

A kapszaicin-érzékeny idegvégződések szerepe a nocicepcióban és a gyulladásban

Bevezetés

Az OTKA támogatással a kapszaicinre érzékeny nociceptív érzőneuronok patológiás fájdalom kiváltásában és gyulladásos folyamatok szabályozásában játszott szerepének több aspektusát vizsgáltuk. Ez az érzőneuronpopuláció a szomatoszenzoros neuronok mintegy felét képezi és egyedülálló jellegzetességei miatt egyrészt több alapvető perifériás idegszabályozási mechanizmus átértékelését és különösen azok patológiás jelentőségét, molekuláris mechanizmusait helyezi új megvilágításba, tárja fel és sok esetben cáfol évtizedes alapelveket. Az alapkutatási eredmények mára jelentős gyógyszerfejlesztési K+F kutatásokat is elindítottak.

A kapszaicin általunk posztulált (Szolcsányi és mtsai 1975) és több mint egy évtizeden át megkérdőjelezett receptorának klónozása (Caterina és mtsai 1997) ugyanis új perspektívákat nyitott a fájdalomcsillapító-gyulladásgátló gyógyszerek kutatásában (Szolcsányi 2004). Lehetővé vált, hogy sorozatvizsgálatokban (high throughput screening HTS) több mint 50 gyógyszergyárban 1 milliárd USD-t meghaladó költséggel és mintegy 1000 szabadalommal intenzív K+F kutatás induljon világszerte az első olyan analgetikum felfedezéséhez, mely szelektíven a nociceptorokon hatva fejti ki hatását. (Gavva 2008, Szolcsányi 2012, ref. 31). A kapszaicin receptoron ható analgetikumoknak páratlan perspektíváját jól tükrözi az alábbi idézet: „most expensive preclinical target for drug-discovery industry” (Gavva 2008), több klinikai fázis III. stádiumban lévő gyógyszerjelölt és 2010-ben a terápiába bevezetett Qutenza gyógyszerkészítmény (31).

A kapszaicin-szenzitív érzőidegvégződések neurogén gyulladást, majd később feltárt vizcerális simaizomválaszokat kiváltó neuroeffektor hatásairól egyértelműen sikerült bizonyítanunk, hogy ezen nociceptorok kettős, általunk bevezetett fogalommal „sensory-efferent” funkcióval rendelkeznek. (Fig 1B).

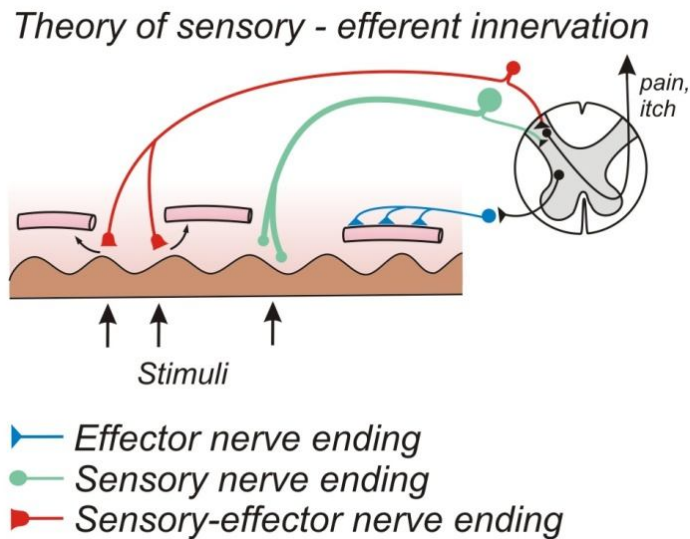


Fig. 1B. Szolcsányi J. Trends Pharmacol. Sci. 2013 (37)

A régóta ismert antidrómos vazodilatációt és Thomas Lewis által emberi bőrön részletesen analizált hármás reakció piros udvarát (flare) több mint száz éve a klasszikus reflex elven működő két különböző funkcióra specializálódott idegvégződés u.m. 1.) ingerfelfogó szenzoros receptor 2.) mediátor felszabadulást eredményező neuroeffektor közötti axonális ingerületvezetéssel magyarázták. (Fig 1A).

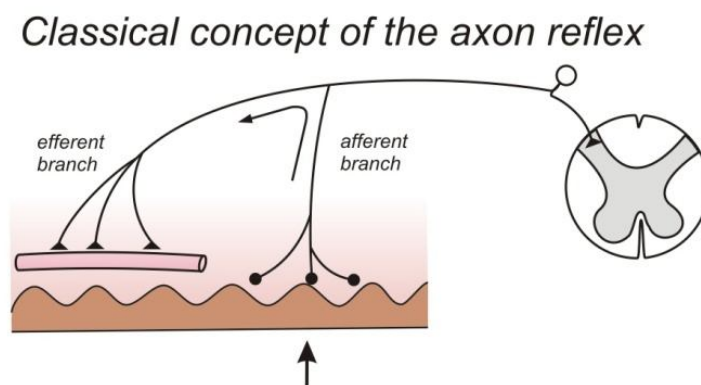


Fig. 1A. Szolcsányi J. Trends Pharmacol. Sci. 2013 (37)

Alapvető idegszabályozási elv ugyanis, hogy a perifériás, de a centrális neuronok esetében is a reflexválaszokat eltérő input ill. output funkcióra specializálódott idegelemek közötti ingerületvezetés, feszültségfüggő ioncsatornákkal rendelkező gyors ingerületátvitel formájában végzik. Egyirányú reflex szabályozás következtében pl. adrenerg vagy kolinerg

vegetatív neuroeffektorok aktiválása nem vezet szenzoros reflex válaszok kiváltásához és nincs adat arra sem, hogy a kapszaicinre nem érzékeny szenzoros idegvégződések szerepet játszanának neuroregulációs gyors effektor idegválaszok kiváltásában. Így a neuroregulációban új kettős funkciójú idegvégződés fogalmának bevezetése ismételt bizonyítékok feltárása ellenére nehezen szorítja ki a klasszikus dogmákat.

A „capsaicin receptor” új nevén Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 (TRPV1) receptort kifejező idegvégződések szerepét a nocicepcióban és gyulladásban széles körben vizsgálják (PubMed adatbázisban „capsaicin” címszó alatt mintegy 500 közlemény jelenik meg évente). Új jellegzetességeiből adódóan sok csapdát rejtett a gyógyszerkutatásban és irányait valamint azokra javasolt megoldásokat is vizsgáltuk a jelen OTKA által támogatott kutatási program keretében. A támogatott kutatócsoport résztvevőjeként 5 PhD hallgató (Füredi Réka, Börzsei Rita, Szabó Árpád, Markovics Adrienn, Tóth Dániel) szerzett az elmúlt négy évben doktori fokozatot, 3 PhD hallgató megjelent publikációi alapján értekezésének elkészítésén dolgozik és 5 további PhD hallgató már szerepelt OTKA által támogatott dolgozatban vagy volt társszerző nemzetközi konferencián tartott prezentációban.

Kísérleti eredmények

A kutatási irányok és fő célkitűzések az alábbi alcsoportokra oszthatók:

1. Nocicepció

- a) Hőküszöbmérésen alapuló általunk bevezetett új analgetikus tesztek alkalmazása, fejlesztése
- b) TRPV1 kapszaicin receptor szerepe a nocicepcióban, TRPV1 knock-down egértörzs létrehozása
- c) Lipid raft szerepe a TRP csatornák működésében
- d) Nocicepció PACAP gén-hiányos egereken, PACAP szerepe a trigeminovaszkuláris nocicepcióban és a migrénben

2. Gyulladás

- a) Gyulladásgátló és gyulladáskeltő szenzoros neuropeptidek szerepe különböző gyulladás modellekben

3. **Összefoglaló közlemények** alapján a munkacsoport lényeges új koncepcióinak publikálása TRPV1-en, nociceptoron ható új analgetikumok bevezetéséhez, új molekuláris perspektívák felvázolása.

Nocicepció

A TRPV1 nem-szelektív kationcsatorna olyan integratív nociszensor transzducer molekula, mely exogén kémiai anyagokkal (kapszaicin, reziniferatoxin, xilol, proton), endogén fájdalomkeltő ligandokkal (anandamid, lipoxigenáz metabolitok, lizofoszfátsav, N-arachidonildopamin stb.) és 43°C-os fájdalomküszöb fölötti forró ingerekkel aktiválható ún. „thermo-TRP” ioncsatorna. (Fig. 2) Ezenkívül intracelluláris jelátvitel révén a foszforilált TRPV1 aktiválhatósága szenzitizálódik (ingerküszöbe csökken, a kiváltott válaszok nagysága növekszik) G-protein mediált receptorokon ható több gyulladáskeltő mediátor (bradykinin, PGE2) hatására. Az idegnövekedési faktor (NGF) tirozinkináz-A (TrkA) aktiváción keresztül vált ki szenzitizációt (31). A TRPV1 homotetramer formában működik a plazma membránban, de másik thermo-TRP csatornával, nevezetesen a TRP-ankyrin-1 (TRPA1)-vel - fájdalomkeltő hideg ingerekkel és mustárolajjal aktiválható ugyancsak integratív nociszensor jellegű kationcsatornával - közösen heterotetramer formát is hozhat létre (Fig 2).

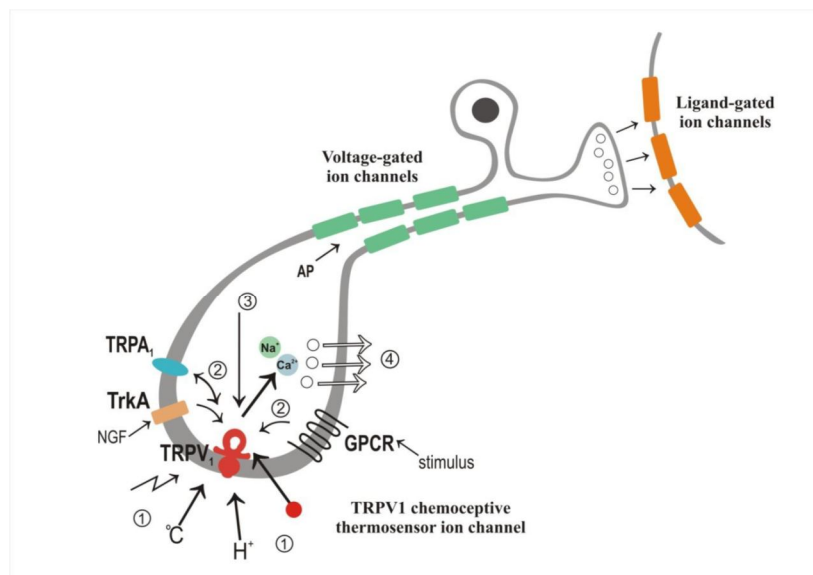


Fig. 2. Szolcsányi J., Sándor Z.: Trends Pharmacol. Sci. 2012 (31)

Paradox módon a TRPV1 génhiányos egereken hőnocicepcióban nem sikerült eltérést kimutatni a hagyományos latenciaidő mérésen alapuló módszerekkel

Az előző OTKA pályázat keretében (8) két hőküszöbmérésen alapuló módszert dolgoztunk ki u.m. az emelkedő hőmérsékletű forró lapot (increasing temperature hot plate (ITHP) és vízfürdőt (increasing temperature waterbath (ITWB)). Jelen kutatási támogatás segítségével egyértelműen sikerült bizonyítanunk, hogy ezek a módszerek alkalmasabbak a nociceptorokon ható analgetikumok vizsgálatára, mint az általánosan használt Hargraeves által bevezetett „plantar teszt”.

- 1.) Három külföldi gyógyszerfejlesztésben preklinikai vizsgálatára kiválasztott gyógyszerjelölt TRPV1 antagonistá vegyület (SB705498, BCTC, AMG9810) p-os minimális effektív dózisa különböző hiperalgémia modellekben 3-30-szor kisebb dózisban már hatásos volt az általunk bevezetett ITWB modellben mint a plantar teszten (18).
- 2.) Forró és hideg nocicepció küszöbhőmérséklet meghatározásával vizsgálva három TRPV1 agonista deszenzitizációs hatásvizsgálatában patkányon kimutattuk, hogy intraplantárisan adott kapszaicin (3.3-1000 nmol) és RTX (0.016-0.5 nmol) dózisfüggő módon 2-11 napig tartó forró hőküszöbemelkedést vált ki, míg az endogén N-oleoildopamin hatástalan. A nociceptív hidegküszöbre gyakorolt deszenzitizáció (alacsonyabb hőmérséklettel kiváltható nocifenzív válasz) a kapszaicin és RTX esetében kimutatható volt, de 2-4 nap múlva visszatért az eredeti értékre. Az eredmények alapján a TRPV1/TRPA1 heteromer funkció gyorsabb restitúciója tehető felelőssé a kétirányú antinocicepcióért, míg a tartósabb forró inger deszenzitizációja a nociceptív idegvégződés lassúbb restitúciójával hozható összefüggésbe (9).
- 3.) Patkányon kimutattuk, hogy akut forró inger által kiváltott enyhe hiperalgémia vagy műtét utáni fájdalom modellben (plantáris incízió) több órán át követhető hiperalgémiaiban eltérő mértékben de szerepet játszik a TRPV1 receptor, a bradykinin B2 és B1 receptora, lipoxigenáz metabolitok, P2X purinoreceptorok valamint a nitrogén monoxid (10).
- 4.) Érdekes eredményre vezetett a hőküszöbmérésen alapuló egér farkon kiváltott nocicepció sorozatvizsgálatra alkalmas módszerünk bevezetése. Paradox módon korábban egyetlen munkacsoport sem talált forró ingerre adott latenciamérés alapján vagy saját vizsgálatainkban talpon mért hőküszöb meghatározásával

különbséget TRPV1 génhianyos és vad típusú egerek között. Egér farkán azonban az alacsonyabb nociceptív hőküszöb már szignifikánsabban magasabb volt a TRPV1 knockout egerekben ($43.1 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ vs $45.4 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$). Így elsőként sikerült fiziológias körülmények között a TRPV1 szerepét a termális nocicepcióban kimutatnunk (Tékus és mtsai 2012).

- 5.) Nem volt ismeretes, hogy az érzőneuronokban expresszálandó újabb neuropeptid a PACAP milyen szerepet játszik a nocicepcióban ezért PACAP génhianyos egereken parciális idegsérüléssel kiváltott neuropathiás modellben és más hiperalgziás modellekben vizsgáltuk a mechanikai és termális nocicepciót és c-fos aktivációt a központi idegrendszerben. (14). Kimutattuk, hogy a PACAP-génhiányos egerekben a TRPA1 kation csatornát aktiváló formalin, ip ecetsav-indukálta nocifensor válasz valamint a c-fos aktiváció a nociceptív pályán szignifikánsan csökken a neuropathiás mechanikai hiperalgzia pedig hiányzik. A PACAP komplex, döntő mértékben mediátor szerepét további hiperalgesia modellben is sikerült kimutatnunk és amennyiben bizonyítást nyer, hogy hatása PAC1 receptoron keresztül manifesztálódik új analgetikus gyógyszer targeten ható sorozatvizsgálatokra nyílik lehetőség. A PACAP másik két receptora (VPAC1, VPAC2) ugyanis a VIP peptiddel közös és így gátlása számos mellékhatás forrása lehet.
- 6.) Mivel PACAP infúzió emberen erős migrént provokáló hatásának bizonyult a hatás és mechanizmus vizsgálatára PACAP knockout egereken is alkalmazható modellt állítottunk be. A trigeminovaszkuláris aktivációt nitroglicerinnel váltottuk ki és magatartási, meningeális mikrocirkulációs és c-fos aktivációs szövettani módszerekkel vizsgálva elsőként bizonyítottuk, hogy a PACAP lényeges trigeminovaszkuláris szenzitizációt és meningeális vazodilatációt vált ki és így potenciális mediátor szerepet játszhat a migrénes fájdalom kialakulásánál (27). Vécsei László és Tajti János (SZTE Neurológiai Klinika) munkacsoportjával együttműködve elsőként bizonyítottuk, hogy migrénes betegeknél a migrénes roham alatt szignifikánsan emelkedik a plazma PACAP-LI immunoreaktivitása (40).
- 7.) A TRPV1 kapszaicin receptor nocicepcióban, gyulladásban és hőregulációban játszott szerepének tisztázása céljából előállítottunk TRPV1 knockdown shRNA transzgenikus egértörzset. Lentivirális transzgenézissel a TRPV1 kis hajtű RNS szekvenciák interferáló hatásának segítségével olyan egértörzset hoztunk létre, melyben a TRPV1 expresszió 92%-al

csökkent anélkül hogy ugyanazon nociceptív neuronpopulációban a TRPA1 kifejeződése változott volna (19). In vivo a TRPV1 aktivációval kiváltott neurogén gyulladás, testhőmérséklet-csökkenés és hőregulációs vazodilatáció jelentősen gátolt volt de hyperthermia nem alakult ki, továbbá TRPA1 aktivációval kiváltott neurogén gyulladás is változatlan maradt (19).

- 8.) Izolált bélen a TRPV1 feltételezett endogén ligandjáról, az anandamidról kimutattuk, hogy kapszaicint mimikáló hatása nem TRPV1 receptoron hanem ciklooxygenáz termékek felszabadulásán keresztül jön létre (24). Izolátszervi vizsgálatokban a TRPV1 antagonisták közül a BCTC alkalmas TRPV1-mediálta hatások vizsgálatára, de más szerzők által leggyakrabban használt capsazepin és JódRTX több nem szelektív hatással rendelkezik, így ezen antagonisták in vitro alkalmazása nem bizonyító erejű TRPV1 receptorokon kifejtett hatás tekintetében (23). Nem-neurálisan és nociceptív neuronokban expresszálandó TRPV1 elkülönítésére denervációs és RTX előkezeléssel előkezelt állatok tesztelésével QPCR és immunohisztokémiai módszerekkel kritériumokat állítottunk fel (26). Humán szájnyálkahártya krónikus gyulladásában, (oral lichen planus) kimutattuk, hogy TRPV1 expresszálandó a nyálkahártya epithelium és vaszkuláris endotél sejtjeiben, a limfocitákban és fibroblasztokban TRPV1 mRNA és kvantitatív RT-PCR mérések alapján (6).
- 9.) A TRPV1 feltételezett endogén ligandjaival ellentétben az endogén resolvin D₂ és E₁-ről Serhan és mutsai kimutatták (ref. 31), hogy gátolják a TRPV1 kationcsatorna aktivációját. Eredményeink alapján resolvin D₂ 2-10 nM koncentrációban gátolja a TRPV1 agonista kapszaicinnal kiváltott Ca²⁺ influxot trigeminus neuronokon in vitro, a CGRP felszabadulást az idegvégződésekből és a Ca²⁺ akkumulációt TRPV1-et kifejező sejtvonalon. A korábbi adatokkal ellentétben a fenti gátlás nem G-protein által mediált másodlagos, hanem feltehetően a kationcsatornán kifejtett direkt hatás. A resolvin D₁ nem volt hatásos (Szőke és mutsai 2013).
- 10.) A nitrogénmentes komplex apoláros diterpen struktúrájú RTX kapszaicinnal több nagyságrenddel potensebb TRPV1 agonista hatása miatt felvetettük a lipid raftok szerepét a TRP csatornák kapuzó működésében (Szolcsányi 2008). TRPV1-et kifejező sejtvonalon és trigeminus dúcsejteken a koleszterin depléciója vagy a plazmamembrán szfingomielinjének lebontása szfingomielináz 30 perces előkezelésével továbbá a gangliozid bioszintézis gátlásával (D-PDMP) a kapszaicinnal

vagy RTX-el kiváltott Ca^{2+} influxot jelentősen gátolta, de a két agonista hatásának befolyásolása feltűnő eltéréseket mutatott (17) ami felvetette annak lehetőségét, hogy a TRPV1 kapuzó mechanizmusa még két vanilloid struktúra esetében is eltérő sztérikus konformációváltozás eredménye (Szolcsányi 2008), mely következtetést későbbi pontmutációs vizsgálatok megerősítettek (31). Lutein, mint természetes terápiában is használt tetraterpén karotinoid szelektíven csak a TRPA1-t aktiváló mustárolaj hatását gátolta in vivo és in vitro de nem hatott a TRPV1 agonista kapszaicinnel kiváltott hatásokra (25). A jelentős gátló hatás alapján a lutein egyes patológias állapotokban mint pl. cluster headache jelenleg is forgalomban lévő gyógyszerként terápiásan is bevezethető lehet. Legújabb még közlés előtt álló kísérleteink szerint (Szőke és mtsai 2013) szfingomielináz előkezeléssel kiváltott lipid raft károsítás csökkenti a TRPA1 agonista mustárolajjal kiváltott Ca^{2+} választ patkány trigeminus neuronokon és gátolja a TRPM8 agonista icillin hatását is de nem befolyásolja a kontrollként használt KCl-al kiváltott kalcium-beáramlást (Szőke és mtsai 2013).

Gyulladás

A TRPV1-et kifejező kapszaicin-szenzitív nociceptív érzőidegvégződésekből értágulatot és neurogén gyulladást kiváltó szenzoros neuropeptideken kívül (tachykininek, CGRP) korábbi vizsgálataink alapján gyulladásgátló hatású szomatosztatin is felszabadul a neuronok egyik szubpopulációjából. E két ellentétes hatású szenzoros neuropeptid regulációs rendszer a komplex ellentétes hatású humorális citokin szabályozáshoz hasonló, melyek a patológias állapotoktól függően, szervenként változó módon vesznek részt a gyulladási folyamatokban.

- 1.) Szomatosztatin 4 receptor génhiányos egereken kimutattuk, hogy a carrageenin által kiváltott akut gyulladás és mechanikai hiperalgéria, a Freund adjuvánszal előidézett krónikus arthritis és oxazolonnal létrehozott késői típusú hiperszenzitív bőrreakció sokkal súlyosabb a sst4 génhiányos egereknél. Hasonlóképpen intranasalis lipopoliszaharid (LPS) által kiváltott légúti gyulladás és bronchiális hiperreaktivitás is súlyosabb ezekben az egerekben (2). Az eredményeink alapján a TRPV1-et kifejező kapszaicinre érzékeny interoceptorok a gyulladás gátlásában is lényeges szerepet

játszanak és a sst4 receptor ígéretes gyógyszer-target. Korábbi szabadalmaink e téren történő folytatása jelenleg támogatás hiánya miatt szünetel.

- 2.) Mellkasi és ortopédiai műtéteknél a vérplazma szomatosztatin szintje radioimmun vizsgálataink alapján szignifikánsan emelkedik 55-60%-al. Szeptikus állapotú betegek plazma szomatosztatin szintje a kontrollokénak 3-szorosára nőtt ami felveti annak a lehetőségét, hogy állatkísérletes adatainkban bizonyított szisztémás gyulladásgátló hatás melyet kapszaicin-érzékeny nociceptorokból felszabaduló szomatosztatin fejt ki (21) műtéti körülmények és pathológiás állapotban embernél is szerepet játszik (15).
- 3.) LPS endotoxin által kiváltott légúti gyulladás egér-vizsgálataink szerint a TAC4 gén által kódolt endokininek és hemokinin NK1 receptoron kifejtett hatására jön létre TAC1 génhiányos, NK1 génhiányos és TAC1(-/-) NK1(-/-) kettős knockout egereken végzett vizsgálatok szerint. A TAC1 gén által képződött P-anyag és NKA szignifikáns szerepet játszik a gyulladás kialakulásában, de a gyulladással bronchiális hiperreaktivásban más tachykininek így a hemokinin-1 felszabadulása is fontos (12).
- 4.) A neurogén gyulladást mediáló TAC1 gén által képződő P-anyag és a nem-neurális TAC4 gén által képződő hemokinin egyaránt potens NK1 agonista. Freund adjuvánssal kiváltott krónikus ízületi gyulladásban Tac1 ill. Tac4 génhiányos egértörzsek segítségével kimutattuk, hogy a nem-neurogén NK1 aktiváció (hemokinin) játszik szerepet ebben a krónikus reumatoid arthritis állatkísérletes modelljében és nem a neurogén gyulladásért felelős P-anyag (34). Ebben a krónikus ízületi gyulladással modellben a TRPV1-et kifejező nociceptorokból felszabaduló szomatosztatin gyulladásgátló hatása jelentős (21).
- 5.) A TRPV1-et kifejező neuronok G protein által mediált proteáz-aktivált receptor-2-t (PAR-2) is expresszálnak. Receptor antagonistá (SLGR1-NH2) ízületbe adásával bizonyítottuk egéren és patkányon, hogy kísérletes ízületi gyulladásban a PAR-2 szerepet játszik a TRPV1-idegvégződésekre gyakorolt hatása révén mind a hiperalgéziában mind pedig a gyulladásban (kivédhető volt TRPV1 antagonistával és nem jött létre TRPV1 génhiányos egéren).
- 6.) PACAP génhiányos egereken a bőrön oxazolonnal kiváltott késői (1-2 nap) gyulladással ödéma súlyosabb formában jött létre, de a gyulladással sejtek akkumulációja és mieloperoxidáz aktivitás változatlan maradt ami a PACAP mérsékelt szerepére utal az oxazolonnal kiváltott hiperszenzitív bőr-reakcióban egéren (13).

PACAP génhiányos egereken végzett vizsgálatok az endotoxinnal (LPS) kiváltott légúti gyulladásos modellben viszont arra engedtek következtetni, hogy a PACAP gátolja, protektív hatást fejt ki az LPS által indukált légúti gyulladásban és bronchiális hiperreaktivitásban (20).

- 7.) Egéren dextrán szulfáttal kiváltott colitis széleskörben alkalmazott modell vizcserális gyulladás és hiperalgémia vizsgálatára. TRPV1 génhiányos egereken szövettani vizsgálat, mieloperoxidáz meghatározás és citokin-spektrum detektálás alapján a TRPV1 proinflammatorikus szerepe 2%-os p.os dextrán adása esetén kimutatható volt, de súlyosabb colitissnél (5%-os dextrán) a neurogén gyulladást jelző TRPV1 által mediált hatás már nem játszott lényeges szerepet.
- 8.) A kapszaicin-szenzitív TRPV1-et kifejező neuronok gyulladásgátló-antinociceptív hatását különböző patofiziológiai folyamatokban korábban és jelen OTKA projektben (2) bizonyítottuk és az eredményeket összefoglaló közleményben publikáltuk (21). A szomatosztatin-14 (SST-14) neuropeptidhez hasonló struktúrájú peptidet a cortistatin-14-et (CST-14) újabban mint gyulladásgátló potenciális szöveti hormont identifikálták. Vizsgálataink szerint (28) a CST-14 a SST-14-nél kevésbé potens agonista a sst1 és sst4 – terápiásan releváns – receptorokon, de jobban gátolta az endotoxin által kiváltott interleukin (IL)-1 β képződését a peritoneális makrofágokban. A CST-14 a SST-14-nél kevésbé volt hatásos a szenzoros neuropeptid (CGRP) felszabadulás gátlásában, de több gyulladásos modellen hasonló antiflogisztikus hatást fejtett ki (28). Cikloszomatosztatin mint általános (sst1-5) receptor antagonistá széleskörben használt tesztanyag tengerimalac izolált bélen azonban meglepő módon opioid agonista hatást vált ki, ami alkalmazásánál csak egyéb vizsgálatok együttes eredményeivel együtt tekinthető a szomatosztatin szerepére vonatkozóan bizonyító erejűnek (22). Kimutattuk azt is, hogy human izolált vékonybél hosszanti izomzatának kolinerg kontrakcióját a morfin 1-10 μ M koncentrációban nem gátolja, míg a tengerimalac esetében a dóziszfüggő hatás már 0.1 μ M-tól kimutatható (7).

Összefoglaló közlemények következtetései

- 1.) A kapszaicin-érzékeny nociceptorok perifériás blokkolása, destrukciója 8%-os kapszaicin tartalmú tapasszal 3 hónapig tartóan jelentősen és szignifikánsan csökkentette az analgetikus terápiákra általában rezisztens postherpeticus és HIV-indukálta tartós neuropathiás fájdalmat több mint 2000 betegen az összesített Cochran Database alapján (Derry és mtsai 2013). Kiemeltük ennek a terápiás bizonyítéknak elvi jelentőségét, rámutatva arra, hogy ez a felfedezés első ízben bizonyította, hogy neuropathiás fájdalom nem csupán központi idegrendszeri támadáspontú gyógyszerekkel csillapítható és az u.n. „nociceptor fájdalom” a széles körben hangoztatott véleménnyel ellentétben nem kizárólag élettani körülmények között játszik szerepet. Ennek a klinikailag alátámasztott eredménynek jelentőségét két összefoglaló közleményben fejtettük ki (31, 37), melyekben a TRPV1 agonisták hatásmechanizmusáról és a TRPV1 antagonisták hőérzékelést károsító on-target mellékhatásának elkerüléséről továbbá nociceptorokon ható analgetikumok új irányainak jelentőségéről vontunk le következtetéseket.
- 2.) A szenzoros transzducer TRPV1 kationcsatornát egyes szerzők a feszültségfüggő ioncsatornák közé más szerzők a ligandfüggő ioncsatornák közé sorolják. TRPV1 pontmutációs struktúra-funkció összefüggéseit összefoglaló munkánk alapján a TRPV1 ioncsatornát (feltehetően más termo-TRP csatornákkal egyetemben) egy harmadik típusú „chemoceptív thermosensor” multisztérikus kapuzó működésre specializálódott ioncsatornának tartjuk (2. ábra 31). Így nociszenzor jellege miatt természetes endogén ligandokkal, hővel, depolarizációval számtalan exogén kémiai anyaggal aktiválható kationcsatorna a ligand-függő ioncsatornáktól eltérően rendkívül különböző konformációs változásokkal „multisteric” módon végzi „kapuzó” funkcióját (31).
- 3.) A TRPV1-et kifejező nociceptorok egyik alcsoportjából felszabaduló szomatosztatin szisztémás gyulladásgátló és antinocicepciót kiváltó „sensocrine” működésének bizonyítékait felkérésre review közleményben foglaltuk össze (21) és összegeztük azokat az eredményeinket, melyek szerint a sst4 és sst1-ben ható agonisták ígéretes analgetikus/gyulladásgátló gyógyszerjelölt molekulák.

- 4.) Nociceptorokon ható endogén mediátorok sejtszintű hatásait in vitro sejttesten és nem az idegvégződésen vizsgálják. Az endogén fájdalomkeltő mediátorok hatásaiban az eltéréseket és azonosságokat a neuronális és nociceptív idegvégzések válaszaiban felkérésre írt összefoglaló munkánk a *Physiol. Rev.*-ban jelent meg (29).

Irodalom

Caterina M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine J.D. Julius D.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816-824, 1997.

Derry S., Sven-Rice A., Cole P., Tan T., Moore R.A.: Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub3.

Gavva N.R.: Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends Pharmacol Sci* 29, 550-557, 2008.

Szolcsányi J.: Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 38, 377-384, 2004.

Szolcsányi J., Sándor Z.: Multimeric TRPV1 nociceptor: a target for analgesics. *Trends Pharmacol Sci*, 33(12), 646-655, 2012.

Szőke É., Sággy É., Helyes Zs., Szolcsányi J.: Role of shingomyelin and lipid raft in TRP ion channel activation. In: *Brit. Pharmacol. Soc. Focused Meeting on Neuropeptides, London Paper P040, 2012.06.07-09.* (abstract)

Tékus V., Hajna Zs., Horváth A., Kun J., Bölcskei K., Szolcsányi J., Helyes Zs.: Role of the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 and Ankyrin 1 (TRPV1 and TRPA1) ion channels in thermonociception in mice. *Clinical Neuroscience* 65(1) p. 68, 2012. (abstract)

Dr. Szolcsányi János

témavezető

