége nem egyenletes módon a sejtsűrűség, a sejt adhézió, az ECM összetétel és a matrix adhézió eredményeképpen alakul ki (37). Több tanulmány mutatta ki az ECM szerepét az alapállomány megkeményedése és az elaszticitása kialakításában. Általában a cytoskeletonnak az ECM-hez való kipányvázódása közvetíti ezeket a változásokat.

Jelentős fontosságú a konvektív szöveti áramlás az embrióban amely a mindenütt jelenlévő sejt motilitásnak felel meg (38). Az ECM-nak különböző feladata van a VS-sejtek migrációjának szabályozásában. A VS-sejteknek először a dorzális velőcső bazális membránját kell kikerülniük az ECM proteineket a leépítő proteázok elválasztásával. Az ADAM-ok és az MMP-ok egy pozitív feed-back hurkot képeznek a transzmembrán adhéziós molekulák hasítása, pl. cadherineket révén, amely tovább aktiválja a proteinázokat és lényegesek a VS-sejtek vándorlása szempontjából. A NC-sejtek a *permissiv*-, és *gátló* ECM molekulák: *aggrekan*-, *versican*-ok által határolt folyosók mentén haladnak. Ismert tény ugyanakkor, hogy a biológiában mindenütt „korridorszerű” kollektív sejttáramlás fordul elő (8).

A VS-sejtek kután vonatkozásai

A *bőr idegei*. A velőcsőből elvándorolt VS-sejtek részben (*ventro*)*mediálisan* haladnak és ezekből az elemekből alakulnak ki a gasztrointesztinális rendszer ganglionjai-, a hátsó gyöki-, szimpatikus ganglionok és mellékvese velőállománya. A (*dorso*) *laterálisan*, a bőrben haladó NC-sejtekből képződnek a melanocyták, amelyek célszerve az epidermis, ill. szőrtüszők. Tehát ezekből a sejtekből képződnek a hám melanocytái. A bőr idegei is VS-sejt eredetűek. A bőr érző idegei részben kután *szabad*, *terminális idegvégződések*, részben *korpuszkuláris végződések* (pl. Merkel sejtek). A terminális idegvégződések a hámban mutathatók ki vékony, de még a Schwann sejtek elemeit tartalmazó rostokként (C-rostok), amelyekben neuropeptidok (GRP, VIP, PACAP, stb.) találhatóak (39). Az érző rostok az epidermist, a szőrtüszőket, verejtékmirigyeket idegzik be. Az érző rostok mellett jelentős szerepet játszanak a dermisre korlátozódó autonóm idegrendszer rostjai, amelyek a vér-, és nyirok ereket, arterio-venozus anasztomózisokat, *m. arrector pili* izmokat, faggyú-, verejtékmirigyeket és szőrtüszőket innerválják. Mind az epidermális érző idegrostok, mind az autonóm idegrendszer rostjai neuropeptideket szekretálnak és ezek, valamint a neurotrofikus faktorok a bőrt *neuroimmunoendokrin szervvé* alakítják.

Melanocyták. A bőrben lévő pigment sejtek vagy a velőcsőből elidült és dorzolaterális pályájuk során a hámba került NC-sejtekből származnak, vagy a bőrt beidegző idegekből leváló Schwann sejtekből alakulnak ki. Több faktor mellett a Sox10, FoxD3, Mitf és Pax3 a melanocyta specifikációt ellenőrző genetikai hálózatnak a részei.

A melanocyta képződés mögött meghúzódó folyamatok, a multipotens VS-sejtek, a pontos sejtvonal progenitorok és a melanocyták közötti folyamatok

ismerete fontos a hyperpigmentáció és a melanómát érintő kórképek megismerésében.

A multipotens VS-sejtek progenitorai számos szövetnek (hátsó gyöki ganglionok, mellékvese velőállomány, szimpatikus ganglionok, stb.) morfológiai és értelemszerűen élettani alapját képezik. Részleteiben árnyalja a képet, hogy mind a melanocyták, mind az epidermisben és a dermisben lévő idegek cytokineket termelnek és receptorokkal rendelkeznek.

A VS-sejtek alapvető szerepet játszanak a szervezet, a bőr sejtes elemeinek létrejöttében és működésében. Jelentőségüket kihangsúlyozza az a tény, hogy a VS sejteket negyedik csírártétegnek nevezzük. A velőcső adott szakaszáról való leválás, a VS-sejteknek az ECM-on át történő vándorlása és a célszervvé történő változása jelentős biológiai folyamat. Így pl. a C-rost jellegű érző, valamint az autonom idegerostok termelte neuropeptidek jelentős hatással vannak a környezetükre és így alakul ki az endokrin-, és immunrendszert + a melanocytákat magába foglaló kután neuroimmun-endokrin rendszer (NIER).

IRODALOM

1. Takaoka K., Hamada H.: Cell fate decision and axis determination in the early mouse embryo. *Development* (2012) 139, 3-14
2. Briggaman R.A., Wheeler C.E.: Epidermal-dermal interactions in adult human skin: role of dermis in epidermal maintenance. *J. Invest. Dermatol.* (1968) 51, 454-465
3. Acloque A., Adams M.S., Fishwick K. és mtsai.: Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J. Clin. Invest.* (2009) 119, 1438-1449
4. Rogers C., Jayasena C., Nis S. és mtsai.: Neural crest specification: tissue, signals and transcription factors. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* (2012) 1, 52-68
5. York J.R., McCauley D.W.: The origin and evolution of vertebrate neural crest cells. *Open Biol.* (2020) 10, 190285
6. Milet C., Monsore-Burqa A.H.: Neural crest induction at the neural plate border in vertebrates *Dev. Biol.* (2012) 366, 22-33
7. Theveneau E., Mayor R.: Neural crest delamination and migration from epithelium-to-mesenchyme transition to collective cell migration. *Dev. Biol.* (2012) 366, 34-54
8. Szabó A., Mayor R.: Mechanisms of neural crest migration. *Annu. Rev. Genet.* (2018) 52, 43-63
9. Tuckett F., Morris-Kay G.M.: The distribution of fibronectin, laminin and entactin in the neural cresting rat embryo studied by indirect immunofluorescence. *J. Embryol. Exp. Morphol.* (1986) 94, 95-112
10. Duband J.L., Thiery J.P.: Distribution of laminin and collagens during avian neural crest development. *Development* (1987) 101, 461-478
11. Monsonego-Ornan E., Kosonovsky J., Bar A. és mtsai.: Matrix metalloproteinase 9/gelatinase B is required for neural crest cell migration. *Dev. Biol.* (2012) 364, 162-177
12. Roth L., Kaley-Altman R., Monsonego-Ornan E. és mtsai.: A new role of the membrane-type matrix metalloproteinase 16 (MMP16/MTM3-MMP) in neural crest cell migration. *Int. J. Dev. Biol.* (2017) 61, 245-256
13. Schiffmacher A.T., Adomako-Ankomah A., Xie V. és mtsai.: Cadherin-6B proteolytic N-terminal fragments promote chick cranial neural crest cell delamination by regulating extracellular matrix degradation. *Dev. Biol.* (2018) 444, 237-251
14. Duong T.D., Erickson C.A.: MMP-2 plays an essential role in producing epithelial-mesenchymal transformations in the avian embryo. *Dev. Dyn.* (2004) 229, 42-53
15. Blanco M.J., Rodriguez-Martin I., Learte A.I.R. és mtsai.: Developmental expression of membrane-type 4-matrix metalloproteinase (Mtmmp/Mmp17) in the mouse embryo. *PLoS One* (2017) 12 (9), doi: 10.1371
16. Perris R., Perissinotto D.: Role of extracellular matrix during neural-crest cell migration. *Mech. Dev.* (2000) 95, 3-21
17. Pearse A.G.: The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol. Annu.* (1974) 9, 27-41
18. Elmaaz A., Kasi A.: APUDoma. *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL). 2020. Nov. 24.
19. Wang X., Astrof S.: Neural crest cell-autonomous roles of fibronectin in cardiovascular development. *Development* (2016) 143, 88-100
20. Szabó A., Melchionda M., Nastasi G. és mtsai.: In vivo confinement promotes collective migration of neural crest cells. *J. Cell Biol.* (2016) 213, 543-555
21. Geiger B., Spatz J.P., Bershadsky A.D.: Environmental sensing through focal adhesions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2009) 10, 21-33
22. Smith L., Cho S., Discher D.E.: Mechanosensing of matrix by stem cells. From matrix heterogeneity, contractility and the nucleus in pore-migration to cardiogenesis and muscle stem cells in vivo. *Semin. Cell Dev. Biol.* (2017) 71, 84 - 98
23. Luo B-H., Cannan C.V., Springer T.A.: Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu. Rev. Immunol.* (2007) 25, 619-647
24. Hynes O.: Integrins: Bidirectional, allosteric signaling machines in their roles as major adhesions receptors. *Cell* (2002) 110, 673-687
25. Margadant C., Monsuur H.N., Norman J.C. és mtsai.: Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Curr. Opin. Cell Biol.* (2011) 23, 607-614
26. Belmadani A.: The chemokine stromal cell-derived factor-1 regulates the migration of sensory neuron progenitors. *J. Neurosci.* (2005) 25, 3995-4003
27. Kasemeier-Kulesa J., Kulesa P.M., McLennan R. és mtsai.: CXCR4 controls ventral migration of sympathetic precursor cells. *J. Neurosci.* (2010) 29, 13078-13088
28. Rezzoug F., Seelan R.S., Bhattacharjee V. és mtsai.: Chemokine-mediated migration of mesencephalic neural crest cells. *Cytokine* (2011) 56, 760-768
29. Goto A., Sumiyama K., Kamioka Y. és mtsai.: GDNF and endothelin-3 regulate migration of enteric neural crest derived cells via protein kinase A and Rac1. *J. Neurosci.* (2013) 33, 4901-4912
30. McLennan R., Schumacher L. J., Morrison J.A. és mtsai.: VEGF signals induce trailblazer cell identity that drives neural crest migration. *Dev. Biol.* (2015) 407, 12-15
31. Bahm I., Barriga E. H., Frolov A. és mtsai.: PDGF controls contact inhibition of locomotion by regulating N-cadherin during neural crest migration. *Development* (2017) 144, 2456-2468
32. Zhang X.T., Wang G., Li Y. és mtsai.: Role of FGF signalling in neural crest cell migration during early chick embryo development. *Zygote* (2018) 26, 457-464
33. Lake J.I., Heuecker R.O.: Enteric nervous system development: migration, differentiation and disease. *Am. J. Physiol.* (2013) 315, 1-24
34. McLennan R., Dyson L., Prather K.W. és mtsai.: Multiscale mechanisms of cell migration during development: theory and experiment. *Development* (2012) 139, 2935-2944
35. McLennan R., Bailey C.M., Schumacher L.J. és mtsai.: DAN (NBL1) promotes collective neural crest migration by restraining uncontrolled invasion. *J. Cell Biol.* (2017) 216, 3339-3354
36. McLennan R., McKinney M.C., Teddy J.M. és mtsai.: Neural crest cells bulldoze through the microenvironment system to Aquaporin-1 stabilize filopodia. *Development* (2020) 147, dev 185231
37. Rosario T., DeSimone D.W.: The extracellular matrix in development and morphogenesis. *Dev. Biol.* (2010) 341, 126-140
38. Loganathan R., Rogish B. J., Smith C.M. és mtsai.: Extracellular matrix motion and early morphogenesis. *Development* (2016) 143, 2056-2066
39. Bjorklund H., Dalsgaard C.J., Jonsson C.E. és mtsai.: Sensory and autonomic innervation of non-hairy a hairy human skin. An immunohistochemical study. *Cell Tissue Res.* (1986) 243, 51-57
40. Gazquez E., Watanabe Y., Brofers-Bondon F. és mtsai.: Endothelin-3 stimulates cell adhesion and cooperates with β -1 integrins during enteric nervous system ontogenesis. *Sci. Rep.* (2016) 6, 37877

Érkezett: 2021.08.06.

Közlésre elfogadva: 2021.10.06.