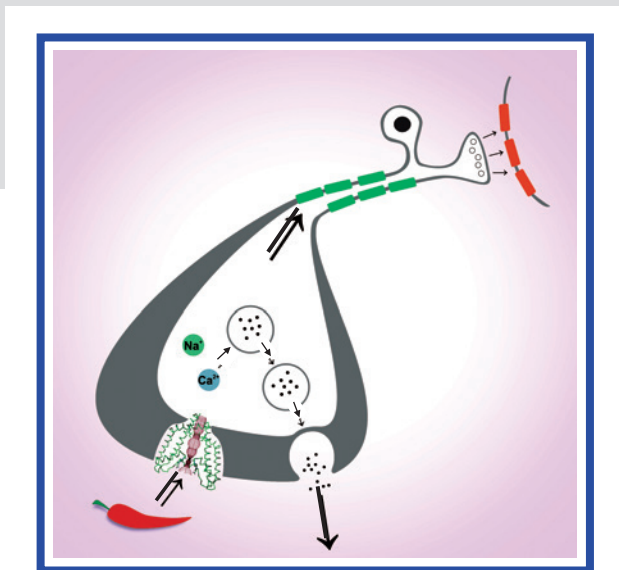


Szolcsányi János

# Kapszaicin-érzékeny kettős funkciójú idegvégződések perifériás idegi szabályozó rendszere





*Studia Physiologica*  
Fasciculus 22

# **Kapszaicin-érzékeny kettős funkciójú idegvégződések perifériás idegi szabályozó rendszere**

*Szolcsányi János*



A kötet megjelenését a *Magyar Tudományos Akadémia*, a *Richter Gedeon NyRt.*, a *Studia Physiologica Alapítvány* és a *Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió Kft.* támogatása tette lehetővé.

Sorozatszerkesztő: *Nagy Zoltán*

Nyelvi lektor: *Székely György, Pethő Gábor*

Címlapkép: A kapszaicin-érzékeny TRPV1 receptort kifejező perifériás idegvégződések kétirányú szenoros és mediátor-felszabadulást kiváltó effektor funkciójának sematikus ábrázolása a 9. és 10. ábrák alapján (ref. 67, 68).

© *Szolcsányi János, 2017*

© *Semmelweis Kiadó, 2017*

**ISSN 1219-2791**

**ISBN 978-963-331-412-8**

A könyv szerzői jogi oltalom és kizárólagos kiadói felhasználási jog alatt áll. Bármely részének vagy egészének mindennemű többszörözése kizárólag a sorozatszerkesztő, a szerző és a kiadó előzetes írásbeli engedélye alapján jogszerű.



Felelős kiadó: *dr. Táncos László* igazgató

Tördelőszerkesztő: *Békésy János*

Borítóterv: *Táncos László*

SKD: 563

Nyomta és kötötte: *Érdi Rózsa Nyomda Kft.*

Felelős vezető: *Juhász László*

## Bevezetés

A kapszaicinhez olyan szorosan kötődő félévszázados kutatásaim azon meggyőződésemből fakadt, hogy szelektíven ható növényi hatóanyagok segítségével olyan új világot tárhatunk fel, melynek lényegét modern műszerpark segítségével sem lehet megközelíteni. Bevezetesként legyen erre példa a neurohumorális ingerületátvitel bizonyításának a története.

Az idegrendszer működésének feltárásában meghatározó fontosságú volt a neurohumorális ingerületáttevődés felfedezése a perifériás idegrendszerben. Érdekes módon e koncepció kidolgozásához az a tény vezetett, hogy néhány zseniális kutató a XIX. század második felétől mérgező növényi alkaloidok hatásmechanizmusára kívánt fényt deríteni. A sorban az első kétségtelenül Claude Bernard (1818-1878) volt, aki a curare, az indián nyílméreg hatásmechanizmusára volt kíváncsi.

1844-től kezdte curare-kísérleteit, hogy feltárja a mérgező izombénító hatásának mechanizmusát és 1856-ban (1) publikálta híres békaláb-ligatúra kísérletét (részletes ábrákkal illusztrált ismertetését lásd 2. irodalom), mely után világossá vált, hogy a curare hatása a mozgatóideg és a harántcsíktal izom közötti ingerületáttevődés fel-függesztésére vezethető vissza. Kizárta annak lehetőségét, hogy a curare befolyásolná a szenzoros és mozgató idegek funkcióját vagy közvetlenül bénítaná a harántcsíktal izomrostokat. Érdekes módon azt a további következtetést, hogy a curare nem a motoros idegvégződésre, hanem az ideg és izom közötti „zónára” hat 1866-ban Vulpian fogalmazta meg (2), az elektrofiziológus DuBois-Reymond pedig 1877-ben elektromos jelátvitel helyett zseniális meglátással a mozgatóideg-végződésből felszabaduló kémiai anyag motoros véglemezre való hatásával magyarázta az ingerületáttevődést és a curare blokkoló hatását (3).

Több növényi mérgező hatóanyag hatásmechanizmusának feltárása jelentett mérföldköveket az autonóm idegrendszerénél is a kémiai ingerületátvitel feltárásának története során. Így a nadragulyából (*Atropa belladonna*) izolált atropin egyaránt gátolta mind az *Amanita muscaria*-ból izolált muszkarin, mind pedig a vagus ideg izgatásával kiváltott szívhatásokat. A vaguszgató hatás blokkolását először Becold és Bloebaum mutatta ki 1867-ben (3).

Az autonóm idegrendszer perifériás szerveződésének leírásában és a kémiai ingerületátvitelnél a kémiai anyagra specifikus jelfogó receptor koncepciójának kidolgozásában az úttörő szerepet John Newport Langley játszotta. Érdekes módon pályakezdő élettanász kutatóként ő is mérgező hatású, jellegzetes tüneteket kiváltó növényi kivonatokat vizsgált. Ezek közül 1875-ben kimutatta, hogy a *Pilocarpus jaborandi* dél-amerikai cserje kivonata, mely pilocarpin alkaloidot tartalmaz a vagus ideg izgatásához hasonló gátló hatást vált ki különböző kísérleti állatok szív működésére. A „jaborandi” kivonat hatását atropint tartalmazó kivonattal dóziszfüggő módon gátolni tudta, a curare viszont teljesen hatástalan volt az idegi úton kiváltott szívizomhatásokra (4). Különböző szerveken végzett hasonló idegválaszok farmakológiája vezette végül arra a következtetésre, hogy 1886-ban elkülönítse a viscerális szerveket beidegző idegrend-

szeren belül a „thoracic” szimpatikus és a „cervico- cranial and sacral” paraszimpatikus idegrendszer. Az 1889-es év további mérföldkő volt, mivel felismerte, hogy a nikotin szelektíven „paralizálja” a perifériás ganglionokat (5), és a továbbiakban a nikotint rutinszerűen használta a ganglionáris ingerületátvitel jelenlétének bizonyítására. Több évtizedes kutatása mérgező hatású növényi kivonatokkal, alkaloidokkal vezetett olyan alapvető következtetésre, melyet Langley 1905-ben fogalmazott meg először, nevezetesen azt, hogy az idegingerület kémiai átvitele a beidegzett szerveken található különböző „receptive substance” hatáshelyeken, vagyis jelfogó farmakológiai receptor aktiválása révén jön létre, melyeket szelektíven ható növényi hatóanyagokat blokkoló hatás alapján sikerült felderítenie (6).

További növényi anyagokkal végzett perdöntő kísérletek adtak támpontot ahhoz a felismeréshez, hogy a fenti kémiai ingerületátvitelben az acetilkolin szabadul fel, mely különböző beidegződési helyeken eltérő növényi hatóanyagokra érzékeny receptorokon fejti ki hatását. Az acetilkolint Hunt és Taveau 1906-ban szintetizálta, és annak atropinnal gátolható potens vérnyomáscsökkentő hatásáról is beszámoltak. Az acetilkolin vegetatív idegrendszeri hatásainak szisztematikus vizsgálatáról és a muszkarin szerű receptorális hatásokról Dale számolt be 1914-ben (7).

Dale a Wellcome gyógyszergyárnál az anyarozs ergot alkaloidok toxikus hatását vizsgálva kimutatta, hogy az ergot-kivonat acetilkolint is tartalmaz, melynek hatásait ezután tovább vizsgálta. Dale a végső következtetéssel, nevezetesen azzal, hogy a nervus vagus idegvégződéseiből ingerületátvivő acetilkolin szabadul fel adós maradt, mivel az acetilkolin gyors elbomlása miatt kétségei is voltak. Így a kétségtelen bizonyítékot Otto Loewi izolált, átáramoltatott békaszív kísérletei szolgáltatták. Az egyik békaszívet beidegző vagus ingerlése után a perfúziós folyadék a másik békaszíven is kiváltotta a vagusingerlésre jellemző szívhatásokat (2,3) melyeket atropinnal blokkolni, a kolineszteráz-bénító – szintén növényi hatóanyag – fizosztigminnel pedig fokozni lehetett. Közismert ennek az elegáns bizonyítéknak a tudománytörténeti érdekessége. Az ötlet álmában született meg, és ennek hatására felébredve azt gyorsan papírra vetette. Másnap reggel azonban feljegyzéseit nem tudta elolvasni és az ötlet sem jutott eszébe. Húsvét vasárnap éjjelén azonban az álom megisméltődött. Ekkor azonban azonnal bement a fűtetlen laboratóriumba, és még az éjjel sikerült bizonyítania az eredményt (feltehetően a hidegben a kolineszteráz csökkent hatásossága miatt). A további kísérletekben, fizosztigminnel gátolva a kolineszterázt a kísérletet a cáfolatokkal szemben többen szintén meg tudták ismételni (2,3).

A szimpatikus neurotranszmitter felfedezésében a növényi hatóanyagok szerepéről a Dale által vizsgált ergot alkaloidok adtak támpontot. Felfedezte, hogy az ergot alkaloidok egyaránt kivédik a szimpatikus idegizgatás és a mellékvese kivonatok vérnyomás-emelő hatását. A mellékvese-kivonat és szimpatikus idegek izgatásának hatása hasonló, de nem teljesen azonos volt (noradrenalin vs. adrenalin), így Langley fiatal munkatársa, Elliott fogalmazta meg először (mestere óvatosságával dacolva) a szimpatikus idegek adrenerg transzmissziójának elméletét (8).

Az idegingerület kémiai átvitelével kapcsolatos felfedezésért Sir Henry Hallett Dale-t és Otto Loewi-t 1936-ban fiziológiai/orvostudományi Nobel-díjjal tüntették ki. Langley

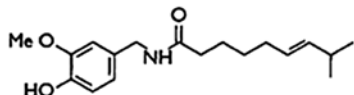
akkor már nem élt (4). Negyven év eltelté után a molekuláris biológiai és egyetlen ioncsatornáról elvezető módszerek bevezetését követően a szintén Nobel-díjas Nehernek és Sakmann-nak sikerült direkt módon bizonyítania, hogy az acetilkolin a klónozott, ismert struktúrájú nikotinos receptor izgatásával vált ki elektromos jelet (2).

# A kapszaicin-deszenzibilizáció felfedezése és jellegzetességei

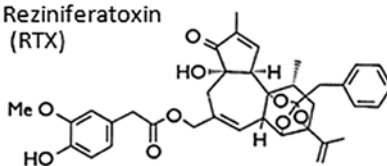
A fűszerként használt csípős paprika (*Capsicum annum*) hatóanyagának, a kapszaicinnek (capsaicin) az érző receptorokat izgató, étvágyfokozó, nagyobb koncentrációban égető érzést kiváltó hatása közismert. Az amerikai kontinensen őshonos paprikát régészeti bizonyítékok alapján már mintegy 7000 éve fogyasztották és több ezer éve már termesztették is. Európába Columbus hozta első útja alkalmából, melyet hajónaplójában is megemlíti 1493-ban. Étvágyjavító hatásán túl a népi gyógyászatban is használták, és a paprika alkoholos vagy olajos kivonatait már a XIX. század gyógyszerkönyveiben megtaláljuk, mint „bőrizgató” „ellenirritáns” helyi hatású fájdalomcsillapító készítményt (9). A kapszaicin kémiai szerkezetét Thresh 1876-ban írta le (1. ábra). A kapszaicin hatásairól az első kísérletes vizsgálatokat Hőgyes Endre közölte nemzetközi szaklapban (10). Beszámolt arról, hogy önkísérlet alapján a kapszulában bevett kapszaicin fokozza a perisztaltikát, és ismert bőrvörösítő hatása ellenére az anyag viszonylag szelektíven izgatja a szenzoros idegvégződéseket. Szembeötlő módon azonban ez a munka nem váltott ki olyan érdeklődést, mint az autonóm idegrendszerre szelektíven ható növényi anyagok vizsgálata, és folytatás hiányában ez a kutatási irány jóformán teljesen feledésbe merült.

## TRPV1 agonisták

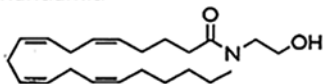
Kapszaicin



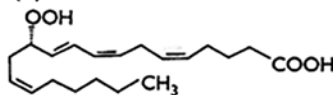
Reziniferatoxin  
(RTX)



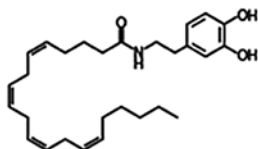
Anandamid



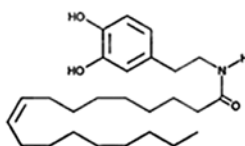
12(S)HPETE



N-arachidonil-dopamin



N-oleoil-dopamin



1. ábra. Növényi eredetű (kapszaicin, reziniferatoxin) és endogén TRPV1 agonisták: a kannabinoid anandamid, a lipoxigenáz metabolit 12-S-hidroperoxideiketetra-senoinssav (12(S)HPETE), N-arachidonil-dopamin és N-oleoil-dopamin szerkezeti képlete.



Mintegy hetven évvel később Jancsó Miklós a szegedi Gyógyszertani Intézet professzora a „reticuloendoteliális” (makrofág és endotél) rendszer (RES) kolloidális anyagokat tároló képességének aktivációjában a szövetekből felszabaduló hisztamin mediátor szerepét mutatta ki változatos gyulladáskeltő anyagok hatására (11). Abban az időszakban, hazánkban az első antihisztamin hatású vegyületekhez ( $H_1$  antagonisták) még alig lehetett hozzájutni, ezért hisztamin nagy dózisaival egéren, patkányon és tengerimalacon – szisztémás vagy lokális adással – hisztamin iránti „deszenzibilizálást” hozott létre, melynek segítségével kimutatta, hogy a legkülönbözőbb gyulladós modellekben a RES-aktiváció hiányzik a hisztaminnal előkezelt állatokban. Ezen vizsgálatok során vette észre feleségével, Gábor Arankával végzett kísérletekben, hogy a kapszaicinnal is ki lehet váltani a „deszenzibilizációt” mely a gyulladós válaszokat, így a RES aktivációját is kivédte. Ekkor még Jancsó Miklós a kapszaicint, mint igen hatásos hisztamin-felszabadító anyagot említi (12). Tüzetesebb vizsgálatai azonban egy teljesen új jelenség véletlen felfedezéséhez vezettek (13, 14, 9). A „hisztamin-deszenzibilizáció” ugyan kivédte a fájdalomkeltő anyagok által kiváltott gyulladós válaszokat, de nem gátolta azok szenzoros izgató hatását. Ezzel szemben kapszaicin-deszenzibilizáció után az irritánsok nem várt módon (véletlen felfedezés: serendipity) védekező válaszokat sem váltottak ki. Így a kapszaicin szembe cseppentése után helyileg, szubkután vagy intraperitoneális előkezelés után pedig testszerte a legkülönbözőbb vegyületekkel kiváltott védekező, elhárító, nocifensív válaszok is elmaradtak, míg „hisztamin deszenzibilizáció” ilyen hatást nem váltott ki. Lényeges megállapítása volt az is, hogy az általános kémiai érzéketlenség ellenére az előkezelt állatoknál a fizikai behatások (mechanikus, forró vagy elektromos ingerek) változatlanul hatásosak maradtak.

Az „érzőideg-végződés deszenzibilizálása” jelenségéről egy előadásban számolt be először, melynek rövid összefoglalójában (15) Jancsó Miklós és Jancsóné Gábor Aranka megkülönböztetnek kémiaileg specifikus nikotinnal kiváltott deszenzibilizációt és kémiaileg nem-specifikus, napokig tartó kapszaicin-deszenzibilizációt. Ezen eredményekről írt kézirat közlését az *Experientia* c. folyóirat szerkesztősége elutasította, és Jancsó Miklós ezután további kéziratot a kapszaicin hatásairól már nem is küldött el bírálatra nemzetközi folyóiratokhoz (9, 14). Több német és angol nyelvű előadáskivonata, valamint 1955-ben megjelent könyvének egy kapszaicinnal foglalkozó fejezete (13), továbbá a Magyar Tudományos Akadémián elhangzott magyar nyelvű előadásának teljes angol fordítása (16) hazánkban kívül is hozzáférhető volt, mégis fontosnak érztem, hogy korai eredményeit, összes németül vagy angolul megjelent előadáskivonatát, véleményét híven idézve könyvfejezetek formájában összerendezve felsoroljam (17, 18, 9), és e témakörben publikálatlan eredményeit összefoglaljam (17). Összefoglaló munkát a kapszaicin hatásairól Jancsó Miklós 1966-ban bekövetkezett korai halála előtt egy évvel Molnár Jenő publikált (19), melynek kéziratát Jancsó még olvasta, és amely szintén híven tükrözi a kapszaicin hatásmechanizmusáról 1965-ben hazánkban kialakult véleményt.

Saját tudományos munkásságom egy életre összefonódott a kapszaicinnal kapcsolatos kutatásokkal (20), mivel 1962-ben orvosi diplomám megszerzését követően a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézetébe kaptam állást, és Jancsó

Miklós munkatársának fogadott, majd egy-két hét után engem bízott meg a feladattal, hogy közös kísérletekben teszteljük patkányon a n. saphenus ingerlése után a neurogén gyulladásért felelősnek tartott bradikinin felszabadulását. A biológiai titrálást patkány izolált uterusán végeztem. A kísérletsorozat sikeres volt, és az ingerelt oldalról kivágott lábháti bőrt 30 percig Krebs oldatba helyezve valóban több bradikinin-szerű hatás volt kimutatható, mint abban az oldatban, amelyben előzőleg a kontroll oldali bőrdarabot tartottuk. Jancsó Miklós több előadásának összefoglalójában meg is fogalmazta, hogy szerinte bradikinin vagy hozzá hasonló peptid váltja ki a neurogén gyulladást (9, 14). Nekem azonban az volt a véleményem, hogy a bradikinin az ingerlés hatására a szövetek közé kiáramló plazmából kininogenáz hatására és nem az idegvégződésekből juthatott az extrakciós folyadékba. Erre utalt, hogy az ingerelt és kontroll oldal közötti különbség a bőrdarabokat már nem tartalmazó sóoldatok között egyre nőtt állás közben. Mivel ez utóbbi véleményem eltért Jancsó Miklós korábbi írásaitól, ezért ezekről az adatokról a posztumusz közös szerzőséggel megjelent közleményeinkben nem tettünk említést (21, 22). Később patkány izolált duodenum-preparátumon kimutattuk, hogy a kivonat esetenként bradikininre jellemző relaxációt vált ki, de a P-anyagra jellemző simaizom-összehúzódás alapján már 1972-ben (egy évvel ezen neuropeptid szerkezetének felderítése előtt) megfogalmaztuk azt a feltételezésünket, hogy a P-anyag lehet a neurogén gyulladás mediátora (23, 9).

Jancsó Miklós, feleségével együtt korán felfedezte azt is, hogy a kapszaicin szubkután (sc.) adása jelentős testhőmérséklet-csökkenést vált ki egéren, patkányon és tengerimalacon, mely kapszaicinnal előkezelt állatokban a szenzoros izgató és neurogén gyulladást kiváltó hatással egyetemben szintén teljesen hiányzott (13). Miután az évek során a jelenségben a hisztamin szerepe nem látszott bizonyítottnak, érdekesnek ígérkezett a kapszaicin testhőmérséklet-szabályozásra gyakorolt, hónapokig tartó hatásában a hypothalamus preoptikus area (POA) centrális melegszenzorainak szerepét megvizsgálni. 1963-tól kezdve – elsősorban új neurofiziológiai módszerek beállításával kapott eredmények alapján – kerestem erre közvetlen bizonyítékokat, melyekről Jancsó Miklós egy közös MÉT előadás formájában számolt be (24).

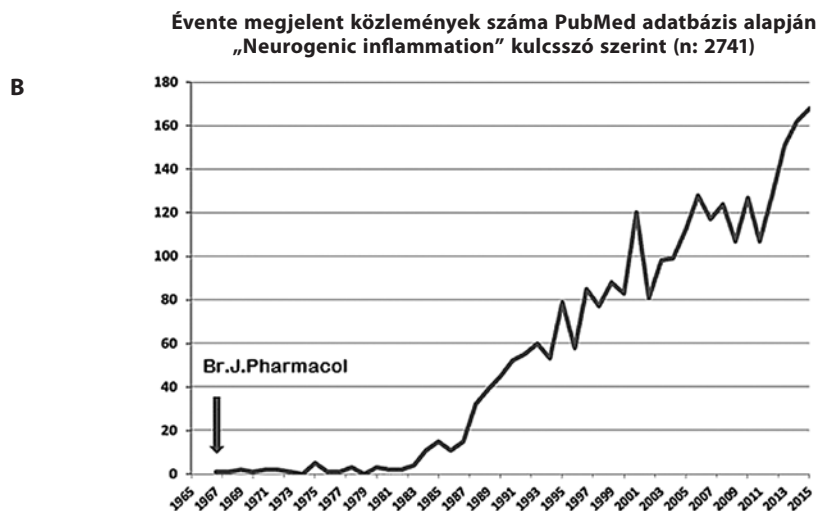
A leglényegesebb új eredmények ebből a periódusból (1962-1965), melyeket egy összefoglaló munkán és egy módszertani közleményen kívül négy posztumusz közleményben (21, 22, 25, 26) jelentettünk meg angol lapokban az alábbiakban foglalhatók össze.

1. Érzőidegek (n. saphenus, n. trigeminus) antidromos izgatása az innervált területen gyulladós plazmakiáramlást vált ki a venulák permeabilitását fokozódó hatása révén. A venulák falát kirajzoló kolloidális ezüst pár óra múlva tárolódik a szöveti hisztiocitákban. Így a neurogén gyulladás létezését direkt módon elsőként bizonyítottuk, mivel antidrómos idegizgatással nem egyszerű arteriolás értágulatot (antidrómos vazodilatáció), hanem valódi gyulladós választ váltottunk ki.
2. A kapszaicinnal, mustárolajjal vagy xilollal kiváltott neurogén gyulladás denervált bőrterületen az idegátmetszést (n. saphenus, n. trigeminus) követő degeneráció után nem váltható ki, de akut idegátmetszés után 8-20 óráig a hatás megmarad.

3. A helyi vagy szisztémás kapszaicin-deszenzibilizáció mind az irritánsokkal, mind pedig a szenzoros idegek antidrómos izgatásával kiváltott neurogén gyulladást kivédi. Szisztémás deszenzitivizáció után a kapszaicin nem vált ki akciós potenciálokat, de a taktilis ingerek hatásossága változatlan marad.
4. A helyi érzéstelenítőkkel kiváltott axonális vezetés blokkolása a nocicepciót kivédi, de nem gátolja a kapszaicinnal és más fájdalomkeltő anyaggal kiváltott neurogén gyulladást. Nincs szükség tehát axonreflexre ahhoz, hogy az érzőideg végződésekből felszabaduló mediátor patkányokon gyulladást vagy emberi bőrön hiperémiát váltson ki.
5. A kapszaicin sc. adásával kiváltott testhőmérséklet-csökkenést is teljesen kivédi a szisztémás kapszaicin-deszenzibilizáció. Mind az izgató, mind a tartós, hetekig- hónapokig tartó blokkoló hatásban a hypothalamus medialis preoptikus area-jának melegszenzorai lényeges szerepet játszanak.
  - a) A mediális preoptikus area (POA) lokális melegítésével kiváltott testhőmérséklet-csökkenés és a didergés-gátlás kapszaicin-előkezelt állatokon jelentősen lecsökken vagy hiányzik.
  - b) Kapszaicin intracerebrális adása a POA területére a testhőmérséklet csökkenését és a didergés gátlását váltja ki. Korábban sc. előkezelt állatoknál a hatások alig jelentkeztek.
  - c) Kapszaicinnal deszenzibilizált állatok meleg környezetben, vagy lázkeltők adását követően, illetve nociceptív stressz után nem tudnak védekezni testük túlmelegedésével szemben, míg a hideg környezetben nyugalmi testhőmérsékletük megegyezik a kontroll, előkezeletlen állatokéval. Hasonló, hetekig tartó hőreguláció-károsodás jön létre azokon az állatokon is melyeket csak intracerebrális kapszaicin injekciókkal deszenzibilizálunk.
  - d) Macskák POA területére adott kapszaicinnal végzett kísérletekben meleg környezetben kiváltott lihegést és talpon izzadást is ki lehetett védeni; és ezen állatok meleg környezetben kevésbé tudtak védekezni testük túlmelegedésével szemben, a lihegés is csak később jelentkezett. Ezekre az eredményekre azonban már csak rövid utalás történt (18).

## A kapszaicin izgató és tartós szenzoros blokkoló hatásának mechanizmusa

A kapszaicin hatásaival kapcsolatos eddig felsorolt eredmények melyek színvonalas nemzetközi folyóiratokban jelentek meg azonban mégis évekig visszhang nélkül maradtak (2. ábra). Ennek okai közül kiemelhető, hogy 1965-ben jelent meg Melzack és



**2. ábra. Évente megjelent közlemények száma a PubMed adatbázis alapján. A.** Capsaicin illetve TRPV1 kulcsszavaknál n: 2016. jan. 12-ig megjelent összes közlemény száma. Capsaicin receptor: első közlemény 1975-ben (32), amely a kapszaicin izgató és deszenzitizáló hatását farmakológiai receptorális hatásnak tulajdonítja szerkezet-hatás összefüggések alapján. Cloned receptor: a kapszaicin receptor klónozása 1997-ben (63). Gyógyszer: első FDA által neuropathia kezelésre engedélyezett kapszaicin hatóanyagú gyógyszer bevezetése. **B.** Idegi eredetű gyulladás, kulcsszó: neurogenic inflammation. Br. J. Pharmacol. folyóiratban 1967-ben közölt első direkt bizonyíték (21).

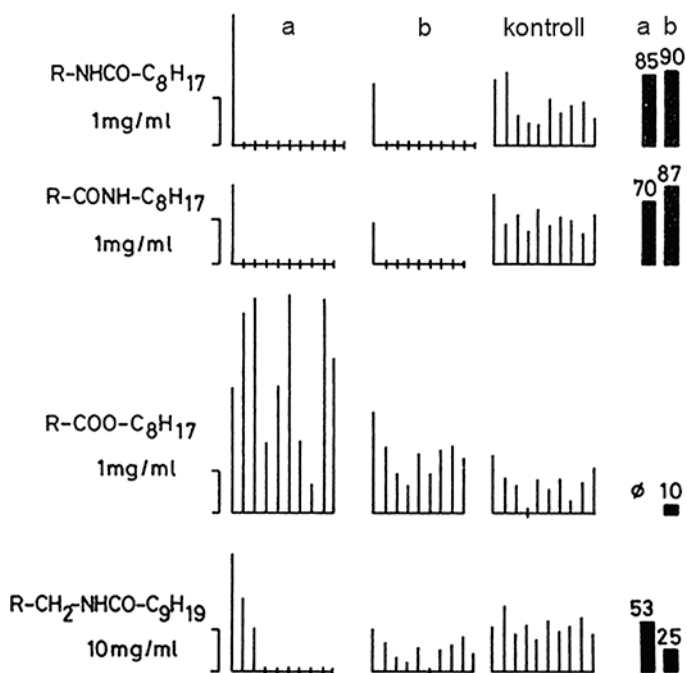
Wall átütő hatású Science közleménye (27), melyben a fájdalom érzékelésének kiváltásában a gerincvelő hátsó szarvában vékony rostokból befutó facilitáló, vastag rostoknak pedig gátló hatású kapu-szabályozó (gate control) teóriáját írták le. E koncepció egyik alappillére az volt, hogy a Sherrington által feltételezett nociceptorok (28) vagyis fájdalmas ingerek jelzésére specializálódott érzőideg-végződés létezésére meggyőző bizonyíték hiányzott. Következtetésük ezért az volt, hogy nociceptorok nem léteznek. Így hazánkban is többen feltételezték, hogy a kapszaicin hatása a vékony rostokra gyakorolt „neurotoxikus”, károsító hatás következménye. Ezt látszottak alátámasztani Jancsónak azok a korai eredményei is, melyek deszenzibilizált állatoknál a hipertóniás sóoldat, formalin vagy savak és lúgok szembe-cseppentésével kiváltott védekező reakciók blokkolásáról számoltak be, és az ingeranyagokkal kiváltott fájdalomreakción kívül pl. a tüsszentést, köhögést is ki tudták védeni. (13, 29, 9). A kapszaicin szisztémás adása után a hetekig, hónapokig tartó gátló hatás is ezt a lehetőséget valószínűsítette. A forró vagy mechanikai ingerek változatlan hatásossága pedig inkább a károsodott érzőrostok kémiai és fizikai ingerelhetőségének különbözőségére utalt.

A hatásmechanizmus tisztázása céljából első megközelítésként 1966-tól kezdve szükségesnek éreztem azt a kérdést eldönteni, hogy a kapszaicinnek ez az érzőideg-végzések kémiai ingerelhetőségét gátló hatása mennyire és miért szelektív. A szenzoros rostokon kifejtett sajátos, csak kémiai ingerelhetőségre szorítkozó neurotoxikus hatás-e vagy pedig a kémiai úton kiváltott fájdalom, nocicepció közvetítését egy új típusú, kapszaicinre szelektíven érzékeny érzőideg-végzések meghatározott csoportja közvetíti, melyek nem játszanak szerepet más, kémiai úton kiváltott érzetek vagy fizikai ingerek hatásának kiváltásában.

Kézenfekvőnek látszott, hogy ezt a kérdést könnyen el lehet dönteni, ha a kapszaicin-deszenzibilizáció hatását saját nyelvemen tesztelem. Jancsóné Gábor Aranka közreműködésével pontos pszichofizikai módszerekkel (felismerési küszöb, taktilis és hőküszöb mérések, differencia limen ( $p = 0,75$ ), a hideg érzetet kiváltó mentol és az összes ízéző kvalitást kiváltó vegyület felismerési küszöbkoncentrációjának meghatározásával) végeztük a vizsgálatokat. A kapszaicin 1%-os oldatának tiszteri alkalmazása után teljesen egyértelmű eredmények születtek (30). Négy deszenzibilizációs teszt alapján (ebből három önkísérlés volt) a kapszaicin küszöbkoncentrációjának 5000-szerese is teljesen hatástalanná vált, de érdekes módon a mustárolaj a küszöbkoncentráció 20-szorosánál nem irritáns hatást, hanem édes ízczt váltott ki (nem olyan szelektív a hatása!). Egyébként a glukóz, aszkorbinsav, nátrium-klorid és kinin jellegzetes ízczt kiváltó küszöbkoncentrációi, a mentollal kiváltott hűvös érzet változatlansága egyértelműen bizonyította, hogy a kapszaicin szelektív hatása nem a kémiai ingerelhetőséggel kapcsolatos, hanem az érzőideg-végzések élettanilag meghatározott, fájdalomra, forró-meleg ingerek jelzésére specializálódott csoportjára szorítkozik. A változatlan hideg vagy tapintási diszkriminációs küszöb és mechanikai fájdalom mellett ugyanis a meleg és forró érzet is szignifikánsan károsodott. A hatások reverzibilisek voltak, és a kapszaicin hatása az előkezelést követő 2-3. napon visszatért. Fontos szempont volt annak eldöntése is, hogy a gyulladáshoz vezető folyamatok fájdalomkeltő endogén kémiai mediátorának pl. a bradikininnek a fájdalomkeltő hatása is kivédhető-e kapszaicin-

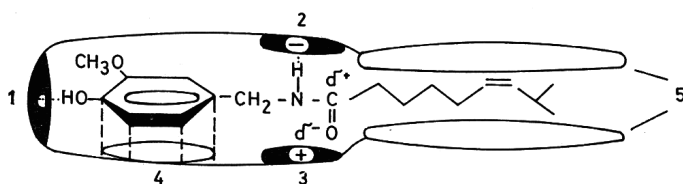
előkezeléssel. Kantaridinnel az alkaron kiváltott hámszáraz epidermális alapján végzett teszteléssel ezt is sikerült bizonyítani, míg az idegrostok depolarizációját kiváltó KCl fájdalomkeltő hatása változatlan maradt (30). További egyszerű kísérletek arra is rávilágítottak, hogy a kapszaicin izgató és deszenzibilizáló hatása emlős fajokra specifikus tulajdonság. Békát 1%-os kapszaicin oldatba helyezve a válaszreakció hiányzott, és ebben a vízfürdőben tartva az állatot az egy hónap után sem csökkentette a bőrre csepegtetett savval kiváltott védekező reakció hatását. Madarakon (csirkén és galambon) is hatástalan volt a kapszaicin, és gyulladást sem váltott ki (21). Ezek a megfigyelések meggyőztek arról, hogy a kapszaicin szelektív hatása mögött egy eddig még fel nem tárt új molekuláris mechanizmus – nevezetesen egy új célmolekula, „kapszaicinreceptor” lehet, amely az autonóm idegrendszeri példákhoz hasonlóan új világot nyithat a fájdalomérző idegvégződésekre ható fájdalomcsillapítók felfedezéséhez.

Kézenfekvő következő célkitűzés volt, hogy lehet-e olyan kapszaicinszármazékot szintetizálni, amely előzetes izgatás nélkül képes kivédeni a kémiai anyagok fájdalomkeltő hatását. Szegeden a szintetikus kémikus Földeák Sándornak akkor jelentős mennyiségű homovanillinsavas-propilészter vegyülete volt, melyhez homovanillinsavas észter és amid származékok szintetizálásához még sikerült – az akkor még ritkaságszámba menő import vegyszerekből – mintegy 40 ciklikus és hosszú szénláncú apoláris alifás alkoholt és amin-vegyületeket beszerezni, melyekből kapszaicinanalógokat szintetizáltak vizsgálatainkhoz (31). Szembecseppentésekkel kiváltott törlési reakciók száma alapján megbízható kvantitatív módszert dolgoztunk ki (32, 33) (3. ábra). Az ábra a jelzett vegyületek oldatának 3 percenkénti adásával kiváltott törlések számát mutatja. Az első vegyület a kapszaicinnal azonos hatású és vanilloid struktúrájú NHCO karboxamid. A homovanilloid CONH kötést tartalmazó változata hasonlóan potens deszenzitivációs hatású. Ezzel szemben szembeötlő, hogy az észteranalóg (harmadik sor) amely igen jelentős szenzoros izgató hatást vált ki, mégsem okoz deszenzitivációt. Feltűnő az is, hogy egy metilcsoport beépítés a vanilloid aromás gyűrű és a NHCO csoport közé már jelentősen csökkenti a vegyület deszenzitivációs hatását (a deszenzibilizáció helyett az utóbbi évtizedekben ez a kifejezés terjedt el, így a továbbiakban ezt a kifejezést használom). Szerkezet-hatás vizsgálataink alapján tehát bizonyítottuk, hogy a kapszaicin deszenzitivációs hatása nem az erős ingerhatás, receptor izgatás következménye, hanem a potenciális analgetikus hatás meghatározott kémiai kötésekre alkalmas szerkezeti követelményekre vezethető vissza. Így bár nem sikerült olyan vegyületet találnunk, mely izgatás nélkül kivédi a kémiai fájdalomkeltő anyagok hatását, de az izgató és gátló hatás aránya 1:1-től 1400:1 arányig különbözött az általunk vizsgált kapszaicinszármazékok sorában. A fentiek alapján világos koncepciót fogalmaztunk meg egy potenciális „kapszaicinreceptor” létezéséről a nociceptorok lipoprotein membránjában (32, 33). A 4. ábra az eredeti ábraszöveggel együtt a „capsaicin receptor” célmolekula feltételezett kémiai kötődéseit mutatja. Ez a máig is idézett eredményünk később ígéretes kiindulópontot jelentett a receptor klónozásához és a gyógyszerkutatások megindulásához.



**3. ábra. Kapszaicin néhány szerkezeti analógjának nocicepcióra gyakorolt deszenzitizációs hatása.**

Négy alifás szénláncú vanilloid vegyülettel kiváltott deszenzitizációs hatás (R = 4-hidroxi-3-metoxibenzil csoport). A vonalak hossza az oldat szembe cseppentésével kiváltott törlések számát mutatja. A kalibráció tíz törlésnek felel meg. a) A feltüntetett képletű vanilloid oldat 3 percenkénti adásával kiváltott törlések száma. b) Két órával a 10 becseppentés után deszenzitizációs hatással nem rendelkező zingeron percenkénti adásával kiváltott hatásokat mutatja az előkezelte oldalon és az előkezelést nem kapott kontroll oldalon. A fekete oszlopok azon becseppentések százalékos arányát mutatják, melyek nem váltottak ki védekező reakciót 4-8 állatnál kapott eredmény alapján. (Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A. 1976 ref. 33)



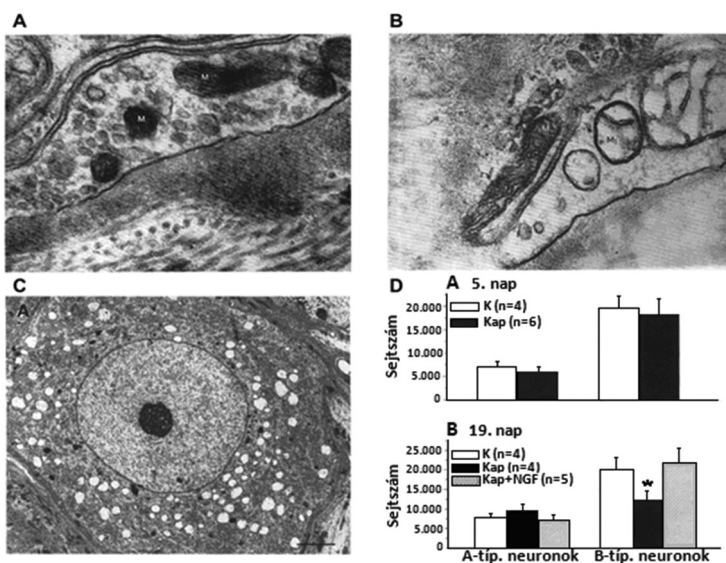
**Scheme 1:** Schematic representation of the hypothetical capsaicin receptor. **1:** H-Bonding site for the OH group; **2:** Electronegative site for the H of the NH group and for the  $^+C$  atom; **3:** Electropositive site for the oxygen of the carbonyl group; **4,5:** Apolar areas bound by van der Waals forces.

**4. ábra. A kapszaicin receptoriális kötődését feltüntetető ábrának és ábraszövegének reprodukciója**

(Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A. ref. 32). A deszenzitizációs hatáshoz mind az 5 helyen történő interakcióra szükség van, de az izgató agonista hatásban a 2. kötőhely nem játszik szerepet.

## Mi a tartós deszenzitizáció magyarázata?

Az alcímben megfogalmazott kérdésre a 60-as évek végétől sikerült részleges magyarázatot adni, de a feltűnően tartós, hónapok múlva is kimutatható hatástani és finomszerkezeti változásokat kiváltó „neuronblokkolás” molekuláris magyarázatára máig sincs megnyugtató válasz. Az 1967-75 közötti időszakban a MÉT-en és más hazai, valamint külföldi kongresszusokon beszámoltunk a kapszaicin hatásmechanizmusáról kapott eredményeinkről, és egyes szerkesztők szépszise ellenére meglepő eredményeinket (ha nem is teljes dokumentációval) végül sikerült színvonalas nemzetközi folyóiratokban publikálnunk (34, 35, 36), valamint külön fejezetben összefoglaltam kandidátusi értekezésemben is (37). Joó Ferencsel végzett elektronmikroszkópos vizsgálatainkban feltártuk ugyanis, hogy a kapszaicin, szembecseppentés után a cornea szabad idegvégződéseinek jelentős részében súlyos mitokondriális duzzadást és a vezikulák számának szignifikáns csökkenését váltja ki rostdegeneráció nélkül. A hatás szelektivitását jól mutatja, hogy a Schwann-sejtek és epitélisejtek mitokondriumai teljesen épek maradtak (5. ábra). Mind felnőttkori, mind pedig – mint későbbi saját vizsgálatainkban



### 5. ábra. A kapszaicinnel kiváltott tartós deszenzibilizáció ultrastrukturális háttere patkányban.

**A.** Schwann sejttel csak részlegesen fedett szabad idegvégződés kontroll patkány corneájának centrális részéből. M. ép mitokondriunok. Számos üres vezikula, endoszoma is látható. **B.** Helyi deszenzibilizáció hatása (1%-os kapszaicin oldat ötszöri becseppentése után). Súlyos mitokondriális duzzadás az idegvégződésben és intakt mitokondrium a Schwann sejttben (ref. 35, 38). **C.** Újszülöttkori kapszaicin előkezelés (50mg/kg s.c) után 6 héttel a trigeminus ganglion B-típusú neuronjainak szelektív, súlyos mitokondriális károsodása (ref. 41). **D.** Kvantitatív morфомetriás adatok 5 nappal (a) és 19 nappal (b) az újszülöttkori kapszaicin-előkezelés után. Fehér oszlopok: A- illetve B-típusú neuronok száma a kontroll (K) állatokban. Fekete oszlopok: újszülöttkorban előkezelt állatok neuronjainak száma. A neuronszámok közötti különbség az 5. napnál nem szignifikáns. Szürke oszlopok: kapszaicin (KAP) előkezelést követő naptól idegnövekedési faktor (NGF) adása (10x100 µg/kg s.c.) kivédte a B-típusú sejtszám csökkenését (ref 41).

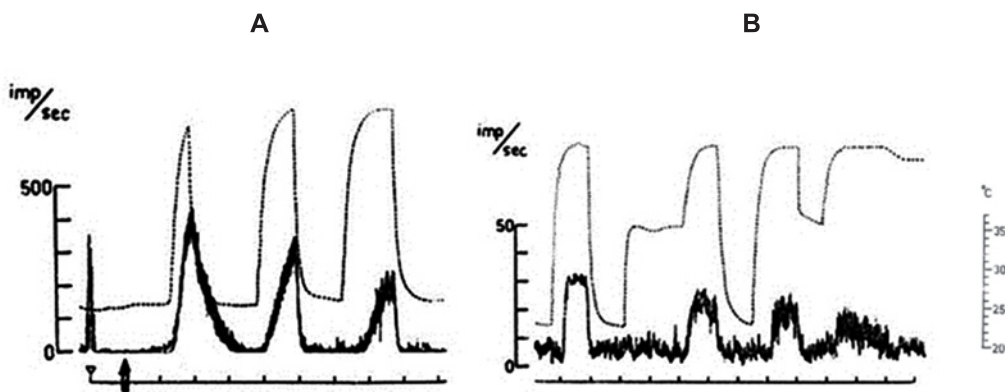


kimutattuk – újszülöttkori szisztémás kapszaicin előkezelés után az érződúcok kis sötét (B-típusú) neuronjaiban hasonló mitokondriális károsodás, duzzadás, a kriszták dezorganizációja jött létre, mely még több hónappal az előkezelés után is szembeötlő volt (35, 38). Ezzel szemben a szimpatikus ganglion idegelemeiben, az érződúcok A-típusú nagyobb, világos neuronjaiban, vagy a szatellita sejtekben finomszerkezeti elváltozásokat nem találtunk (35, 38). Ezt követően Jancsó Gábor és munkatársai újszülöttkori kapszaicin előkezelés után 30 percen belül kialakuló nekrotikus sejtelhalást mutatnak ki az érződúcok B-típusú neuronjai között (39, 40). Ez a súlyos elváltozás azonban jelentős részben a kapszaicinnal kiváltott keringési reflexeket és apnoet eredményező hipoxia járulékos hatásának a következménye lehetett, mivel a kapszaicinnal nem izgatható érzőidegsejtek és vékony rostok aspecifikus pusztulásához vezetett, amint azt – a külföldi munkacsoportok korábbi egyrost eredményei után – a 90-es évek végétől közölt kvantitatív morfometriás eredményeink alapján sikerült bizonyítani (41). Az előkezelés után 5 napig ugyanis nincs szignifikáns sejtszám-csökkenés és a későbbi sejtszám-csökkenés idegnövekedési faktor (NGF) adásával kivédhető, jelezve azt, hogy az újszülött patkányoknál (a felnőtt állatokkal ellentétben) a perifériás NGF-felvétel gátlása ismert módon az érzőidegsejtek pusztulásához vezet (41, 42), (5. ábra). Szőke Évával és Seress Lászlóval végzett, ezen munkánkból vett ábra és kvantitatív adatok a trigeminalis ganglion B-típusú neuronjaiban kiváltott elváltozásokat mutatják hat héttel az újszülöttkori kapszaicin-előkezelés után (5. ábra). Hasonló, de kevésbé kifejezett mikokondriális károsodást írtunk le 1971-ben közölt korábbi munkánkban a kapszaicinnal hetekkel-hónapokkal előbb előkezelt felnőtt patkányok preoptikus area-jának egyik sejtípusában is (36). Feltételezhető volt, hogy ez a tartós hatás DNS-vagy RNS-károsodás következménye, ezért megvizsgáltuk a 3. ábrán feltüntetett nociceptív elhárító szemtörlési válaszok tesztelésével az RNS- és fehérjeszintézis-gátló szerek hatását. Transzlációs vagy transzkripciósi folyamatok tartós gátlásával a hatás nem volt magyarázható, mivel DNS és RNS szintézis gátlók (actinomycin D, 8-azauracil, 6-azauracil, 5-bromouracil, mannomustin, aminopterin, cycloheximid) nagy dózisaival történő elő- vagy utókezelés nem befolyásolta a szisztémásan adott kapszaicin deszenzitizáló hatását. A helyi deszenzitizáció után az érzékenység visszatérésének ütemét viszont gátolta az axonáramlást gátló colchicinnal vagy vinblasztinnal történő előkezelés (35). A szisztémás kezelés tartós hatásának sejtszintű mechanizmusa tehát nyitott kérdés maradt. Nehéz ugyanis magyarázatot találni arra, hogy a kapszaicinre érzékeny idegsejtekben a jelentős mitokondriális károsodás, mely funkcionális tesztekkel jól követhető, miért nem restituiálódik vagy vezet nekrotikus/apoptotikus sejthalálhoz. Érdekes módon az újszülöttkori előkezelés után leírt késői B-típusú neuronszám-csökkenés kivédhető NGF adásával, viszont a duzzadt mitokondriumokkal teli idegsejtek még 20 hónap múlva is láthatók, és kialakulásukat NGF 10 napos adagolása sem befolyásolja (41) (5. ábra).

## A kapszaicin szelektív hatása a polimodális nociceptorokon

Sherrington nociceptor-konceptióját (28) megkérdőjelezhetetlen módon csak 1969-ben sikerült bizonyítania Bessounak és Perlnek velőtlen C-afferens egyrostokról történt szisztematikus elvezetések segítségével (43). Kiderült, hogy a velőtlen rostok sérülékenysége miatt volt korábban sikertelen meggyőző számú nociceptor típusú idegrostot kimutatni (27), és valójában az afferens rostok döntő többsége olyan nociceptorhoz tartozik, amelyek forró ingerekkel, bőrre cseppentett savakkal és erősebb mechanikai ingerekkel egyaránt aktiválható. Ezt a csoportot a szerzők, C-polimodális nociceptoroknak nevezték. A C-polimodális nociceptorok szelektív ingerelhetőségét endogén fájdalomkeltő gyulladáshoz vezető mediátorokkal, mint a bradikinin vagy a szerotonin azonban nem sikerült alátámasztani (44). Így az endogén fájdalomkeltő gyulladáshoz vezető mediátorok fájdalomkeltő hatásában a polimodális nociceptorok szelektív izgatására nem volt bizonyíték.

A kapszaicinnal végzett többrostú, majd egyrostú elvezetések alapján sikerült első ízben kimutatnom, hogy a kapszaicin korábban ismertetett szelektív izgató és blokkoló hatásai, és a bradikinnal vagy UV besugárással kiváltott gyulladáshoz vezető hyperalgesia egyaránt a polimodális nociceptorok szelektív aktivációjára vezethető vissza, valamint hogy a kapszaicin-deszenzitizáció a C-polimodális nociceptorok ingerfelfogó képességét gátolja/blokkolja (37, 30, 45, 46, 47). Először többrostú elvezetésekkel bizonyítottam, hogy a bőr alá adott kapszaicinnal kiváltott akciós áramok patkány n. saphenusán nem válthatók ki, ha a receptorális területet 22-25 °C-on tartjuk. Ezt a hőmérsékletfüggő hatást a humán bőrön kiváltott égető érzetnél is meghatároztuk és leközlöttük. Meleg ingerekkel viszont a kapszaicin hatása szenzibilizálható volt (6. ábra). További kísérletek-



**6. ábra.** Patkány n. saphenusáról elvezetett akciós potenciálok frekvenciája (többrost elvezetés). A láb innervált bőrterületén átfolyó víz hőmérsékletét a vékony vonal mutatja. **A:** A tú beszúrásával kiváltott tüzelést mutat a háromszögletű jel. Nyíl jelzés: kapszaicin s.c. adása (2  $\mu$ g 20  $\mu$ l-ben) a 24-25 °C-os bőrfelület alá nem vált ki tüzelést, 35 °C-nál viszont sorozatos aktiváció jelentkezik. **B:** A bőrhőmérséklettől függő aktivitás 10 perccel a kapszaicin s.c. beadását követően jellegzetes hőküszöbemelkedést mutat (Szolcsányi 1977, ref. 30).

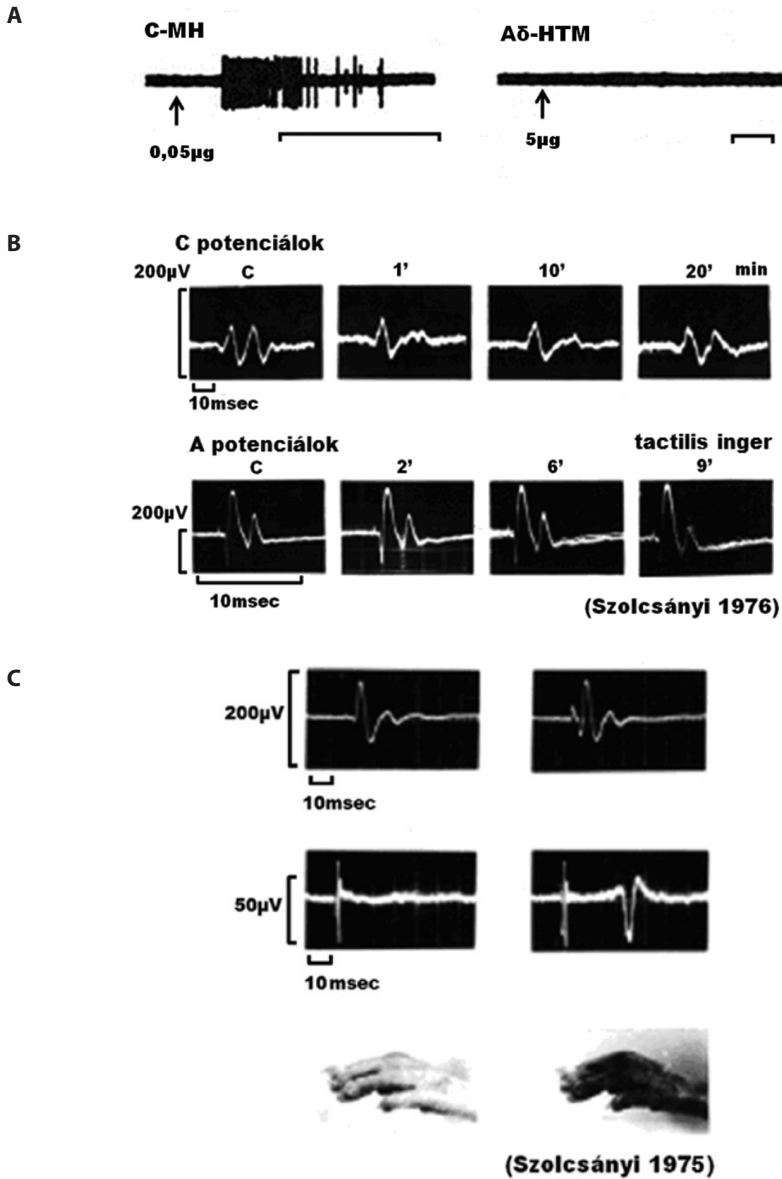
ben bizonyítottam, hogy macska n. saphenusán intraarteriálisan (ia.) adott kapszaicin az ún. kollíziós technika segítségével kimutatható módon csak a forró ingerekkel is aktiválható C<sub>2</sub> rostokat izgatja (csökkenti az antidrómos izgatással kiváltott válasz nagyságát) (7. B ábra). Antidrómos ingerléssel kiváltott idegi eredetű gyulladás is csak akkor jött létre, ha az ingerlés hatására a velőtlen C rostok is aktiválódtak (7.C ábra) (17, 37). Az ábra felső (A) része patkány n. saphenusáról izolált egyrost C-polimodális nociceptor (C-MH) akciós áramait mutatja, mely már 50 ng kapszaicin ia. adására gyors tüzelési sorozattal válaszolt, míg a mechano-nociceptor (A $\delta$ -HTM) receptorra a kapszaicin egyáltalán nem hatott.

Az 1977-78-as évben Ed Perl professzor laboratóriumában nyúl fülének auriculáris idegéről egyrost elvezetésekkel sikerült feltárnom (45, 46) a kapszaicin szelektív izgató és deszenzitizáló hatásának alábbi jellegzetességeit:

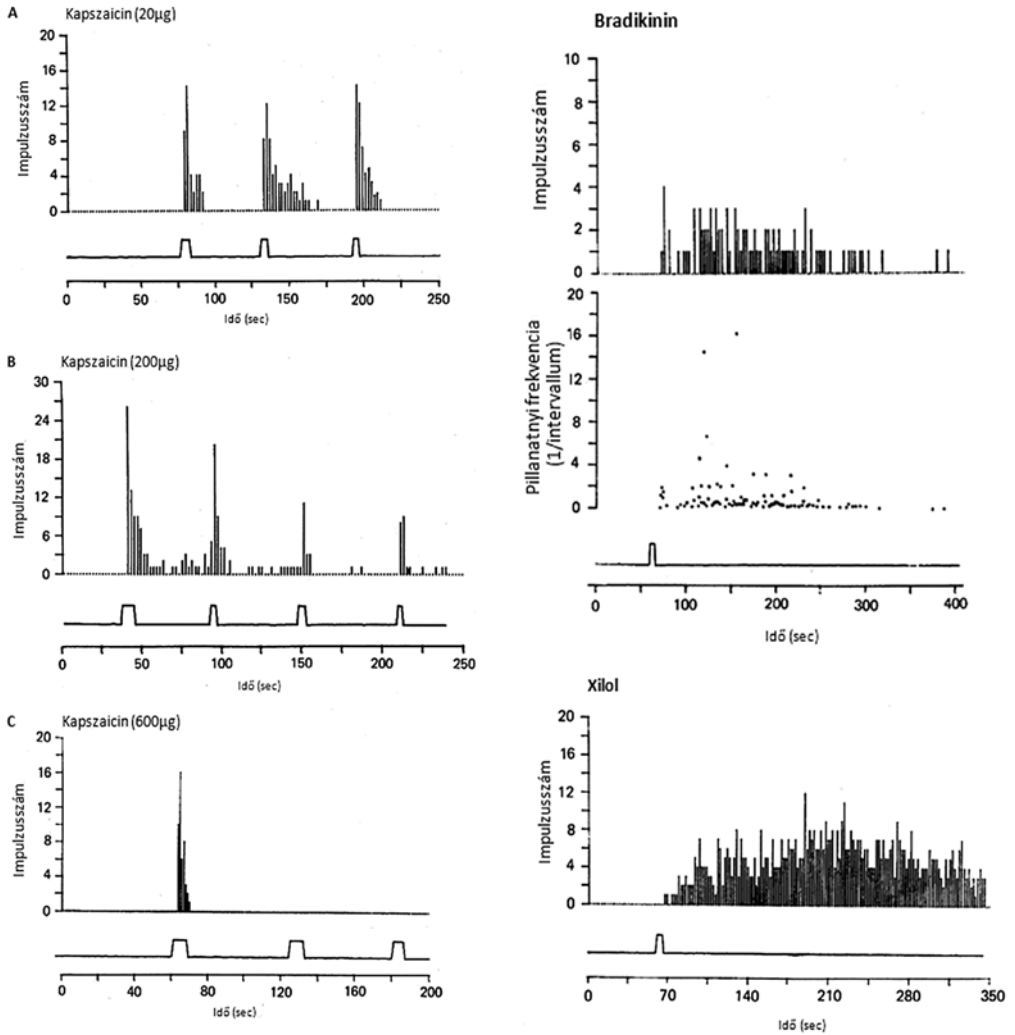
1. A kapszaicin 100-szoros dózistartományban csak a C-polimodális nociceptorokat és egy megreceptort aktivál, hatástalan a C-mechanoreceptorokra, C-hideg receptorokra és az összes mechanoreceptorra, beleértve az A $\delta$ -mechanikai nociceptorokat (A $\delta$ -HTM) is.
2. A kapszaicin nagyobb dózisa deszenzitizálja vagy teljesen blokkolja a polimodális nociceptorokat (8. ábra).
3. Kapszaicin-deszenzitizáció a polimodális nociceptorok ingerelhetőségét gátolja és a hatáscsökkenés nem axonális ingervezetés gátlásának/blokkolásának az eredménye. A bradikininnel, mechanikai vagy forró ingerrel kiváltott akciós potenciálok száma az egyes rostok esetében változatos módon csökkent vagy teljesen hiányzott, és a rostok többsége valamely ingerre megtartotta válasz-készségét (46, 47).
4. A bradikinin küszöbkonzentrációja kizárólag csak a C-polimodális nociceptorokat izgatja, fizioológiánál nagyobb koncentrációban azonban más típusú rostokon is kivált akciós potenciálokot (44, 46).
5. A fül UV besugárzása után csak a polimodális nociceptorok szenzitizálódnak: alapaktivitást (~0,1 Hz) mutatnak, míg a forró ingerek és a bradikinin szignifikánsan több akciós potenciált vált ki (46, 47).

További egyrost-elvezetéses kísérletekben (48) patkányon bizonyítottuk, hogy a kapszaicin nemcsak a velőtlen C-polimodális nociceptorokat, hanem a vékony velőhüvelyes A $\delta$ -polimodális nociceptorokat is izgatja, de nem hat közvetlenül a mechanoreceptorok egyik típusára sem (7. A ábra). Felnőtt állatok szisztémás előkezelése után a C-polimodális nociceptorok számaránya csökkent és a megmaradt receptorok ingerküszöbe emelkedett. Újszülöttkori kapszaicin-előkezelés után a C-afferens rostok között szelektív csökkenést nem sikerült kimutatni (49, 50) és az érződúcokban a B-típusú sejtek hiányát 50 mg/kg sc. dózistól növekvő mértékben velőhüvelyes rostok és A-típusú érződúcsejtek számának csökkenése is kísérte (51, 52).

Felnőtt állatokon a kapszaicin szelektív izgató hatását a polimodális nociceptorokon *in vivo* és *in vitro* körülmények között több munkacsoport összes vizsgálata egyértelműen alátámasztotta (9, 47). Emberi bőrön azonban a sc. adott kapszaicin a C-polimodális



**7. ábra. A kapszaicin a C-polimodális nociceptorokat aktiválja és a neurogén gyulladást is C-rostok aktivációja váltja ki. A:** Patkány n. saphenus egyrost-elvezetések. C-MH (C-polimodális nociceptor) aktivációja intraartériásan (i.a.) adott kapszaicinnel. Aδ-HTM magasküszöbű mechanoreceptor (mechanonociceptor) nem aktiválható százszor nagyobb dózisú kapszaicinnel sem. Vízszintes kalibrációs jel: 5s. **B:** macska n. saphenusának oldalágáról elvezetett összetett akciós potenciálok. Felül C-potenciálok (C1 és C2), alatta A-potenciálok (Aβ és Aδ) 20 μg kapszaicin i.a beadása előtt (c), majd 1-20 percig tartó időintervallumban. Figyelemre méltó, hogy az aktivitást jelző potenciálcsökkenés (ütközés az antidrómos elektromos ingerrel kiváltott válasszal) csak a C2-potenciálnál jelentkezett, majd 20 percnél majdnem teljesen visszatért. A-potenciál elvezetésnél taktilis ingerek csökkentették az Aδ-potenciál nagyságát (ref. 30, 37). **C:** összetett akciós potenciálok (felső sor A-, alsó sor C-rostok) elvezetése patkány n. saphenusáról antidrómos ingerlés hatására. Csak a C-rostok ingerlése váltott ki Evans kék festékkel jelzett plazma-kiáramlást (17, 37).



**8. ábra. C-polimodális egyrost elvezetések nyúl n. auricularis idegről. Bal oldal:** másodpercenként elvezetett akciós potenciálok száma kapszaicin közvetlen intraartériás adása után. Kapszaicin ismételt adása kis dózisban (20 µg) hatáscsökkenés nélküli választ, 200 µg ismételt adása deszenzitizációt és legalul 600 µg a kapszaicin hatásának teljesen blokkolását váltotta ki. **Jobb oldal:** A bradikinin (0,2 µg) egy másik rostton lassú tartós választ (impulzusszám 2 másodpercenként, alatta ún. pillanatnyi frekvencia) váltott ki. Bőrre kent xilol 5-10 percig tartó sorozatkisülést váltott ki. Mindkét ingeranyag izgató hatását gátolta a kapszaicin deszenzitizáció (ref. 46).

nociceptorokon kívül mechanikailag nem ingerelhető, de forró ingerekkel aktiválható (ún. C-MiH) rostokat is aktivált (53, 54). Tekintve, hogy erős mechanikai ingereket kísérő hyperalgesia után ezek a receptorok mechanikailag is aktiválhatókká váltak, így feltehetően ezen kapszaicin-érzékeny rostok a bőr mélyebb dermalis vagy szubdermalis rétegében végződnek és ezért nem válaszoltak a bőrfelület mechanikai ingerlésére. Eltérő axonalis vezetési jellegzetességük miatt azonban lehetséges, hogy ezek az afferensek külön csoportot képeznek, de ezek is a polimodális jellegű, kapszaicinre érzékeny nociceptorok közé tartoznak (9, 55).

## A kapszaicin receptor klónozásától gyógyszerkészítmény bevezetésig

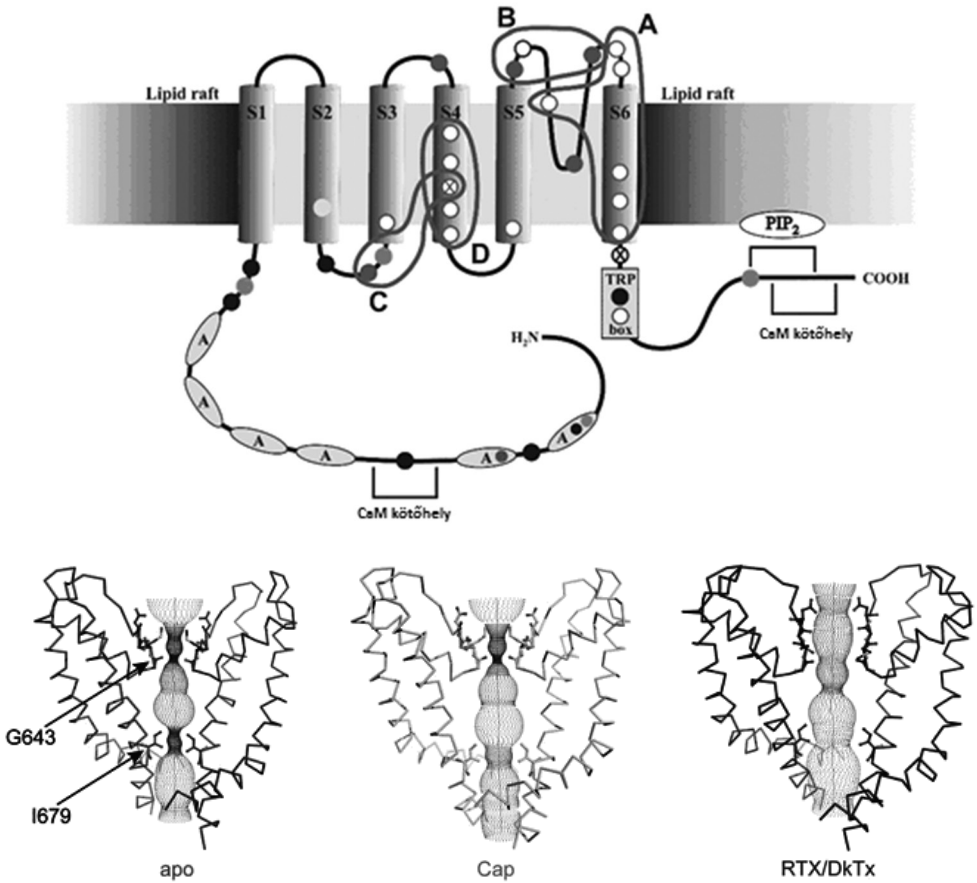
Az eddig felsorolt eredmények és különösen a korai szerkezet-hatás összefüggésen alapuló eredményeink (32, 33) meggyőző alapot adtak arra, hogy a Sandoz és a Procter and Gamble gyógyszergyárakban új kapszaicin-származékok szintézisével már a 80-as években megkezdődjön a nociceptorokon ható analgetikumok preklinikai vizsgálata. A Humphrey Rang és Stuart Bevan által vezetett Sandoz londoni intézetével együttműködve sikerült új bizonyítékokat találni arra, hogy a kapszaicinreceptor jellegzetes kationcsatornához kapcsolt formában létezik. Ezt a következtetést „egyetlen folt-kapcsolt” (single-patch clamp) vizsgálatok is alátámasztották (57). Egy kapszaicin kompetitív antagonistá vegyület szintézise (capsazepin) is sikerrel járt (58). A Procter and Gamble gyógyszergyár által a kapszaicin alkiláncajának módosított vegyületét (olvanil) nem sikerült gyógyszerre továbbfejleszteni. Új vegyületeik szerkezet-hatás összefüggései alapján a kapszaicin hatásmechanizmusában nem receptorális célmolekulát tételtek fel, hanem a kapszaicin hatását a plazmamembrán ionáteresztő képességeinek kiváltásával vagyis neurotoxicitására utaló mechanizmussal magyarázták (59). Érdekes módon ez az alternatív elképzelés, amely a kapszaicinnal kiváltott gyors sejtpusztulásra utaló eredményekhez jól illeszkedett (39, 40) azután került közlésre, mikor már 1989-90-ben Szállási Árpád és Peter Blumberg egy vanilloid kémiai szerkezetű triciklikus diterpénről, a reziniferatoxinról (1. ábra) kimutatták, hogy triciált származéka – mintegy ezerszeresen nagyobb affinitása folytán – alkalmas „vanilloid receptorok” kimutatására (60). A reziniferatoxin (RTX) egy marokkói kaktuszszerű növényből, az *Euphorbia poissonii*-ből kivont hatóanyag, amely kapszaicinhez hasonló hatóanyagot vált ki, de annál hatásosabb deszenzitizáló, viszont mérsékeltebb izgató hatással rendelkezik, és a kapszaicinhez hasonló módon az érződúc-sejtek B-típusú neuronjaiban tartós mitokondriális duzzadást vált ki, sejtdegeneráció nélkül (61, 60). Mindkét vanilloid ugyanazt az ioncsatornát aktiválja a single-patch clamp vizsgálatok alapján (57). Ennek ellenére a két vegyület eltérő biokémiai, kinetikai jellegzetességei alapján a Blumberg munkacsoport két vanilloid receptort tételtek fel: kapszaicinre érzékeny (C) és reziniferatoxinra érzékeny (R) altípust (60, 62).

A fenti két receptor létezését egyértelműen megcáfolta az a tény, hogy David Julius és munkacsoportja 1997-ben klónozte a 838 aminosavból álló kapszaicinreceptort (63). Ez a *Nature* címlapon is feltüntetett közlemény igazi tudományos áttörésnek bizonyult, melyre eddig több mint 6000 közleményben hivatkoztak és melyben a szerzők egyértelműen elismerik, hogy kiindulópontjukat korábbi munkásságunkra alapozták. A fájdalomkeltő ingerekkel szelektíven aktiválható „nocisensor” jelfogó plazmafehérje klónjának megtalálása az érzőideg-sejtek génállományában és klónjának transzfektálása után a protein funkciójának bizonyítása szöveti károsodást is okozni képes forró ingerekkel rendkívül kockázatos vállalkozás lett volna. A kapszaicin szelektív hatásai miatt (szerkezet-hatás összefüggések, egyrost elvezetések) ígéretesnek látszott sorozatvizsgálatokra. A kapszaicin receptor klónozása egy új hőérzékelő ioncsatorna-család kibontakozását

eredményezte (64, 65). Ezért fogadták el az általunk bevezetett „capsaicin receptor” elnevezést, de szinonimaként a VR1 (vanilloid receptor-1) megjelölést is használták utalva arra, hogy a receptor RTX-el is aktiválható. Ez utóbbi elnevezést az IUPS nomenklatúra bizottsága átnevezte „Transient receptor potential vanilloid-1”-nek (TRPV1), mivel ennek klónja ahhoz a membránprotein kationcsatorna klónhoz volt hasonló, mint amit Montell és Rubin 1989-ben olyan mutáns *Drosophila* ecetmuslicából mutatott ki, amelynek retinája tartós fényre csak gyors depolarizációval („transient receptor potential”) válaszolt (64). Ennek a membránproteinnek a jelentősége ismeretlen maradt és emlősben az első TRP gént 1995-ben klónozták (65). E tényező, vagyis az első „canonical” TRPV1 klónozása kétségtelenül hozzájárult ahhoz, hogy David Julius munkacsoportja a kapszaicinnal szelektíven aktiválható érzőneuronokban megtalálható cDNS klónok közül a TRP klónját is transzfektálja kapszaicinérzékenység vizsgálatára. Ma már 28-30 körüli az emlősállatokban kimutatott TRP csatornák száma, melyek a feszültségfüggő K<sup>+</sup> csatornához hasonlóan 6 transzmembrán (TM) domént, az N-terminálison „ankyrin repeat” kettős alfa-héliceket, a C-terminálison pedig a hatodik TM-doménhez csatlakozó hasonló aminosav szekvenciát (TRP egység) tartalmaznak (9. ábra). Figyelemreméltó azonban, hogy a kapszaicin és az RTX csak a TRPV1-et aktiválja. A további hőérzékeny, ún. „thermo-TRP” csatornára is jellemző a magas Q10 értékű hőérzékenység. Különböző hőmérsékleti tartományban melegítésre válaszoló (TRPV1-4, TRPM3) és hűtésre érzékeny (TRAI, TRPM8) ioncsatornák struktúráját tárták föl az érzőneuronok alcsoportjaiban vagy idegi struktúrákon kívüli sejtekben is, pl. keratinocytákban (65).

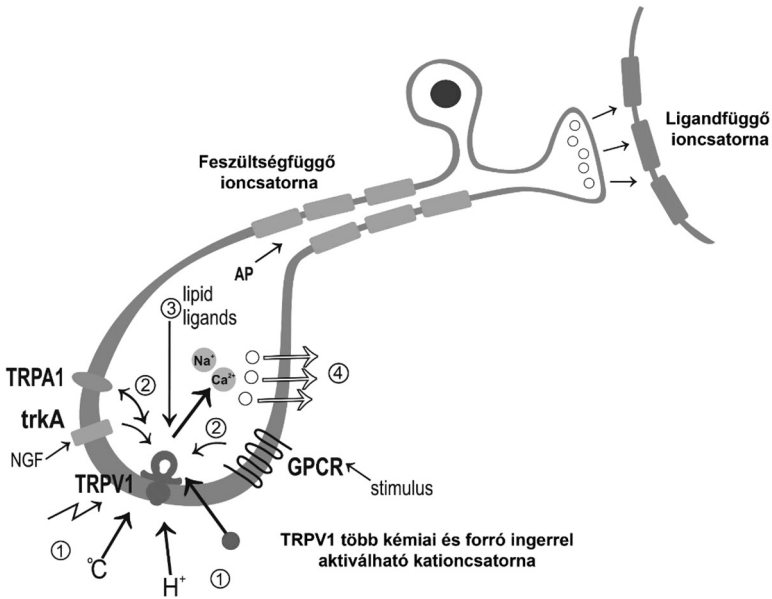
A kapszaicin receptor/TRPV1 kationcsatorna klónozása megnyitotta az utat olyan antagonistá vegyületek gyógyszerkutatói célú sorozatvizsgálata előtt (high-throughput- screening HTS), melyek a nociceptorok szintjén képesek analgetikus hatást kiváltani. A TRPV1 ugyanis olyan homotetramer kationcsatorna, amely a kapszaicinen kívül 43 °C feletti, forró ingerekkel, valamint számos endogen lipofil vegyülettel (anandamid, lipoxigenáz- metabolitok, oleoil-dopamin stb.) (1. ábra), protonokkal direkt módon, bradikininnel és prosztanoidokkal pedig intracelluláris foszforilációs jelátvitel útján indirekt módon aktiválható (10. ábra). Említésre méltó, hogy a TRPV1 egy másik TRP csatornával, a fájdalmat keltő hideg ingerekkel és számos elektrofil irritánsal aktiválható transient receptor potenciál ankyrin-1 (TRPA1) kationcsatornával gyakran együttesen, esetleg heterotetramer formában fejeződik ki. Az ideg-növekedési faktor (NGF) által aktivált tirozinkináz-A (TrkA) pedig hatásos érzékenyítést, szenzitizációt fejt ki a TRPV1 kationcsatorna megnyitásával és *in vivo* hiperalgéziát vált ki. Így a TRPV1 valódi integratív jelfogó, fájdalmat jelző „nocisensor” membránprotein a polimodális nociceptorokon (66, 67, 55, 57, 9). A 9. ábra felső része azokat a pontmutációs aminosavakat tünteti fel, melyek szelektíven csak egy funkció kieséséhez vezetnek, változatlanul hagyva a többi aktiváló mechanizmus kapuzó működését. Feltűnő, hogy a kapszaicin (C-vel jelzett terület) intracellulárisan kötődve nyitja a kationcsatornát, és az S512 és V511 hatáshely RTX-el is aktiválható. Ez utóbbi vanilloid agonista (D) azonban a 4. transzmembrán (TM) domén felszíni régiójáig terjedve ún. vanilloid zsebhez kötődik. A hőingerek hatásosságához (A) a 6. TM domén és annak extracelluláris kiemelkedő része, valamint a pórus hurok N628 aminosavának jelenléte nélkülözhetetlen. Az ábra





**9. ábra. A TRPV1 kapszaicin receptor/kationcsatorna multisztérikus kapuzó mechanizmusa.**

**Fent:** a kapszaicin/TRPV1 kationcsatorna, amelyen pontmutációk alapján azok az aminosavak és régiók vannak feltüntetve, melyek ennek az integratív szenzor ingerjelző membránproteinnek különböző ingerekre adott kapunyitó hatásában szerepet játszanak. Az egyes körök egy-egy olyan aminosavat jelölnek, melyek egyedüli változtatása (pontmutáció) jelentős csökkenést eredményez egy bizonyos ingerre adott hatásban. (bővebben lásd Szolcsányi J, Sándor Z. 2012 ref. 67.) **A:** hőingerekre érzékeny régió főleg a 6TM és annak extracelluláris része, valamint a kapuzó funkciójú membrán hurok; **B:** protonok hatáshelyei: fekete pontok; glikozilációs kötőhely: üres kör; **C:** kapszaicin kötőhelye; **D:** reziniferatoxin kötőhelye. Az N-terminálison fekete pontok foszforilációs helyek, A: 6 ankirin domén, CaM: kalmodulin kötőhely. A C-terminálison TRP: a TRP csatornák jellegzetes aminosav szekvenciájú része. PIP<sub>2</sub> foszfoinozitolidiszfoszfát kötődési helye. **Lent:** a TRPV1 kationcsatorna krioelektronmikroszkópos szerkezete (68). apo: zárt állapotban, CAP: kapszaicin hatására, RTX/DkTx: reziniferatoxin, illetve DkTx vanillotoxin hatására kapott szerkezeti változások mérése alapján.



**10. ábra. A TRPV1 kationcsatorna integratív jelfogó és effektor funkciója.** Sematikus ábrázolás az elsődleges kapszaicin-érzékeny nociceptív neuron érzőideg-végződésen kifejtett TRPV1 ioncsatorna aktivációjáról (1,3), modulációjáról (2) és integratív kétirányú jellegzetességéről (4), amely nem sorolható a klasszikus feszültségfüggő és ligandfüggő ioncsatornák közé (eredeti ábra lásd 67 ref). A TRPV1 kationcsatornát extracellulárisan ható forró ingerek, kémiai anyagok így kapszaicin, erős depolarizáció, protonok, ezeken kívül intracelluláris kémiai mediátorok (lipid ligandok, G-proteinhez kapcsolt receptorokon ható bradikinin, vagy prosztoglandinok fájdalomkeltő vagy szenzitizáló ingerként váltanak ki akciós potenciált (AP), vagyis afferens választ. Ugyanakkor efferens funkciót kiváltó szenzoros neuropeptidek felszabadulása (4) is létrejön. TRPA1 kationcsatorna nyitása szenzitizáló hatású és heterotetramer komplexet is képezhet a TRPV1-el. Az idegnövekedési faktor (NGF) a trkA kináz hatáshelyen szenzitizálja a TRPV1 kapuzó működését.

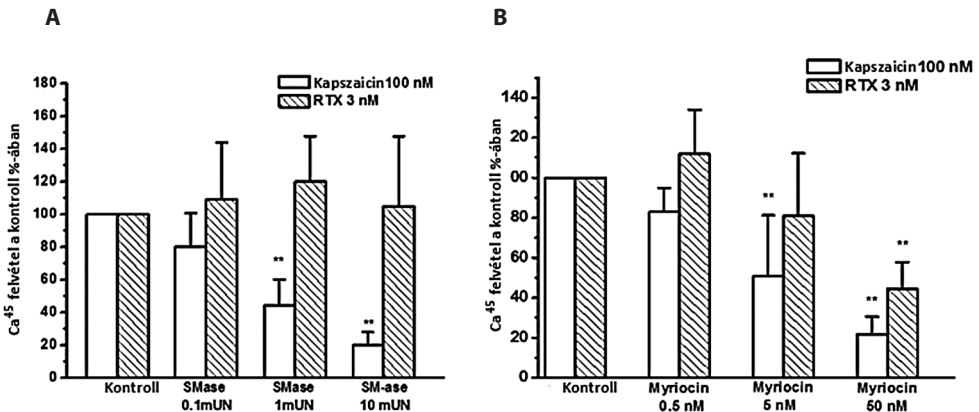
„B” részén két feketével jelölt N604 és E648 aminosav a proton aktiválhatóságához, a fehér kör (N604) pedig a glikolizációs kötődéshez szükséges. Az intracelluláris láncokon a fekete pontokkal jelölt aminosavak a foszforilációs helyeket, a C-terminális „TRP” pedig a TRP csatornák közös jellegzetességére jellemző aminosav szekvenciákat mutatja. PIP<sub>2</sub>: foszfoinoszitol-biszfoszfát, CaM binding; kalmodulin kötőhely (Az ábra a 67. ref. 2. ábrájának módosított változata).

A TRPV1 kationcsatorna crio-elektronmikroszkópos pontos szerkezetét 3Å körüli felbontásban sikerült feltárni, melynél a pórus átteresztőképességét szabályozó „kettős kapuzó szűkülete” két eltérő helyen kötődő ligand (kapszaicin és RTX) eltérő kapuzó mechanizmusára hívta fel a figyelmet (68). A 9. ábra alsó része a TRPV1 protein amfipátiás polimerben meghatározott kationcsatorna hidofil kapuzó részét mutatja apo: zárt állapotban, caps: 50 μM kapszaicin; RTX: 50 μM reziniferatoxin vagy 10 μM DkTx peptid tarantulla vanillotoxin kapunyitó hatása után. Az ábrán látható és a szerzők kiemelik, hogy amíg a kapszaicin csak az alsó kaput nyitja, addig az RTX és a vanillotoxin a külső szelektív filter szerepet játszó szűkület átjárhatóságát is fokozza. További jellegzetessége ennek az ioncsatornának, hogy tartós ingerlés esetén a nyílás annyira kitá-

gól a természetes plazmamembránban, hogy kationos töltéssel bíró nagyobb szerves molekulák számára is átjárhatóvá válik (69).

A feszültségfüggő  $K^+$  csatornához való hasonlósága és enyhe feszültségfüggő válaszkészsége alapján a TRPV1-et sokáig a feszültségfüggő ioncsatornák közé sorolták. Mások kémiai aktiválhatósága alapján és különösen az első endogén ligand, a kannabinoid anandamid TRPV1 agonista hatásának bizonyítása után (70) a kapszaicinreceptort a ligandfüggő ioncsatornák között tartották számon. Egyik besorolást sem tartottam meggyőzőnek (71, 72, 67) és a pontmutációs irodalmi adatok összegzése alapján egy új ioncsatorna-típusnak (67), az eltérő hatáshelyű, széleskörű kémiai érzékenységű, forró ingerekkel is direkt módon aktiválható jellegzetessége alapján ún. „multiteric” ioncsatornának neveztük el. (A széleskörben használt alloszterikus elnevezés feltételez egy ortoszterikus helyet is, ahol a természetes endogén kémiai anyag vagy fizikai behatás kifejti hatását.) A feszültségfüggő ioncsatornák elsősorban a gyors ingervezetést, ingerületképzést biztosítják, a ligandfüggő ioncsatornák pedig meghatározott kémiai jelfogóként a sejt-sejt közötti specifikus kémiai kommunikációt közvetítik. Ezekről eltérően a TRPV1 széleskörű kémiai érzékenysége és integratív funkciója alapján (10. ábra) a polimodális nociceptorokon változatos károsító és fájdalomkeltő ingerek közvetítésére alkalmas, új típusú kationcsatornaként jellemezhető (67), melynek feszültség-érzékenysége élettani körülmények között nem mutatható ki.

A plazmamembránok kettős lipid rétegében a protein struktúrákat szfingomielint, gangliozidokat tartalmazó, koleszterinben gazdag mikrodomének ún. „lipid raftok” veszik körül. A TRPV1 (73) és más TRP csatornák (74) kalcium-kapuzó működését a lipid raftok jelentősen befolyásolják és természetes plazmamembránban az agonista vegyületek kapunyitást több nagyságrenddel kisebb koncentrációban váltanak ki, mint szintetikus modell-membránban. A 11. ábra mutatja, hogy szfingomielináz enzim (SME)



**11. ábra. Lipid raft plazmamembrán mikrodomén megbontása gátolja a TRPV1 kationcsatorna aktivációjával kiváltott kalcium felvételt TRPV1-et kifejező CHO sejtvonalon. A:** Szfingomielináz enzim (SMase) extacelluláris adása csak a kapszaicinnal kiváltott hatást gátolja, változatlanul hagyva a reziniferatoxin (RTX) hatását. **B:** Myricinnal gátolt glikofoszfolipid szintézis mindkét vanilloid vegyülettel kiváltott  $Ca^{++}$  felvételt gátolja (ref.73).

– mely a szfingomielin extracelluláris poláros foszfokolin részének lehasítását végzi – TRPV1-et kifejező sejtvonalon szelektíven csak a kapszaicinnal kiváltott  $\text{Ca}^{2+}$ -beáramlást gátolja változatlanul hagyva a másik vanilloid, a reziniferatoxin (RTX) hatását (11.A ábra). A glikofosfolipid szintézisét gátló myricin viszont mindkét agonista TRPV1 kapunyitó hatását gátolja (11. B ábra). TRPV1-et kifejező sejtvonalon a koleszterindepléciót kiváltó metil-béta-ciklodextrin is csak a kapszaicin és oleoildopamin hatását gátolta, de hatástalan volt az RTX vagy pH 5,5-el kiváltott  $\text{Ca}^{2+}$ -felvételre. Hasonló módon bizonyítottuk a lipid raftok szerepét a TRPA1, TRPM8 kationcsatornák működésében is, viszont a TRPM3 esetében a lipid raft módosítása hatástalan volt (74). Az eredmények alapján véleményünk szerint a TRP csatornák egy része (így a TRPV1 is) különböző ingerekre többféle térbeli átalakulás, konformáció-változás révén multisztérikus módon aktiválható, mely következtetést a plazmamembrán-módosítására érzékeny jellegén és a pontmutációk szelektív hatásosságán kívül (9. A ábra) a TRPV1 kationcsatorna crio-elektromikroszkópos struktúrája és aktiválhatósága is alátámaszt (9. b ábra).

A TRPV1 receptor klónozását követően két-két munkacsoport is létrehozott TRPV1 génhíányos (knockout) egértörzset (75, 76) majd később TRPV1 gén-csendesített shRNA-által kialakított (knockdown) egértörzset (77, 78). A TRPV1 génhíányos egereken a kapszaicin és az RTX mind *in vitro*, mind *in vivo* (nocicepció, hőszabályozás) teszteken teljesen hatástalanok voltak, bizonyítva ezen ligandok kiemelkedő szelektív hatását a TRPV1 receptorokon. Meglepő volt azonban, hogy a nociceptív teszteken, mint a forró lap, vagy a fark bemártásos módszerekkel 50-52 °C-os hőmérsékletnél jelentkezett hosszabb latencia noha a TRPV1 hőküszöbe 43 °C. Saját vizsgálataink szerint a TRPV1 génhíányos egerek nociceptív hőküszöbe a talpon megegyezett a vad-típusú kontrollal (79). Érdekes módon azonban a fark nociceptív hőküszöbe emelkedő hőmérsékletű vízfürdőbe mártva szignifikánsan magasabb volt a TRPV1 génhíányos egereken. Más szerzők latenciamérés alapján (mely deszenzitizált állatoknál is ellentmondó eredményekre vezetett) különbségeket nem tudtak kimutatni. Ezek a közlés alatt álló eredményeink azt mutatják, hogy az egér talpán a nociceptív hőküszöb érzékelésére a TRPV1-en kívül más, nem TRP családdhoz tartozó jelfogó(k) közvetítik az ingerületet, míg az egér farkán a TRPV1 a legérzékenyebb forró ingerek jelzésére. Hiperalgéziában, amelyet 51 °C-on 15 s-ig tartó hőingerrel váltottunk ki, jelentősen gátolt volt TRPV1 génhíányos egereken a hőküszöbcsökkenés a talpon is, és a proteinkináz C (PKC) foszforiláló enzimet aktiváló PMA (forbol-12-mirisztát)-tal kiváltott tartós lábrázás, nyálás (nocifenzív reakció) teljesen hiányzott (80). Ezen a teszten a TRPV1 antagonistá vegyületek patkányokon is potens gátló hatást fejtettek ki (81). Saját TRPV1 shRNA knockdown egértörzsünkön a TRPV1 gén 92%-os hiánya mellett a TRPA1 kifejeződés változatlan maradt. Hasonló szelektivitást bizonyítottunk a kapszaicinnal és mustárolajjal kiváltott gyulladáskeltő és lézer-Dopplerrel lábon mért mikrocirkulációt fokozó hatásban, valamint az RTX által kiváltott testhőmérséklet-csökkentő hatás hiánya alapján is (78).

Jelentős terápiás eredmény volt és a neuropathiás fájdalmak kialakulásában a nociceptorok szerepének első direkt bizonyítékaként szolgált (9) a 8%-os kapszaicin bőrtapaszt (Qutenza) gyógyszerként való bevezetése. Ebben a kiserelésben a kapszaicin az emberi bőr TRPV1-et kifejező nociceptorait károsítva három hónapig tartó jelentős

analgetikus hatásúnak bizonyult súlyos fájdalommal járó neuropathiás állapotokban, pl. övsömör utáni postherpetikus neuralgiában a Cochrane Database-ban összesített eredmények és újabb multicentrikus vizsgálatok alapján (82, 83, 84, 9, 55).

A TRPV1 antagonisták közül eddig per os alkalmazható fájdalomcsillapító gyógyszer nem sikerült bevezetni, mivel az első generációs TRPV1 antagonisták a hőérzékenységet is gátolták. Így az erős fájdalomcsillapító hatású vegyületek humán tesztelésnél a forró érzet jelentős gátlása folytán, pl. forró tea elfogyasztásánál, égési károsodásokat okoztak. A vegyületek másik csoportja pedig hyperthermiát váltott ki. A második generációs TRPV1 antagonisták között már éppen a 9.a ábrán bemutatott pontmutációs eredmények talaján sikerült olyan antagonista vegyületeket találni, melyek csak a kémiai ingerelhetőséget gátolták, a hőingerek hatását viszont nem (67).

# A szenzoros-efferens kettős funkciójú idegi szabályozó rendszer

## A) Előzmények

A bevezetőben is ismertetett felfedezések óta ma is érvényes tétel, hogy az autonóm idegrendszer szabályozó működését kémiai jelátvivő neurotranszmitterek kibocsátására szolgáló effektor idegvégződéses ingerlése révén fejt ki. A szövetek működését az idegrendszer általában reflexes úton, több idegsejt közreműködésével szabályozza. Az autonóm efferens akárcsak a vázizmokat beidegző motoros idegvégződéses nem közvetítenek információt a központi idegrendszer felé.

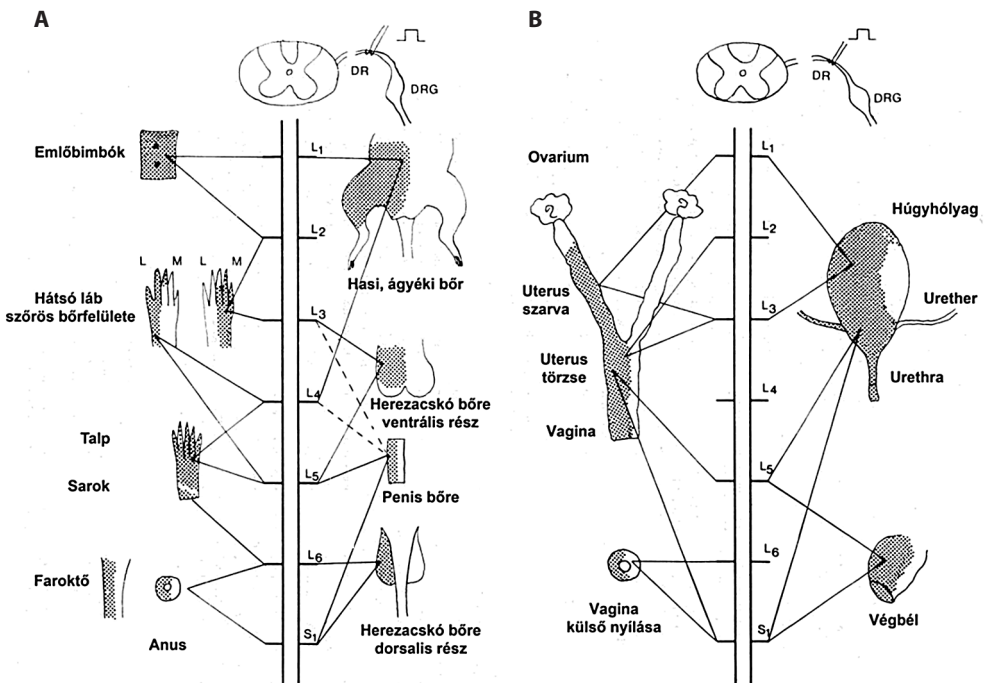
Több mint száz éve azonban ismert és tankönyvi adat az is, hogy a gerincvelői érződúcok hátsó gyökereinek antidrómos izgatása az érzőrostokból felszabaduló mediátor révén ún. antidrómos vazodilatációt vált ki a bőrben (85, 86, további korai irodalmat ismertet a 87. ref). A jelenséget az idegszabályozás egyirányú reflexes koncepciója alapján Bayliss 1901-ben olyan axonreflex elágazódásra vezette vissza, melyben a bőr érzőidegrostjai afferens száron keresztül olyan effektor funkcióra alkalmas oldalágakat hoznak ingerületbe, melyek az erek körül végződve értágulatot váltanak ki, de ingerfellevő érzőreceptor szerepet nem játszanak. Bayliss azonban már 1901-ben is mérlegelte (85) és még 1923-ban sem zárta ki (86) azt a lehetőséget, hogy talán az érzőreceptorból és nem egy erek körüli feltételezett effektor végződésből szabadul fel az antidrómos vazodilatációért felelős ingerületátvivő anyag. Ezt követően Thomas Lewis és Grant 1924-ben (88) – majd további közlemények után – Lewis könyvében részletesen leírta (89), hogy emberi bőrön hisztaminnal és más módon kiváltott „piros udvar”, „flare” nem jön létre, ha az idegrostok vezetését helyi érzéstelenítővel megszüntetjük. Ábrája az axonreflexről alapvető tankönyvi alapismeretté vált és jól illeszkedett az idegszabályozás általános egyirányú szabályozó reflexműködés koncepciójához. Érdekes módon azonban Lewis tíz év múlva (90) módosította eredeti elméletét. Feltételezte – új eredmények alapján –, hogy az „axonreflex” vazodilatációt olyan spinalis ganglionból kiinduló rostok perifériás idegelágazásai váltják ki, melyek nem érzőrostok, vagyis nem közvetítenek információt a központi idegrendszer felé. A gerincvelői hátsógyökereknek ezt az alcsoportját nevezte el „nocifensor” rendszernek és szerepét trofikus hatásokért is felelős új efferens hatású idegrendszerként fogalmazta meg. Új elképzelése szerint hisztaminnal vagy irritánsokkal kiváltott hiperalgéziát más, kizárólag érző ingereket közvetítő idegsejtek és azok klasszikus érzőreceptorai váltják ki és ezek nem felelősek a „flare”, a piros udvar kiváltásáért (90).

A „nocifensor” idegrendszer-elmélet később nem nyert bizonyítást (91), bár az axonreflex ún. kaszkád teóriájában (92), vagy interocepció szabályozási válaszokban (93) még felbukkant ez az elképzelés. Ezek az újabb eredmények azonban nem bizonyultak megalapozottnak, cáfolatukról megjelent közlemények érvei megválaszolatlanok maradtak (94, 95, 9). Említést érdemel, hogy az antidrómos vazodilatáció

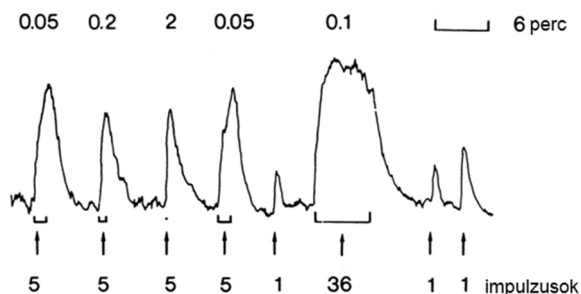
lassú kinetikája miatt Uvnas már 1954-ben felvetette azt a lehetőséget, hogy az érző-ideg-végződésekből szabadul fel az értágulatot kiváltó mediátor. Ezt az 'unorthodox' gondolatot azonban túl veszélyesnek tartotta ahhoz, hogy erős bizonyítékok híján új elméletként megfogalmazza (96, 87). Lényeges szempont azt is megemlíteni, hogy Lewis szándékosan nem nevezte az „axon reflex flare”-t gyulladásnak (89) és interoceptorok által beidegzett szerveken (izmok, lép) nem sikerült antidrómus értágulatot megfigyelni, így a jelenségnek egyedül a bőr vérkeringésének idegi szabályozásában tulajdonítottak szerepet (85, 97, 98). Jancsó Miklóssal végzett kísérleteink is csak az exteroceptív beidegzési területekre szorítkoztak (21, 22).

*B) Gerincvelői hátsógyökerek antidrómus izgatásával kiváltott vaszkuláris válaszok*

Patkányon az ágyéki és keresztcsonti hátsógyökerek antidrómus izgatásával kiváltott szegmentális idegi eredetű gyulladás kiváltását a bőrben és belső szervekben Pintér Erika munkatársammal vizsgáltuk (99). A 12. ábra mutatja, hogy a bőrön, illetve a hasi és kismedencei szerveknél melyik érződuchoz tartozó hátsó gyökér ingerlése váltott ki gyulladásos választ (99). Lényeges következtetések levonásához vezetett az a kísérletsozozat is, mikor nem a venuláris plazma-kiáramlást, hanem az arteriolás mikrocirkuláció-fokozódást vizsgáltuk lézer-Doppler módszerrel (100, 101). Ezek az eredmények ugyanis



**12. ábra. Gerincvelői hátsógyökerek antidrómus ingerlésével kiváltott neurogén gyulladás.** Ágyéki-keresztcsonti gerincvelői hátsógyökerek antidrómus elektromos ingerlésével kiváltott neurogén gyulladás (Evans-kék festéssel jelzett plazmaáramlás) (A) exteroceptív és (B) interoceptív beidegzésű területeken, szerveken. Mennyiségi meghatározásokkal számszerűsített adatokkal alátámasztott szegmentális effektor válaszok (99).



**13. ábra. Patkány talpán lézer-Doppler módszerrel mért mikrocirkuláció-fokozódás gerincvelői hátsógyökerek ( $L_4$ - $L_6$ ) antidrómos elektromos ingerlésének hatására.** Ingerlési paraméterek: 20 V, 0.5 ms 0.05-2 Hz impulzusok száma: 1-36, az ábrán feltüntetett nyilaknál jelezve (100).

azt bizonyították, hogy a kapszaicin-érzékeny kettős funkciójú rendszer helyi szöveti keringést fokozó hatásossága az autonóm idegrendszerénél is kifejezettebb, azaz kevesebb impulzussal és alacsonyabb frekvenciájú ingerléssel aktiválható. A 13. ábrán látható, hogy patkány  $L_4$ - $L_5$  hátsógyökerek antidrómos ingerlése már egyetlen impulzus esetén mikrocirkuláció-fokozódást váltott ki patkány hátsó lábának bőrében, 5 impulzus esetében pedig a frekvencia optimum 0,02 Hz-nél kisebb. 0,1 Hz-es ingerlés 10 percig folytatva (más kísérletekben akár 30 percig tartó ingerlésnél is) tartós keringésfokozódást eredményez. A hatást kizárólag kapszaicin-érzékeny érzőidegek váltják ki, mivel szisztémás vagy helyi perineurális előkezelés után a válasz nem jön létre (100, 101). Megjegyzem, emberen az alkar transzkután ingerlésével kiváltott axonreflexes keringésfokozódás is már maximális nagyságú lézer-Doppler választ váltott ki 1 Hz-es ingerlésnél, és 2-4 impulzus már mindig hatott (102, 103). Ezen eredmények egyedülállóan új, meglepő jellegzetességét még az is kiemeli, hogy a kapszaicinre érzékeny érzőreceptorok, a C-polimodális nociceptorok emberen fájdalmat csak több kisülés után, magasabb frekvenciájú tüzelésnél váltanak ki. 0,3 Hz frekvenciájú egyrost ingerlés (mikroneurostimuláció) ingersorozata (104, 105), vagy irritáns kémiai anyaggal kiváltott alacsony frekvenciájú kisülések 10-20 másodpercig még nem váltanak ki a vizsgált személyeknél fájdalomérzetet. Általában az alacsony tüzelési frekvencia semmilyen érzetet nem váltott ki (106). Más szóval a TRPV1-et kifejező, P-anyagot vagy CGRP-t tartalmazó elsődleges érzőideg sejtek jelentős csoportja, mely a szenzoros neuronok mintegy felét képezi (103, 107) küszöbingerekre effektor hatással, helyi mikrocirkuláció-fokozódással válaszol, és nocicepciót, fájdalmat, vagy gyulladást csak küszöbfeletti ingerek váltanak ki. Ezeket az eretnek következtetéseimet az az irodalmi adat is alátámasztja, mely szerint az alkar bőrének lassú melegítése 39,6 °C-tól axonreflex vazodilatációt váltott ki, míg fájdalomérzet csak magasabb hőmérsékletnél jelentkezett (108). A meleg receptorok szerepét a szerzők kizárták és a hatásban a kapszaicin-érzékeny idegvégződések kettős szenzoros-efferens funkcióját hangsúlyozták. A lumbosacralis gerincvelői mellső gyökök izgatása a guanethidinnel és pipecuroniummal előkezelt patkányokon az izmokban, bőrben vagy viscerális szervekben nem váltott ki Evans kék festékkel jelzett plazma-kiáramlást, vagyis gyulladást (100).



### C) Kapszaicin-érzékeny új idegválaszok simaizom-preparátumokon *in vitro*

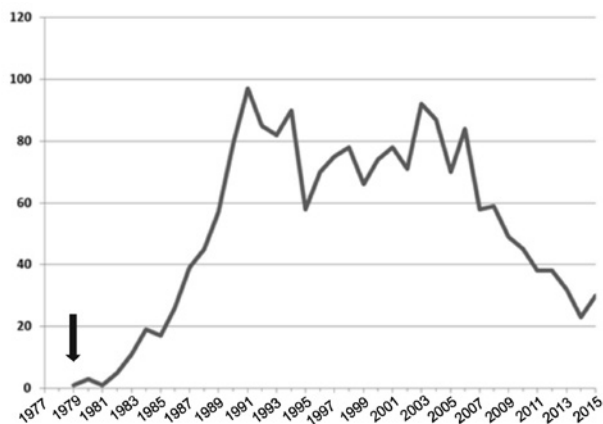
Annak ellenére, hogy izolált simaizomszerveken a kapszaicin hatásairól már a múlt század 50-es és 60-as éveiben is megjelentek közlemények, a hatásmechanizmusban idegi elemek közvetítését nem tételezték fel (109, 19).

Számomra azonban ígéretesnek látszott a kapszaicin bélrendszerre és légutakra gyakorolt *in vitro* hatásainak elemzése, mivel feltételeztem, hogy a simaizom-hatásokat is a kapszaicin-érzékeny érzőideg-végződésekből felszabaduló mediátor váltja ki. Barthó Loránnal végzett kísérleteinkben egyértelműen sikerült bizonyítani, hogy a kapszaicin nem hat a simaizomrostokra, az autonóm idegrendszeri neuronokra, idegvégződésekre és hatását új típusú kapszaicin-érzékeny idegvégződések közvetítik (110, 111, 112). Ezen rostok jellemzésére a „capsaicin sensitive” idegrendszer, vagy idegi úton kiváltott effektor válasz kifejezést vezettük be, mely csakhamar általánosan elfogadottá vált (14. ábra). A 15. ábrán tengerimalac izolált vékonybél-preparátumokon simaizom-válaszok láthatók különböző idegi ingerlések hatására. Az ábra felső része (A) mutatja, hogy adrenerg neuronblokkoló guanethidin (GU) jelenlétében tengerimalac izolált ileum-preparátumon a periarteriális ingerlés összehúzódást vált ki, mely nem gátolható ganglionblokkoló hexamethoniummal (C6). Kapszaicin ( $3 \times 10^{-7}$  M) kontrakciót majd deszenzitizációt vált ki, és kivédi az idegingerlés hatását mind kapszaicin jelenlétében, mind pedig 30 percig tartó többszöri átmosás után. (B) tengerimalac ileum-preparátum téringerlése fázisos (twitch) kolinerg kontrakciókat vált ki (kettős vonal), melyek a mezenterialis szimpatikus rostok ingerlésének hatására frekvenciafüggő módon gátolhatók. Kapszaicin deszenzitizáció után mindkét idegizgatási válasz változatlan marad. (C) tengerimalac izolált duodenum-preparátumon a n. vagus ingerlése frekvenciafüggő, reprodukálható összehúzódásokat vált ki, melyek változatlan nagyságúak maradnak kapszaicin jelenlétében és kimosása után. A hatások azonban hiányoznak ganglionblokkoló vegyületek jelenlétében, melyek közül az ábra a hexamethonium (C6) és a mecamlamin (MEC) blokkoló hatását mutatja. Ezek a reprezentatív ábrák számszerű eredményekkel is alátámasztva (110) bizonyítják, hogy a kapszaicin nem hat a kolinerg és adrenerg idegrostok ingerlésével kiváltott paraszimpatikus és szimpatikus neurohumorális transzmisszióra. Ugyanezen a preparátumon viszont az ábra felső része bizonyítja, hogy egy új kapszaicin-érzékeny idegvégződés jelentős nagyságú, az autonóm idegrendszeri hatásokhoz hasonlóan reprodukálható effektor válaszokat vált ki. Ezen az évtizedek óta rutinszerűen használt bél-preparátumon (110, 111), továbbá tengerimalac coecum taenia-preparátumon (112), valamint a nyúl izolált vékonybélben (113) idegelemek izgatásával kiváltott új, simaizom-válaszokat fedeztünk fel. A bélrendszer mezenterialis külső kapszaicin-érzékeny rostjai aktiválják az Auerbach plexus kolinerg neuronjait és a kapszaicin döntő mértékben kolinerg kontrakciókat vált ki a tengerimalac bélrendszerében. A kapszaicin-érzékeny idegvégződésekből felszabaduló P-anyag mediátor hatását Fred Lembeck grazi munkacsoportjával együttműködve bizonyítottuk (114).

Tengerimalac izolált trachea-, vagy főbronchus-preparátumán (115) téringerlés vagy kapszaicin (10 nM koncentrációtól) egyaránt olyan összehúzódást vált ki, mely-

Évente megjelent közlemények száma PubMed adatbázis alapján  
 „Capsaicin sensitive” kulcsszó szerint (n: 2921)

A

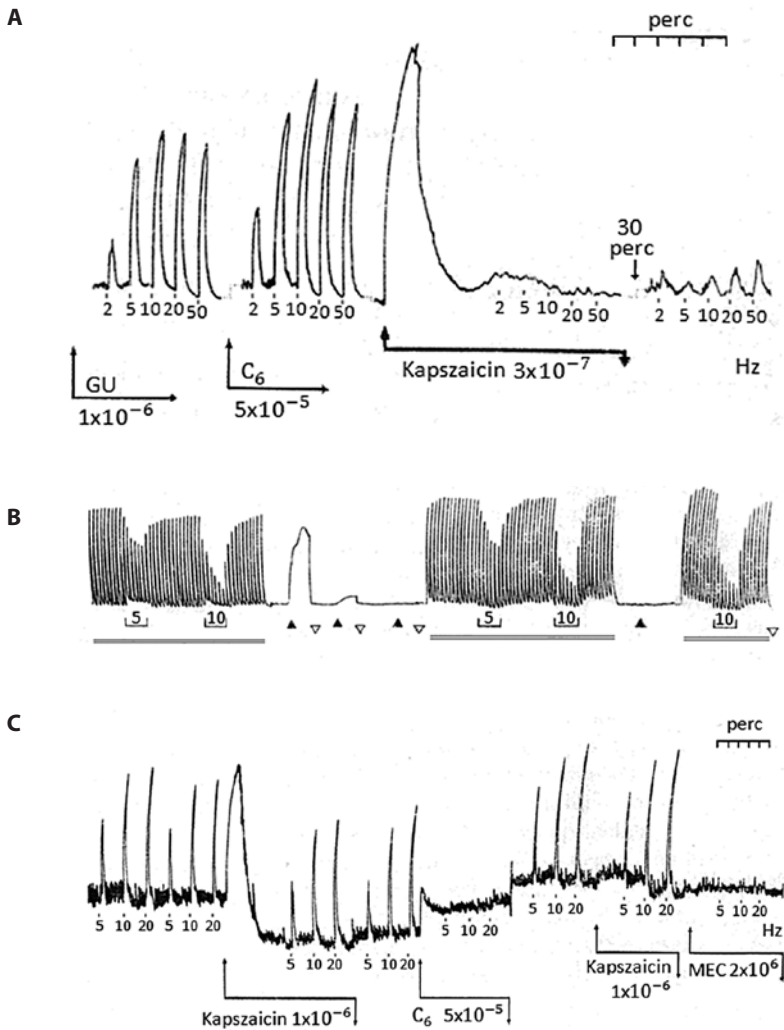


Évente megjelent közlemények száma PubMed adatbázis alapján  
 „Capsaicin in vitro” kulcsszó szerint (n: 2146)

B



14. ábra. Évente megjelent közlemények száma a PubMed adatbázis alapján „capsaicin sensitive” (A) ill. „capsaicin in vitro” (B) kulcsszavaknál. n: 2016. jan. 12-ig megjelent összes közlemény száma. Nyíl jelölés: az első feltüntetett közlemény (Szolcsányi J, Barthó L. (1979) (ref 112)

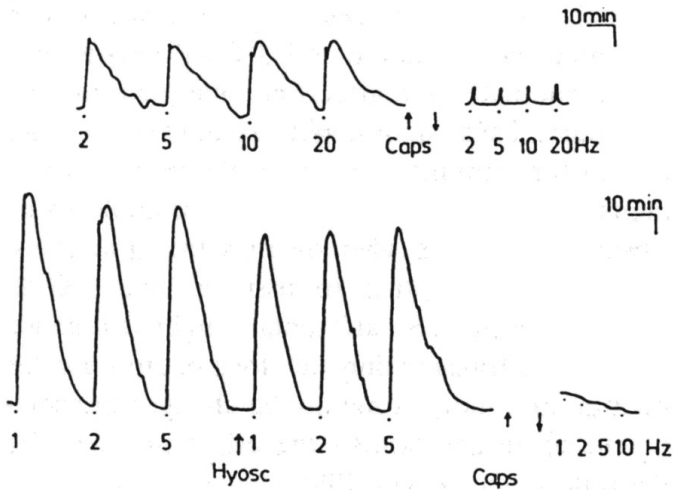


**15. ábra. Simaizom-válaszok tengerimalac izolált ileum (A,B), illetve duodenum (C) preparátumon.**

**A:** Mezenterialis idegek elektromos ingerlése adrenerg neuronblokkoló guanethidin jelenlétében kontrakciókat vált ki, melyek nem gátolhatók ganglionblokkoló hexamethoniummal. Az ileumon a kapszaicin összehúzóást vált ki és blokkolja az idegingerlések hatását a preparátum 30 perces átmosása után is.

**B:** Előkezeletlen preparátumon a mezenterialis idegingerlés (egyvonalas jelek) gátolja a téringerléssel kiváltott kolinerg kontrakciókat (kettős vonal). Kapszaicinnal ( $3 \times 10^{-6}$  M) kiváltott deszenzitizáció nem gátolja a kolinerg és szimpatikus adrenerg hatásokat. Háromszögek: kapszaicin adása és kimosása.

**C:** Vagus ideg izgatásával kiváltott kontrakciók izolált duodenumon. A kapszaicinnal kiváltott összehúzóást követő deszenzitizáció nem gátolja a paraszimpatikus idegingerlés hatását, de hexamethonium ( $C_6$ ) és mekamilamin (MEC) ganglionblokkolók a válaszokat teljesen kivédik (ref. 110).

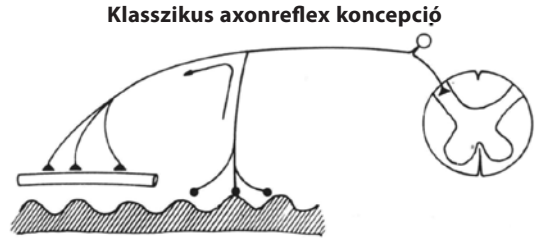


**16. ábra. Tengerimalac izolált főbronchus összehúzódásai idegingerlés hatására.** Téringerlés (40 V, 0.1 ms 100 impulzus feltüntetett frekvenciával). Capsz:  $3.3 \times 10^{-7}$  M kapszaicin adása 10 percig ( $\uparrow\downarrow$ ), majd a kiváltott összehúzódást követő egy óras átmosás után történt az ingerlés. Hyosc:  $3 \times 10^{-5}$  M szkopolomin jelenlétében ( $\uparrow$ ) kiváltott összehúzódások (muszkarinos acetilkolin receptorok blokkolása). Független kalibráció a preparátum maximális kontrakciójának 10%-át mutatja (115).

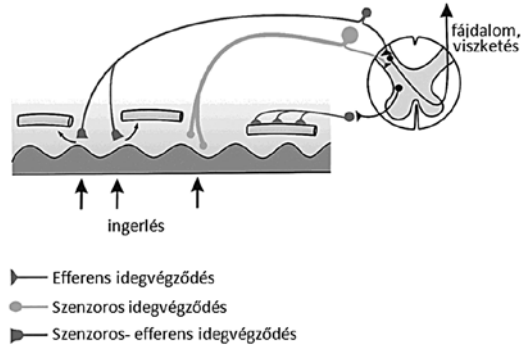
ben kolinerg ingerületátvivő anyag nem játszik szerepet és az elektromos téringerléssel kiváltott tartós összehúzódásokat a kapszaicin-deszenzitizáció teljesen blokkolja (16. ábra). Figyelemreméltó, hogy azonos impulzusszám esetén már az 1 Hz-es ingerlés is maximális hatást fejt ki; az összehúzódás pedig tartós, még több perccel az ingerlés után is megmarad, szemben a kapszaicinre nem érzékeny, jóval kisebb kolinerg fázisos válaszokkal (felső sor). Az ábra alsó része szintén jól mutatja, hogy az idegelemek elektromos izgatásával kiváltott összehúzódást döntő mértékben a kapszaicin-érzékeny rostok váltják ki, míg ezekhez képest a paraszimpatikus rostok izgatásának gyors, kezdeti hatása jelentősen kisebb. A muszkarinos acetilkolin receptort blokkoló hyoscine (scopolamin) ugyanis csak csekély mértékben gátolja az idegelemek izgatásával kiváltott simaizom-kontrakciókat. A tracheobronchialis simaizom görcsös összehúzódását tehát a kapszaicin vagy a téringerlés kolinerg neuron közbeiktatása nélkül váltja ki. Az érzőideg végződésekből felszabaduló mediátor itt a P-anyaghoz hasonló másik tachikinin, az NKA, mely a légúti simaizmok NK2 receptorain fejt ki hatását. Légúti irritánsok és cigarettafüst hatására a brouchusgörcsöt neurogén gyulladás kíséri (17, 116), és ezt az érzőidegi eredetű kapszaicin-érzékeny effektor választ NK1 receptorok közvetítik (116).

A kapszaicin-érzékeny szenzoros-efferens kétirányú idegszabályozó rendszer létezésének felfedezését hasi, melkasi és kismedencei simaizomszerveken utánvizsgálatok sora támasztotta alá. Széles körben írtak le hasonló válaszokat a bélrendszerben, légutakon, az urogenitális traktusban, agyi ereken, írisben, pancreasban, zsírszövetekben, nyálkahártyákon stb. (14. és 17. ábra). Az érzőideg-végződésekből felszabaduló mediátor általában a CGRP vagy valamelyik tachikinin volt. (117, 118, 119, 120).

**17. ábra. A klasszikus axonreflex koncepció (Bayliss és Lewis).** Az elsődleges érzőneuron két eltérő funkciójú perifériás idegvégződése (fent) közötti egyirányú idegszabályozás mikrocirkuláció-fokozódást eredményez (piros udvar „flare”, neurogén gyulladás). Az új típusú szenzoros-efferens kettős funkciójú idegvégzödések kétirányú működésén alapuló Jancsó Miklós és Szolcsányi János által felvetett, majd bizonyított koncepció. Az ábra az 1984-ben ill. 2013-ban megjelent közlemények ábrái alapján készült (91, 117).



**Szenzoros-efferens kettős funkciójú idegrendszer**



**D) Szenzoros-effektor idegvégzödések: axonreflex nélküli szabályozás**

A perifériás idegvégzödésből felszabaduló szenzoros neuropeptidok meghatározására a tengerimalac trachea-hilusbronchus-preparátum kiváló módszernek bizonyult, mivel a bőrrel ellentétben itt a vastag subcutis réteg nem gátolja a peptidok diffúzióját az idegvégzödésekből a vízfürdőbe. Így sikerült *in vitro* körülmények között bizonyítani (115, 121), hogy a kapszaicin, piperin (a feketebors csípős anyaga) vagy a kapszaicinhez hasonló szerkezetű csípős származékok krónikus–denervált preparátumon hatástalanok, viszont tetrodotoxin vagy lidokain jelenlétében változatlan a hatásosságuk. A szenzoros izgató és simaizom-választ kiváltó hatás között szoros párhuzam volt és maradt is tetrodotoxin jelenlétében, bizonyítva ezzel azt is, hogy axonreflexre nincs szükség az effektor válasz kiváltásához *in vitro* körülmények között (121). A feszültségfüggő ioncsatornák szerepét 10 nM kapszaicin mellett továbbvizsgálva kimutattuk, hogy a CGRP, a P-anyag és a szomatosztatin felszabadulását a tetrodotoxinon kívül nem gátolta az N-típusú  $Ca^{++}$  ioncsatornagátló omega-conotoxin GVIA sem. A P-típusú  $Ca^{2+}$ -csatornagátló omega-agatoxin 50 nM koncentrációban hatástalan volt, de nagyobb koncentrációban (250 nM), melyben feltehetően a Q-típusú  $Ca^{2+}$ -csatornákat is gátolta, már csökkentette a kapszaicin hatására létrejövő neuropeptid-felszabadulást. A  $Na^{+}$  csatorna gátló lidokain ebben a kísérletsorozatban is teljesen hatástalan volt, így a tetrodotoxin-rezisztens  $Na^{+}$  csatornák szerepét is ki lehetett zárni (122). A küszöbkoncentrációjú kapszaicin axonreflex nélküli hatásainak bizonyítása kizárta azt a lehetőséget

(116), hogy a helyi érzéstelenítők hatástalanságát a magasabb koncentrációjú kapszaicin esetleges idegvégződéseket károsító hatására lehetne visszavezetni (123) akár *in vitro* (118), akár a korai *in vivo* (22, 23) kísérleteknél.

A kapszaicin szelektív izgató és blokkoló hatásának feltárása *in vitro* körülmények között új eszközt adott kezünkbe, mellyel ez a klasszikus autonóm idegszabályozástól eltérő effektor funkcióért is felelős érzőideg-végződés rendszer feltárható.

Ezen a téren végzett korai *in vivo* eredményeink közlése színvonalas nemzetközi lapokban nem váltott ki visszhangot (2. ábra) annak ellenére sem, hogy a kapszaicinnal, mustárolajjal kiváltott neurogén gyulladást tetrodotoxinnal sem tudtuk gátolni (23), továbbá tetrodotoxin jelenlétében a kapszaicinhez hasonló vegyületek szenzoros izgató hatásosságukkal arányosan váltottak ki plazmakiáramlást (17, 37). Kimutattuk, hogy antidrómos izgatásnál a gyulladáshoz vezető választ a velőtlen rostú C-afferensek közvetítik (7. ábra), frekvencia optimuma pedig az antidrómos vazodilatációnál magasabb, de így is alacsony (2 Hz), és atropin-kezelt állatban a n. vagus izgatásával interoceptív területeken (trachea, oesophagus, mediastinum) is kiváltható (17, 37).

A kapszaicin-kutatásokban az áttörést a 70-es évek végén *in vitro* vizsgálatainkon kívül (14. ábra) az a felfedezés jelentette, melyben Jessell és mtsai kimutatták, hogy az elsődleges érzőideg-csokból és azok centrális idegvégződéseiből a felnőttkori kapszaicin deszenzitizáció szelektíven kiüríti, depletálja a P-anyagot (124). Az első szenzoros neuropeptid (P-anyag, szomatosztatin) felfedezése után a CGRP jelentőségére gyűlt össze adatok, melyek az érzőideg végződéseiből felszabadulva jelentős helyi válaszokat váltottak ki (117, 118, 119, 120, 9). Farmakológiai tankönyvben az autonóm idegrendszeri szabályozások fejezeténél már több mint tíz éve ismertetik (125) az általunk bevezetett „sensory-efferent” idegszabályozó rendszert. Ugyanakkor az érem másik oldala, hogy a Lewis-féle koncepció a bőr hármass reakciójának piros udvaráról közleményekben még ma is gyakran a régi egyirányú axonreflex séma szerint kerül bemutatásra (17. ábra) (126, 127, 128).

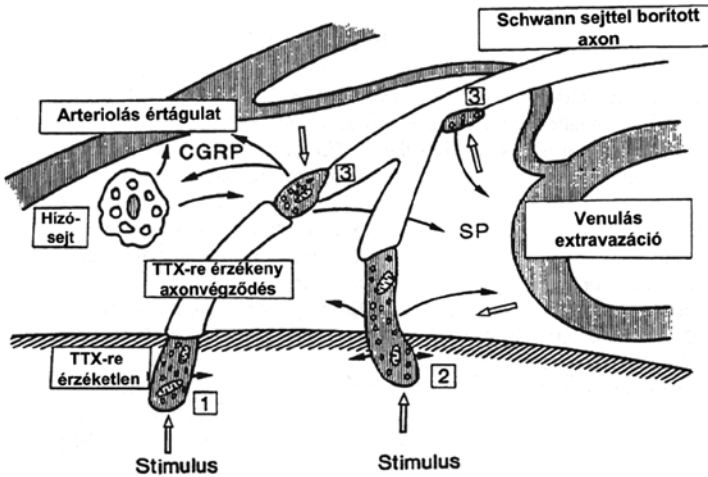
Az alábbi szempontok és tények véleményem szerint aláhúzzák ennek az új, az elsődleges érzőidegsejtek jelentős csoportjára jellemző egyedülálló kétirányú idegszabályozási rendszernek a fontosságát.

1. A TRPV1-et kifejező peptiderg idegsejtek százalékos aránya a spinális és trigeminális érzőideg-csokban, valamint a ganglion nodosumban összességében az idegsejtek mintegy 50%-át képezi (129, 130, 103) így számaránya alapján hasonló nagyságrendű, mint a szimpatikus adrenerg neuronok összessége.
2. Elsőként bizonyítottuk, hogy gerincvelői hátsó gyökerek antidrómos ingerlésével a kapszaicin-érzékeny elsődleges érzőneuronok perifériás végződéseinek testszerte gyulladást váltanak ki, tehát a korábbi adatokból eltérően nemcsak a bőrben és exteroceptív nyálkahártyákon, hanem a vizcerális szervekben is (12. ábra).
3. *In vitro* kísérletekben sok munkacsoport bizonyította kapszaicin-érzékeny idegelemek elektromos izgatásával kiváltott simaizom-mirigyszekréciós-gyulladáshoz vezető válaszok széles sorát (14. ábra). A korábban már leírt „nonadrenerg-nonkolinerger” (NANC) idegi válaszokról is kiderült, hogy jelentős részük kapszaicin-érzékeny

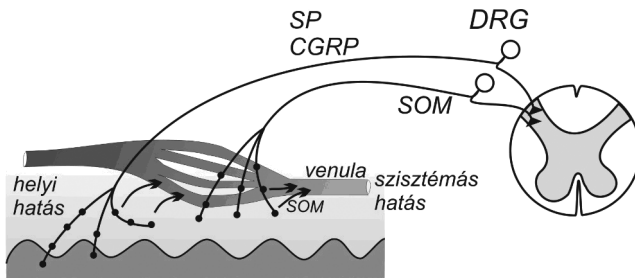
viszcerális hatás (125), és *in vivo* élettani, kórtani jelentőségükről is közlemények sora számolt be (117, 118, 119, 120, 116, 9).

4. A TRPV1 kationcsatorna, valamint a szenzoros neuropeptidek (P-anyag, CGRP) az epidermisben és erek körül egyaránt kimutatható hisztológiai vizsgálatokban. Lényeges szempont, hogy a TRPV1 olyan csatorna, melynek nyitása során majdnem egy nagyságrenddel nagyobb a mediátorok felszabadulását elindító  $Ca^{2+}$  beáramlása, mint a depolarizációért elsősorban felelős nátriumé (P:  $Ca^{2+}/Na^{+} = 9,6$ ) (63). Axonreflex nélküli hatásuk a keratinocitákon és immunsejteken is kimutatható (131), (18. ábra).

A



B



**18. ábra. A kapszaicinre érzékeny érzőideg-végződések helyi és szisztémás efferens funkciója.**

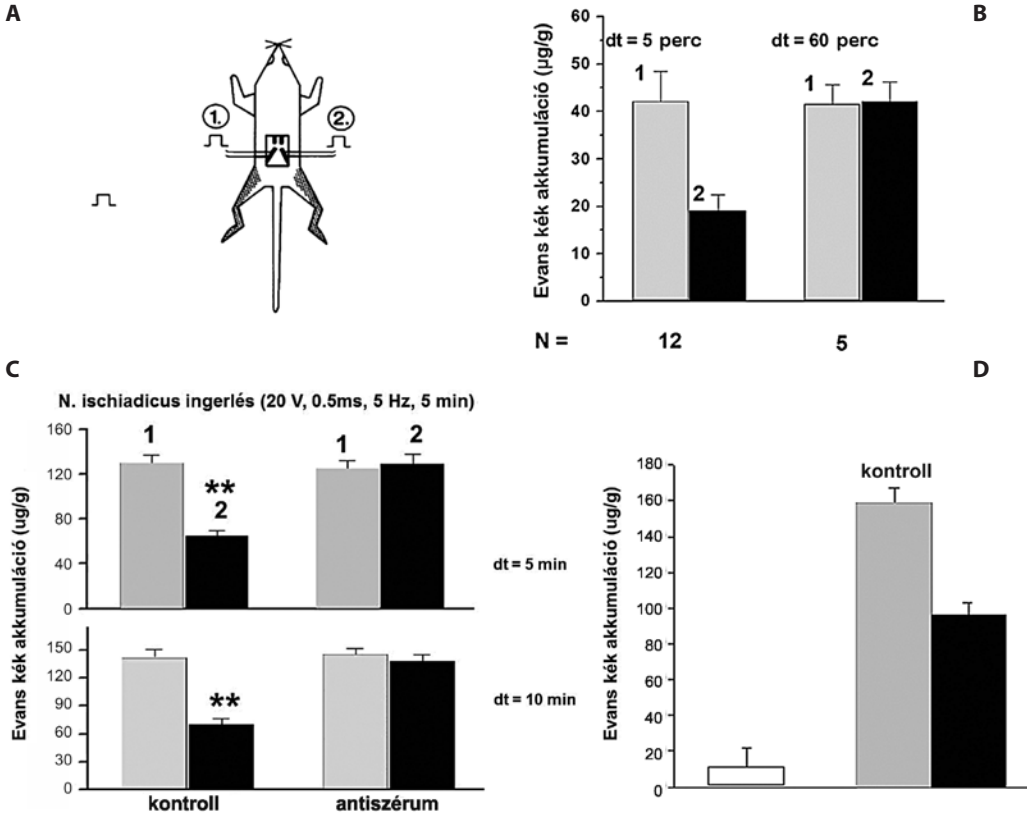
**A:** Kapszaicinre érzékeny perifériás idegvégződések Schwann-sejttel nem borított vezikulákat tartalmazó szenzoros és effektor hatások kiváltására, ingerképzésre és neuropeptidek felszabadulására egyaránt képes varikozitásai közül a CGRP elsősorban értágulatot, mikrocirkuláció-fokozódást, a P anyag (SP) a venulákon plazmakiáramlást és leukocita-kitapadást vált ki. Az egyes varikozítások között tetrodotoxinnal blokkolható axonális vezetés (nerve terminal spike) létrejöhet pl. az ábrán jelzett 1→2 vagy 1→3 helyek között. A felszabaduló neuropeptidek az érhatásokon kívül az immunsejtekre, így a hízósejtekre (mast cells) is hatást gyakorolnak. Az ábra alsó vonallal jelölt része az epidermis réteg határát jelzi, ahonnan a felszabaduló mediátorok a keratinocitákra és nem az erekre gyakorolnak hatást (1). Az ábra az irodalomjegyzék 103 sz. közlemény ábrájának reprodukciója (Szolcsányi 1996). **B:** A kapszaicinre érzékeny érzőneuronok egyik alcsoportja szomatostatin (SOM) neuropeptid mediátort szintetizál. Ezen neuronok perifériás végződései perivaszkulárisan találhatóak és a SOM a keringésbe jutva testszerte gyulladásgátló és antinociceptív hatásokat vált ki.

5. Patkány érzőidegének egyrost ingerlésével előidézett pontszerű Evans-kék plazmakiáramlás a bőrön a C-polimodális nociceptorok ingerre válaszoló receptorális részére lokalizálódik (107, 132). Emberi bőrben elsősorban a mechanikai ingerekre érzéketlen, forró ingerrel viszont nagy területen aktiválható (MiH) receptorok izgatása vált ki antidrómos vazodilatációt, „piros udvart” lézer-Doppler képalkotó módszerrel vizsgálva. A C-polimodális nociceptorok ingerelhetősége kisebb bőrterületre terjed ki, és az egyrost elektromos ingerlés is kisebb területen vált ki mikrocirkuláció-fokozódást (133, 91).

Összefoglalóul tehát megállapítható, hogy a kapszaicin-érzékeny érzőideg-végződések testszerte olyan újonnan feltárt, helyi vaszkuláris, gyulladáshoz vagy más szöveti effektor válaszok idegi szabályozására alkalmas rendszert képeznek (17. és 18. ábra), melyek élettani és kórélettani jelentőségét egyre több állatkísérletes és humán adat bizonyítja. Fontos megemlíteni, hogy a kapszaicinre érzéketlen érzőideg-végződések nem rendelkeznek ilyen effektor hatással.

Több akut és krónikus gyulladáshoz állatkísérletes modellben vizsgáltuk (részben már Pintér Erika és Helyes Zsuzsanna munkatársaim vezetésével) a kapszaicin-érzékeny idegvégződések efferens hatásának szerepét az elmúlt egy-két évtizedben. A jelen munkában azonban csak a kapszaicin gyomorfekély ellen védő, gasztroprotektív hatását említem, melyet Barthó Loránd munkatársammal írtunk le (95, 134), és amelynek további részletes vizsgálatát Abdel Salam, klinikai téren pedig elsősorban Mózsik Gyula munkacsoportjával együttműködve folytattuk. Így sikerült terápiásan is hasznosítható gyomorvédő kapszaicin-hatást bizonyítani. Szabadalmaztatást és fázis I. klinikai vizsgálatokat követően a gyógyszerfejlesztés folyamatban van. A kiinduló elképzelés az volt, hogy ha a kapszaicin – ugyanúgy, mint a bőrben – a gyomor-nyálkahártyán is fokozza a mikrocirkulációt, akkor az alacsony koncentrációjú kapszaicin fekélyképző állatkísérletes modellekben (pl. a sósav-disztenziós pylorus lekötéssel kiváltott Shay ulcus modell) izgató hatása folytán gátolja a fekélyképződést, viszont ha a kapszaicin-érzékeny idegvégződések működését felfüggesztjük nagy koncentrációjú kapszaicinnal, akkor súlyosabb fekélyek alakulnak ki. A feltételezés helyességét több mint harminc éve sikerült bizonyítanunk (134), melyet öt év múlva, 1986-tól külföldön elsősorban Peter Holzer munkacsoportja széleskörű kísérletes vizsgálatokban vitt tovább (135) és bizonyította a CGRP mediátor szerepét a gyomorvédő hatásban (136, 137). Állatkísérletes adatainkról (138), a legújabb humán eredményeket is ismertető (139) hazai és külföldi vizsgálatokról, valamint a kérdéskör kémiai, gyógyszerkínetikai aspektusát is bemutató eredményekről (140) három monográfiát jelentettünk meg. Említésre méltó, hogy a kapszaicinen kívül más TRPV1 agonista, mint a reziniferatoxin és piperin is rendelkezik gyomorvédő, fekélyellenes hatással (138, 141).





**19. ábra. Szisztémás gyulladásgátlás kapszaicin-érzékeny érzőideg-végződésből felszabaduló szomatosztatin hatására.** Patkányon a gerincvelői hátsógyökerek (L4-6) antidrómos izgatása (1) gátolja az ellenoldali lábon a neurogén gyulladással Evans-kék felhalmozódást a bőrben (2). **A:** A kísérleti elrendezést szemlélteti; **B:** dt = a bal illetve a jobb oldali hátsógyökerek izgatása között eltelt idő. 5 perces időintervallumnál kifejtett jelentős gátlás egy óra múlva már nem mutatható ki (ref. 142). **C:** Az átvágott n. ischiadicus perifériás csomójának ingerlése pipecuroniummal és guanethidinnel előkezelt patkányon 5, ill. 10 perces intervallumok esetében: az 1. ingerlés hasonló gátlást okozott az ellenoldali lábon (2). A gátló hatások elmaradtak szomatosztatin poliklonális antitesttel i.v. előkezelt állatokon. **D:** Karrageninnel kiváltott nem-neurogén gyulladást az ellenoldali láb ischiadicus idegének 0.1Hz ingerlése is gátolta annak ellenére, hogy ez az alacsony frekvenciájú ingerlés nem váltott ki az ingerelt oldalon szöveti plazmakiáramlást (ref. 148).

*E) Szisztémás gyulladásgátló és antinociceptív hatású szomatosztatin felszabadulása a kapszaicin-érzékeny idegvégzésekben*

A gerincvelői hátsó gyökerek antidrómos ingerlése kapcsán Pintér Erika vette észre, hogyha az egyik hátsó gyökér ingerlését követően a másikat ingerelte, akkor a második ingerlésnél Evans-kék festékkel jelzett szöveti plazmakiáramlás feltűnő módon kisebb volt. A meglepő jelenséget a 19. A ábrán feltüntetett kísérletes modellel kezdtük vizsgálni. Egyértelműen bebizonyosodott, hogy ha a két ingerlés között 5-20 perces különbség telt el, akkor az egyik oldalon kiváltott neurogén gyulladás után a másik lábon a hatás jelentősen kisebb volt (19. B ábra). Ha az első ingerlés oldalán a n.saphenus

és n. ischiadicus kapszaicin-érzékeny rostjait perineurális kapszaicin alkalmazásával blokkoltuk, akkor azon az oldalon nem jött létre plazmakiáramlás és az ellenoldalon a gátló hatás sem jelentkezett (142, 143). Irodalmi adatok alapján (144) feltételezhető volt, hogy a kapszaicin-érzékeny neuronok egyik alcsoportjából szomatosztatin szabadul fel a perifériás érzőideg-végződésekből, melynek neurogén gyulladásgátló hatását is leírták (145). A szomatosztatin a keringésbe jutva testszerte gátolja az idegi eredetű gyulladást. Erre utalt az a hisztokémiai adat is, mely szerint mind emberi bőrben (146), mind a patkányláb bőrében (147) az epidermis alatti érplexus körül helyezkednek el a szomatosztattal jelzett rostok, ezzel ellentétben a P-anyagot ill. CGRP-t jelző immunfestést kapszaicinre érzékeny rostok felszínebb rétegeire terjedően, az epidermis keratinocitái között lehetett kimutatni (18. B ábra). A 19. C ábra mutatja, hogyha a patkányokat szomatosztatin poliklonális antitesttel kezeltük elő, akkor a gátló hatás elmaradt, akárcsak a szomatosztatin depletáló cysteamin-előkezelés után. Az antidrómos izgatással kiváltott szisztémás gyulladásgátló hatásokat guanethidinnel és pipecuroniummal előkezelt állatokon végzett n. ischiadicus ingerléssel is ki lehetett mutatni (19. C-D). Mellékvese-irtás a jelenséget nem befolyásolta, a gyulladásgátló hatás pedig a nem-neurogén gyulladáskeltő karragenin, vagy a szembecseppentéssel kiváltott neurogén gyulladás esetében is szignifikáns kvantitív adatokkal volt alátámasztható. Figyelemre méltó (19. D ábra), hogy a gyulladásgátló hatás akkor is létrejön, ha az ellenoldali láb idegének ingerlése 0,1 Hz-nél még nem vált ki helyi gyulladást (148, 149, 101).

A keringésbe jutott szomatosztatin-szerű immunoreaktivitást patkányok vérplazmájából kimutattuk mind az átvágott n. ischiadicus perifériás csonkjának ingerlése után (148), mind akut denervációt követő ortodrómos kémiai ingerlést (bőrre kent mustárolaj) követően (149), mind pedig a n. vagus perifériás csonkjának ingerlése után (150, 151, 152) patkányon és egyes kísérletekben tengerimalacon is (150). Emberen balneoterápiánál, derékfájás ellen használatos kapszaicines (pontosabban nonanoilvanillamid) pakolás is szignifikánsan emelte a plazma szomatosztatin-szintjét, többnapos használata csökkentette a fájdalmi tüneteket (153). Több mint 30 kísérletes elrendezésben bizonyítottuk a kapszaicin-érzékeny idegvégzések szisztémás gyulladásgátló és antinociceptív hatását patkányon és tengerimalacon, potenciális gyógyszerfejlesztési célmolekulaként megjelölve a szomatosztatin 4 receptort. A szomatosztatin 4 receptor (sst4R) ugyanis nem játszik szerepet a peptid endokrin hatásaiban, amelyek az sst2, sst3 és sst5 receptorok aktiválása révén jönnek létre. Bizonyítottuk az sst4R aktiváció gátló szerepét sst4 receptor génhiányos egereken és szelektív sst4 agonisták alkalmazásával, pl. Freund adjuvánssal kiváltott krónikus ízületi gyulladásban (154), vagy légúti brouchusgörcsöt és gyulladást kiváltó állatkísérletes (egér) asthma modellben (155). Összefoglaló közleményeink (151, 152) felsorolnak további eredményeket és kiemelik ennek a teljesen új szisztémás „szenzokrin” neurohumorális szabályozásnak a fontosságát. Fázis I. gyógyszerfejlesztés és több szabadalom birtokában foglalkozunk az sst4R agonista vegyületek terápiás hasznosíthatóságával.

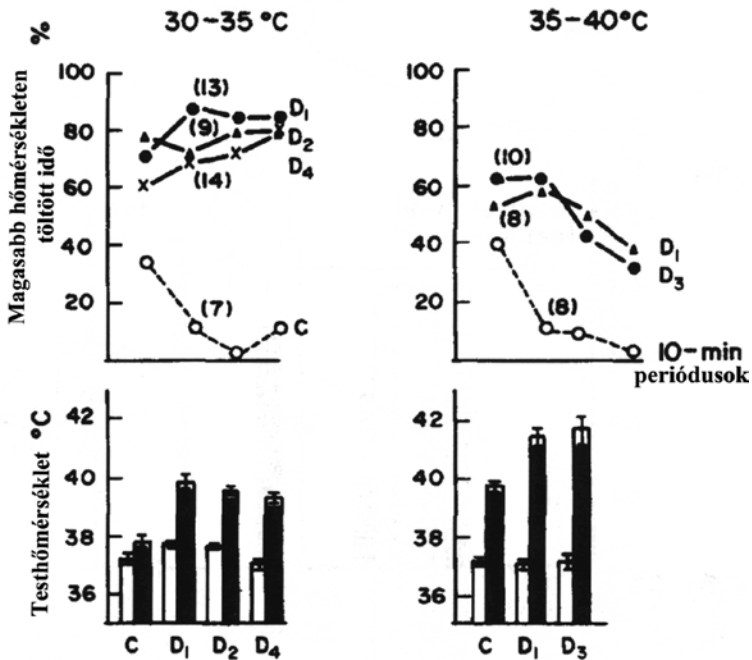
## A kapszaicin hatása a hőszabályozásra

A kapszaicinnal deszenzitizált állatok jellegzetességeivel foglalkozó alfejezetnél ismertett korai kísérletek bizonyították, hogy ezek az állatok nem tudnak védekezni testük túlmelegedésével szemben, de hőszabályozásuk hűvös környezetben nem károsodott (25, 26). Ennek az irreverzibilis, korábban nem ismert jellegzetességű állapotnak egyik magyarázatát támasztották alá azok a tételesen felsorolt bizonyítékok, melyek szerint a kapszaicin izgatja és deszenzitizálja a mediális preoptikus area (POA) testhőmérséklet monitorizálásában és szabályozásában kulcsszerepet játszó központi idegrendszer meleg szenzorait (18, 25, 26, 36, 37). A kérdéskör újabb aspektusainak részletes tárgyalása eltérne a könyv eddig tárgyalt elsődleges üzenetétől. Mégis, rövid összefoglalás formájában, két ábra bemutatásával érdemes kiemelni néhány kísérletes eredményt, melyek mind élettani, mind gyógyszerfejlesztési szempontok miatt úgy vélem, hogy jelentősek.

1. A TRPV1 receptor klónozását követően szinte példa nélküli ütemben és volumenben, 1 milliárd dollárt meghaladó preklinikai vizsgálatokkal (156) és 1000 szabadalmat meghaladó aktivitással indult el a TRPV1 antagonisták fájdalomcsillapító és gyulladásgátló gyógyszerjelöltek fejlesztése. A fejlesztés elsődleges buktatója az volt, hogy az ígéretes hatású vegyületek egy részénél a vizsgálati alanyoknál hipertermia jött létre. Ennek elkerüléséről, vagyis a TRPV1 kationcsatorna hőérzékenységére nem ható, csak a kémiai ingerek hatását kivédő antagonisták fejlesztésének lehetőségéről ún. multisztérikus kapszaicin receptor elképzelésem (9.a ábra) ad bizonyos támpontot. Egyelőre azonban még TRPV1 antagonisták gyógyszerként nem hoztak forgalomba.
2. A TRPV1-el kapcsolatos évi mintegy 500 közlemény eredményei közül néhány a klasszikus, tankönyvi hőszabályozási modelltől eltérő két új koncepció megfogalmazásához vezetett (157, 158).

A kapszaicinnal deszenzitizált állatok testhőmérséklet-szabályozásával kapcsolatos két kísérletsorozatból mutat be eredményeket a 20. ábra. A 20. ábra jól mutatja, hogy szisztémás kapszaicin előkezelés 3 naptól 4 hónapig a meleg elleni magatartási hőszabályozást is károsítja, és ezek az állatok eltérő külső hőmérsékletű azonos térfél közül a melegebbet választják a 30 vs 35 °C-os, illetve 35 vs 40 °C-os környezetben annak ellenére, hogy testhőmérsékletük jelentősen emelkedik. Ugyanezen kísérletes elrendezésben 10 vs 15 °C vagy 15 vs 20 °C külső hőmérsékletnél a kontrollokkal megegyezően a termoneutrálishoz közelebbi, kevésbé hűvös környezetet választottak, és a csoportok között ebben a külső hőmérsékletű tartományban testhőmérsékleti különbség nem volt (159).

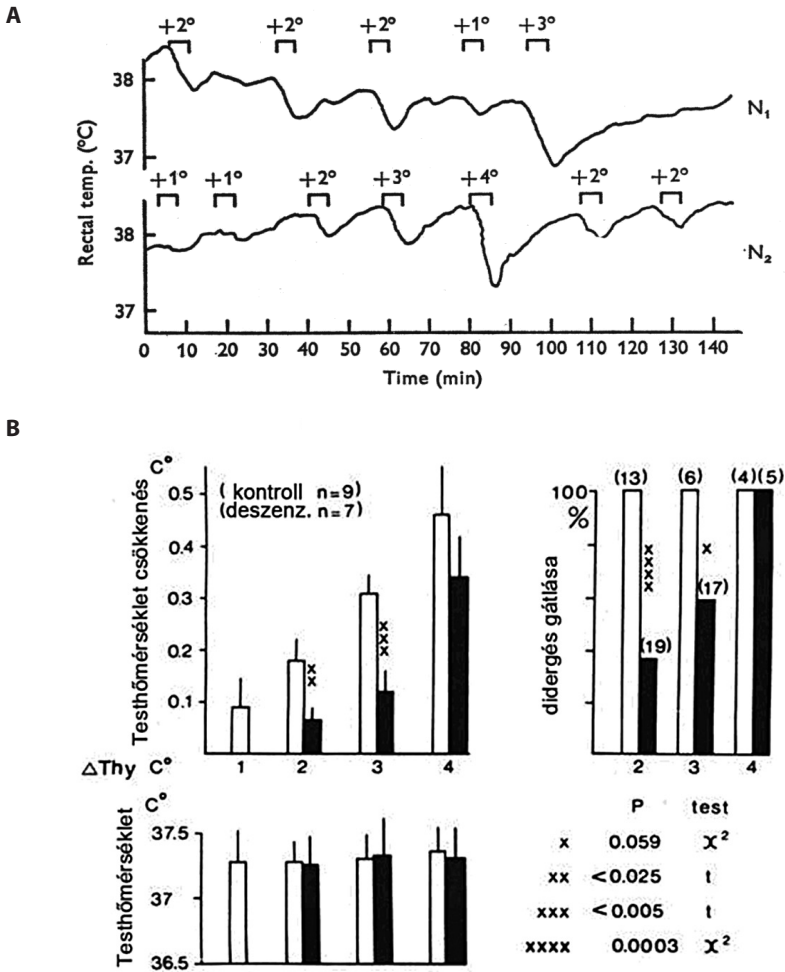
A 21. ábra egy példa annak bizonyítására, hogy a mediális preoptikus terület helyi diatermiás melegítése (1-4 °C-kal) csökkenti a patkányok testhőmérsékletét, vagyis ez a régió valóban hatékonyan monitorozhatja és szabályozhatja a testhőmérsékletet (26, 37, 18). Nagy dózisú kapszaicin-előkezelés (200-300 mg/kg sc.) után mind a



**20. ábra. Kapszaicinnel előkezelt patkányok magatartási hőszabályozása két-választásos meleg környezetben (159).** A két térfél légtérének hőmérséglete közötti különbség 5 °C volt (30 vs 35 °C, ill. 35 vs 40 °C). C: A kontroll állatok (c) elkerülték a melegebb környezetet, ellentétben a kapszaicinnel deszenzibilizált (D) állatokkal. Az 50+100mg/kg s.c előkezelést 3-5 (D<sub>1</sub>), 7-12 (D<sub>2</sub>), 40-50 (D<sub>3</sub>) és 90-120 nappal (D<sub>4</sub>) a kísérlet előtt végeztük. A patkányok testhőmérsékletét a kísérlet előtt (fehér oszlopok) és a 40 perces kísérlet után (fekete oszlopok) mutatja.

POA melegítésével kiváltott testhőmérséklet-csökkenés, mind pedig a hőtermelés fokozódását eredményező didergés szignifikánsan csökkent, jelezve a hőérzékenység deszenzitizációját, de csak 1-3 °C-kal történő POA melegítés esetében. A 4 °C-os melegítés 42 °C körüli veszélyes tartományt elérő behatást jelent és itt a két csoport között nem volt különbség (160). A kapszaicin a POA magas melegérzékenységű ( $Q_{10} > 10-20$  °C) neuronjainak izgatását, számuk csökkenését kapszaicinnel deszenzitizált állatokban mikroelektrofiziológiai adatok is bizonyítják (18, 161). A 70-es években POA léziós kísérletekkel már bizonyítottuk az extrahipotalamikus régiók fontosságát a kapszaicinnel kiváltott hőszabályozási válaszokban (162, 163) és szembeötlő bizonyítékokat találtam a deszenzitizált állatok autonóm és magatartási hőszabályozás irreverzibilis károsodásáról meleg környezetben (159, 162, 20).

A lázkeltő anyagok, így az *E. coli* lipopoliszacharid (LPS) szisztémásan deszenzitizált állatoknál magasabb lázat váltott ki (162, 164). Meglepő eredmény volt azonban, hogy ip. adott kis dózisú kapszaicin vagy reziniferatoxin adását követő héten az LPS lázkeltő hatása viszont csökkent. A jelenség széleskörű vizsgálata alapján Andrej Romanovsky munkacsoportja új elméletet dolgozott ki a testhőmérséklet szabályozásáról, melynek lényege úgy foglalható össze, hogy a hasüregi szervek TRPV1-et kifejező érzőideg-



**21. ábra. Kapszaicinnel deszenzitizált patkányon a preoptikus area melegítésével kiváltott testhőmérséklet-csökkenés gátolt. A:** A preoptikus area (POA) melegítésének hatása két kontroll patkány ( $N_1$  és  $N_2$ ) testhőmérsékletére. Az 1-4 °C-kal történő melegítés csökkentette a testhőmérsékletet (26). **B:** A POA melegítése 1-3 °C-kal jobban csökkentette a testhőmérsékletet a kontroll állatoknál (fehér oszlopok), mint a kapszaicinnel deszenzitizáltaknál (fekete oszlopok) és a didergés gátlása is nagyobb százalékban volt megfigyelhető. 4 °C-os melegítés, amely közel 42 °C-nak felelt meg, közel azonos nagyságú hatásokat váltott ki a két csoportnál. Az ábra alsó részén a POA melegítések előtti testhőmérséklet-értékek láthatók (160).

végződésai kémiai ingerekkel aktiválhatóak és ezek a jelek a hőszabályozásban referenciaszignált képeznek, így működésük gátlása (deszenzitizálása) vezet a lázkeltek hatásosságának csökkenéséhez (157, 165).

A kapszaicinnel, TRPV1 génihiányos egerekkel végzett újabb eredmények, vizcerális afferensekkel, mellkasi szerveket beidegző kapszaicin-érzékeny érzőidegsejtek *in vitro* vizsgálatával kapcsolatos új vizsgálatok (166, 167), valamint régi elfeledett eredmények interoceptorok hőérzékenységéről nem támasztották alá a fenti elképzelést, vagyis azt, hogy a hasi szervek kapszaicin-érzékeny receptorának kémiai és nem hőérzékenysége

játszik szerepet a hőszabályozásban (157, 165). Számos új meglepő eredmény bizonyítja ugyanis, hogy míg a TRPV1-et kifejező sejtvonallal, érződúcsejt vagy C-polimodális receptor hőküszöbe 43 °C-os és fájdalomkeltő nociceptív ingerekkel aktiválható tartományban van, ezzel szemben a viscerális szervekben, vagy akár a TRPV1-et kifejező neuronok centrális preszinaptikus végződéseinél a magas  $Q_{10}$  értékű kapszaicinre érzékeny TRPV1 ioncsatorna hőküszöbe jóval alacsonyabb, 35-36 °C körül van. Különösen elegáns eredményeket kapott az Andresen munkacsoport (166, 167, 158) a TRPV1-re érzékeny afferens vagus idegrostok nucleus tractus solitarii-ban végződő preszinaptikus idegelemeinek hőingerlésével kiváltott posztszinaptikus áramok (EPSP) tekintetében. Azok a 100 nM kapszaicinnal izgatható EPSC válaszok, melyek TRPV1 génhiányos egereknél teljesen hiányoztak, hőmérséklettől függő tónusos kisüléseket mutattak testhőmérsékleti tartományban (166, 167, 158). Mindezek a meglepő eredmények arra utalnak, hogy a hipertermia elleni védekezésben a TRPV1-et kifejező hasi és mellkasi szervek interoceptorai, valamint a kapszaicin-érzékeny érzőidegsejtek centrális preszinaptikus végződésai biztosan jelentős információt hordoznak testünk hőmérsékletének változása során. Eckhard Simon több évtizedes munkássága alapján régóta hangsúlyozta a gerincvelői hőérzékenység szerepét *in vivo* hőszabályozási kísérletekben (168). A klaszikus preoptikus area-n kívül az interocepció, valamint a testhőmérsékletre érzékeny, TRPV1-et kifejező preszinaptikus idegvégzódések szerepének bizonyítása *in vivo* hőszabályozási válaszok szabályozásában még bizonyításra szorul, de ezt a kaput szintén a kapszaicinnal végzett kutatások nyitották ki. Mindenesetre ezek az eredmények alkalmasak voltak arra, hogy egy felkért összefoglaló megírása kapcsán a Romanovszky féle elmélet helyett, mint új, vizsgálható hőszabályozási koncepciót felvessem (158). A kapszaicinreceptor TRPV1 kationcsatorna ugyanis kémiai ingerekkel, intracelluláris foszforilációs mechanizmusokkal szenzitizálható, hőküszöbe fájdalomérzet alatti tartományig csökkenthető. akár csak a 6. ábrán a kapszaicin hatására.

A kapszaicin-kutatások ill. a TRPV1 hőérzékelő ioncsatorna felfedezéséről szóló munkám végén nem mulaszthatom el annak a felfedezésnek a megemlítését, melyet a Science 2015-ben nem csupán az agy kutatás, hanem a központi idegrendszeri betegségek (Parkinson- kór, depresszió) nem gyógyszeres gyógyításának teljesen új perspektívájaként emelt ki külön méltató közlemény formájában (169, 170). Amerikai kutatók a TRPV1 transzgént serkentő funkciójú specifikus promoterral kötve a patkányagy meghatározott részére (ventrális tegmentális area) juttatták, ahol a hozzákapcsolt vírus vektor segítségével a célidegsejtekben hőérzékeny TRPV1 protein fejeződött ki. Egy hónap múlva mágneses nanorészecskéket injekciótak ugyanerre a területre, melyek külső 500 KHz-es mágneses tér hatására hőt termelve az előzetesen műviileg hőérzékennyé tett sejteket aktiválták. A hatást *in vitro*, majd *in vivo* pályaaktiválódással (c-Fos jelölés) bizonyítani tudták (169). A módszer jelentőségét abban látják, hogy az elektromos ingerléstől eltérően a módszer alkalmas arra, hogy meghatározott idegsejtcsoportok így ingerelhetőkké váljanak külső mágneses tér ingerek hatására anélkül, hogy akár elektródát vagy optogenetikus ingerlő egységet kellene az agyba beültetni.

## Összefoglalás

A perifériás idegrendszeri szabályozásban elkülönül a szenzoros receptorokkal rendelkező afferens és a szöveti válaszokat kiváltó efferens neuronok csoportja. A kapszaicin szelektív hatásának bizonyítása egy új, a klasszikus idegszabályozástól eltérő szenzoros-effektor funkciójú idegrendszer felfedezéséhez vezetett. A kapszaicin nocicepciót és égető érzetet kiváltó hatását követően nagy dózisok után szelektív deszenzitizációt vált ki kémiai fájdalomkeltő anyagokkal szemben. Elsősorban önkísérletek alapján bizonyítottuk, hogy a deszenzitizáció nem gátolja a kémiai anyagok ízérzést vagy hidegérzetest kiváltó hatását, de a bőrben a bradikininnel kiváltott fájdalom is jelentősen csökken.

Állatkísérletekben kimutattuk egyrost és többrost preparátumokon, hogy a kapszaicin szelektíven csak a polimodális nociceptorokat izgatja és deszenzitizálja mechanikai, forró és kémiai ingerekkel szemben. Szerkezet-hatás összefüggések és más bizonyítékok alapján 1975-ben elsőként állítottuk, hogy a szer hartásait „kapszaicinreceptor” membránproteinen fejt ki. Kimutattuk azt is, hogy a kapszaicin izgatja és deszenzitizálja a hypothalamus preoptikus area-jának melegszenzorait. A kapszaicinreceptor TRPV1 klónozása 1997-ben feltárta annak egyedülálló integratív kationcsatorna jellegét. Bizonyítottuk, hogy a TRPV1 optimális kapuzó működéséhez a plazmamembrán lipid raft szfingomielin és más komponenseinek jelenléte szükséges. A kapszaicinre érzékeny idegrostok elektromos ingerlésével elsőként bizonyítottuk, hogy antidrómos vazodilatáción kívül neurogén gyulladás is létrejön. Gerincvelői hátsógyökerek antidrómos izgatásával feltártuk, hogy a hasi-kismedencei szervek döntő többségében interoceptív területen is kiváltható neurogén gyulladás. Lézer-Doppler mikrocirkuláció mérésével pedig kimutattuk, hogy az antidrómos vazodilatáció már 1-2 impulzussal kiváltható, frekvencia-optimuma pedig alatta van a fájdalomérzetest kiváltó hatásnak. *In vitro* vizsgálataink bizonyították elsőként, hogy az ún. nem-adrenerg nem-kolinerg (NANC) idegi válaszok jelentős részét kapszaicin-érzékeny peptiderg szenzoros-efferens kettős funkciójú idegvégződések váltják ki. A kapszaicin nem hatott a kolinerg, adrenerg, purinerg neurohumorális transzmisszióra. A kapszaicinnal kiváltott effektor válaszok döntő többségének mediátora a P-anyag és CGRP. Légúti *in vitro* preparátumon bizonyítottuk, hogy a szenzoros neuropeptidok felszabadulásához nem szükséges axonreflex, így ugyanaz az idegvégződés lát el szenzoros és effektor funkciót. Gerincvelői hátsógyökerek antidrómos izgatása az innervált területen kívül testszerte gyulladásgátló hatású. Ezt az ún. „szenzokrin” hatást a kapszaicin-érzékeny receptorokból felszabaduló és a keringésbe jutó szomatosztatin váltja ki. Gyógyszerfejlesztés szempontjából ígéretes, hogy a sst4 receptor felelős elsősorban a hatásért. Ennek a teljesen új neurohumorális szabályozásnak gyulladásgátló és antihiperalgéziás szerepét bizonyítottuk pl. CFA-val kiváltott krónikus ízületi gyulladással szemben. A neuropathia kezelésére ma már kapszaicin hatóanyagú bőrtapasz gyógyszerkészítmény van forgalomban, és a TRPV1 klónozásával új távlatok nyíltak a hőszabályozás és az agy kutatás terén.

## Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Incze Brigittának a kézirat gondos gépelésével végzett kitartó munkáját, Kemény Ágnesnek az ábrák szerkesztését és néhány ábra rajzolását, valamint munkatársaimnak, elsősorban Barthó Lóránd, Pintér Erika, Helyes Zsuzsanna, és Pethő Gábor professzoroknak, továbbá az irodalomjegyzékben felsorolt munkatársaimnak lelkes, odaadó segítségét. Munkámat szeretett szüleim és feleségem, valamint Jancsó Miklós és Jancsóné Gábor Aranka emlékének ajánlom a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója alkalmából.



# The dual function of capsaicin-sensitive nerve endings in peripheral neuroregulation

János Szolcsányi

## Summary

In the peripheral nervous system different subsets of neurons are responsible for the afferent sensory and for the efferent autonomic and somatomotor functions. Evidence for the selective site of action of capsaicin has revealed new type of neurons with sensory nerve ending serving also as effectors. Capsaicin induces nociception, hot sensation but after higher doses desensitization against chemogenic pain occurs. Chemically evoked cold or taste sensation as tested on ourselves remained unchanged but pain induced by bradykinin on the volar skin was diminished. In animals single unit and multifiber recordings from sensory nerves proved that capsaicin stimulates selectively the polymodal nociceptors and desensitizes them against mechanical, hot or chemical stimuli. Structure-activity relationships and other evidence favoured to suggest in 1975 the existence of a „capsaicin receptor“ on the lipoprotein membrane. It has been shown also that capsaicin activates and desensitizes the warmth sensors of the hypothalamic preoptic area. The capsaicin receptor cloned in 1997 denoted now also as TRPV1 is an integrative cation channel. We have shown that lipid raft with sphingomyelin and other constituents are needed for optimal gating this channel Antidromic electrical stimulation of capsaicin-sensitive sensory nerves elicits not only vasodilatation but also neurogenic inflammation. Antidromic stimulation of dorsal roots of the rat revealed for the first time that 1. neurogenic inflammation can be evoked in visceral organs, 2. elicits in the skin enhancement of microcirculation by 1-2 pulses and at lower frequency of stimulation than that is needed to evoke pain in humans.

It has been revealed that capsaicin-sensitive nerves of *in vitro* preparations evoked new type of neural responses including non-adrenergic non-cholinerg (NANC) smooth muscle contractions, while capsaicin does not influence the classical cholinergic, adrenergic and purinergic neural responses. Substance P and CGRP are in most cases the mediators of the effector responses mediated by capsaicin-sensitive sensory nerves. Axon reflex is not necessary for operation this sensory-effector function as revealed on the tracheobronchial preparation of the rat. Antidromic stimulation of the capsaicin-sensitive dorsal roots evokes also a systemic anti-inflammatory/antihyperalgesic effect mediated by somatostatin. Sst4 receptor is a promising drug target to develop new analgesic/antiinflammatory drugs what we have shown e.g in the CFA-induced chronic arthritis model. Capsaicin containing plaster for long-term treatment of neuropathic pain is already on the market and cloning the TRPV1 has been opened new perspectives also in studies of thermoregulation and brain functions.

# Irodalom

- [1] Bernard C. (1856) Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaire et nerveux au moyen du curare. *C. r. hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences*. Paris 43:825-829.
- [2] Bennett MR. (2000) The concept of transmitter receptors: 100 years on *Neuropharmacology* 39: 523-546.
- [3] Dale HH. (1954) The beginnings and prospects of neurohumoral transmission. *Pharmacol. Rev.* 6: 7-13.
- [4] Maehle AH. (2004) „Receptive substances“: John Newport Langley (1852-1925) and his path to a receptor theory of drug action. *Medical History* 48: 153-174.
- [5] Langley JN, Dickinson WL. (1889) On the local paralysis of peripheral ganglia and on the connexion of different classes of nerve fibres with them. *Proc. R. Soc. Lond.* 46: 423-431.
- [6] Langley JN. (1905) On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. *J. Physiol.* 33: 374-413.
- [7] Dale HH (1914) The actions of certain esters and ethers of choline, and their relation on muscarine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 6: 147-190.
- [8] Elliott TR. (1904) On the action of adrenaline *J. Physiol.* 31: 20-21.
- [9] Szolcsányi J. (2014) Capsaicin and sensory neurones: a historical perspective *Prog. Drug Res.* 58:1-37.
- [10] Högyes A. (1878) Beiträge zur physiologischen Wirkung der Bestandteile des Capsicum annum. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 9: 117-130.
- [11] Jancsó N. (1947) Histamine as a physiological activator of the reticulo-endothelial system. *Nature* 160: 227-228.
- [12] Jancsó N. (1947) Histamin: a reticulo-endothelialis sejtréndszer élettani aktivátora. *Orvosok Lapja* 3: 1025-1030.
- [13] Jancsó N. (1955) Speicherung. Stoffanreicherung in Retikuloendothel und in der Niere. Akadémiai Kiadó, Budapest
- [14] id. Issekutz Béla (1968) id. Jancsó Miklós és ifj. Jancsó Miklós, a két orvostudós. Akadémiai Kiadó, Budapest
- [15] Jancsó M, Jancsó Gábor A. (1949) Érzőidegvégződések deszenzibilizálása. *Kísérlet. Orvostud.* 2, Suppl. S. 15.
- [16] Jancsó N. (1960) Role of nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull. Milard Filmore Hosp. Buffalo, N.Y.*, 7: 53-77.
- [17] Szolcsányi J. (1984) Capsaicin and neurogenic inflammation: history and early findings. In: Chahl LA, Szolcsányi J, Lembeck F. (eds) *Antidromic Vasodilation and Neurogenic Inflammation*. Akadémiai Kiadó, Budapest pp 7-26.
- [18] Szolcsányi J. (1982) Capsaicin type pungent agents producing pyrexia. In: Milton AS. (ed) *Pyretics and Antipyretics*. Handb. Exp. Pharmacol. Vol. 60, Springer, Berlin pp 437-478.
- [19] Molnár J. (1965) Die Pharmacologischen Wirkungen des capsaicine, des scharf schmeckenden Wirkstoffes in Paprika. *Arzn. Forsch. (Drug. Res.)* 15: 718-727.
- [20] Szolcsányi J. (2004) Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 38:377-384.
- [21] Jancsó N, Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J. (1967) Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br. J. Pharmacol.* 31: 138-151.
- [22] Jancsó N, Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J. (1968) The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in human skin and in the eye and paw of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 33: 32-41.
- [23] Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J. (1972) Neurogenic inflammatory responses. *J. Dent. Res.* 51: 264-269.
- [24] Jancsó N, Jancsó-Gábor A and Szolcsányi J. (1966) Effect of capsaicin on thermoregulation. *Acta Physiol. Hung.* 29: 364.
- [25] Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J, Jancsó N. (1970) Irreversible impairment of thermoregulation induced by capsaicin and similar pungent substances in rats and guinea-pigs. *J. Physiol.* 206: 495-507.
- [26] Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J, Jancsó N. (1970) Stimulation and desensitization of the hypothalamic heat-sensitive structures by capsaicin in rats. *J. Physiol.* 208: 449-459.
- [27] Melzack R, Wall PD. (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971-979.

- [28] Sherrington CS (1906) The integrative actions of the nervous system. Scribner, New York.
- [29] Jancsó M. (1965) Idegi mechanizmusok szerepe a gyulladásban. *Orv. Htlp.* 106: 289-296.
- [30] Szolcsányi J. (1977) A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibres and receptor endings in mediation of pain. *J. Physiol. (Paris)* 73: 251-259.
- [31] Hegyes P, Földeák S. (1974) Synthesis of homovanillic acid derivatives of capsaicin-like effect. *Acta Chim. Phys. Szeged.* 20: 115-120.
- [32] Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A. (1975) Sensory effect of capsaicin congeners I. Relationship between chemical structure and pain-producing potency of pungent agents. *Arzneim Forsch.* 25: 1877-1881.
- [33] Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A. (1976) Sensory effects of capsaicin congeners. Part II: Importance of chemical structure and pungency in desensitizing activity of capsaicin-type compounds. *Arzneim Forsch.* 26: 33-37.
- [34] Joó F, Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A. (1969) Mitochondrial alterations in the spinal ganglion cells of the rat accompanying the long-lasting sensory disturbance induced by capsaicin. *Life Sci.* 8: 621-626.
- [35] Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A, Joó F. (1975) Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect of capsaicin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 287: 157-169.
- [36] Szolcsányi J, Joó F, Jancsó-Gábor A. (1971) Mitochondrial changes in preoptic neurons after capsaicin desensitization of the hypothalamic thermoreceptors in rats. *Nature* 229: 116-117.
- [37] Szolcsányi J. (1975) Szenzoros és neuroregulációs funkciók mechanizmusa a capsaicin és szerkezeti analógjainak hatása alapján. Kandidátusi értekezés pp 1-277.
- [38] Szolcsányi J. (1991) Perspectives of capsaicin-type agents in pain therapy and research. In: Parris WCW (ed) Contemporary Issues in Chronic Pain Management. Kluwer Acad Publ, Boston pp 97-122.
- [39] Jancsó G, Király E, Jancsó-Gábor A. (1977) Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurons. *Nature* 270:741-743.
- [40] Jancsó G, Király E, Such G, Joó F, Nagy A. (1987) Neurotoxic effect of capsaicin in mammals. *Acta Physiol. Hung.* 69: 295-313.
- [41] Szöke E, Seress L, Szolcsányi J. (2002) Neonatal capsaicin treatment results in prolonged mitochondrial damage and delayed cell death of B cells in the rat trigeminal ganglia. *Neuroscience* 113: 925-937.
- [42] Szöke E, Czéh G, Szolcsányi J, Seress L. (2002) Neonatal anandamide treatment results in prolonged mitochondrial damage in the vanilloid receptor type 1-immunoreactive B-type neurons of the rat trigeminal ganglion. *Neuroscience* 115: 805-814.
- [43] Bessou P, and Perl ER. (1969) Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J. Neurophysiol.* 32: 1025-1043.
- [44] Beck, PW and Handwerker HO. (1974) Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibres. *Pflügers Arch.* 347: 209-222.
- [45] Szolcsányi J. (1980) Role of polymodal nociceptors in mediation of chemogenic pain and inflammatory hyperalgesia. *Proc. Int. Physiol. Sci.* 14: 734.
- [46] Szolcsányi J. (1987) Selective responsiveness of polymodal nociceptors of the rabbit ear to capsaicin, bradykinin and ultra-violet irradiation. *J. Physiol.* 388: 9-23.
- [47] Szolcsányi J. (1993) Actions of capsaicin on sensory receptors. In: Wood JN (ed) Capsaicin in the Study of Pain. Academic Press, London pp 1-26.
- [48] Szolcsányi J, Anton F, Reeh PW, Handwerker HO. (1988) Selective excitation by capsaicin of mechano-heat sensitive nociceptors in rat skin. *Brain Res.* 446: 262-268.
- [49] Welk E, Fleischer E, Petsche U, Handwerker HO (1984) Afferent C-fibres in rats after neonatal capsaicin treatment. *Pflügers Arch.* 400: 66-71.
- [50] Lynn, B, Carpenter SE, Pini A. (1984) Capsaicin and cutaneous afferents. In: Chahl LA, Szolcsányi J, Lembeck F (eds) Antidromic Vasodilation and Neurogenic Inflammation. Akadémiai Kiadó, Budapest pp 83-92.
- [51] Lawson S. (1987) The morphological consequences of neonatal treatment with capsaicin on primary afferent neurones in rats. *Acta Physiol Hung.* 69: 315-322.
- [52] Nagy JL, Iversen LL, Goldert M, Chapman D and Hunt SP. (1983) Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J. Neurosci.* 3: 399-406.
- [53] Baumann TK, Simone DA, Shain CN and LaMotte RH. (1991) Neurogenic hyperalgesia the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *J. Neurophysiol.* 66: 212-227.

- [54] Schmelz M, Schmidt R, Handwerker HO, Torebjörk HE. (2000) Encoding burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain* 3: 560-571.
- [55] Szolcsányi J, Pintér E. (2013) Transient receptor potential vanilloid 1 as a therapeutic target in analgesia. *Expert Opin. Ther. Targets*. 17:641-657.
- [56] Wood JN, Winter J, James JF, Rang HP, Yeats J, Bevan S. (1988) Capsaicin-induces ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture. *J. Neurosci*. 8: 3208-3220.
- [57] Bevan S, Szolcsányi J. (1990) Sensory neuron-specific actions of capsaicin: mechanisms and applications. *Trends Pharmacol Sci*. 11: 330-333.
- [58] Bevan S, Hothi S, Hughes G, James JF, Rang HP, Shah K, Walpole CSJ, Yeats JC. (1992) Capsazepine: A competitive antagonist of the sensory neurone excitant capsaicin. *Br. J. Pharmacol*. 107: 544-552.
- [59] Feigin AM, Aronov EV, Bryant BP, Teeter JH, Brand JG. (1995) Capsaicin and its analogs induce ion channels in planar lipid bilayers. *Neuroreport* 6: 2134-2136.
- [60] Szállási A, Blumberg PM. (1999) Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev*. 51: 159-211.
- [61] Szolcsányi J, Szállási Á, Szállási Z, Joó F, Blumberg PM. (1990) Resiniferatoxin: An ultrapotent selective modulator of capsaicin-sensitive primary afferent neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 255: 923-928.
- [62] Ács G, Lee J, Marquez V, Blumberg PM. (1996) Distinct structure-activity relations for stimulation of <sup>45</sup>Ca uptake and for high affinity binding in cultured rat dorsal root ganglion neurons and dorsal root ganglion membranes. *Mol. Brain Res*. 35: 173-182.
- [63] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 189: 816-824.
- [64] Montell K, Rubin GM. (1989) Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: A putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 2: 1313-1323.
- [65] Nilius B, Szallási A. (2014) Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. *Pharmacol. Rev*. 66: 676-814.
- [66] Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert h, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AJ, Julius D. (1998) The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21: 531-543.
- [67] Szolcsányi J, Sándor Z. (2012) Multimeric TRPV1 nociceptor: a target for analgesics. *Trends Pharmacol. Sci*. 33: 646-655.
- [68] Cao E, Liao M, Cheng Y, Julius D. (2013) TRPV1 structure in distinct conformations reveal mechanisms of activation. *Nature* 504: 113-118.
- [69] Chung MK, Güler AD, Caterina MJ. (2008) TRPV1 shows dynamic ionic selectivity during agonist stimulation. *Nat. Neurosci*. 11: 555-564.
- [70] Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuong H, Sorgard M, DiMarzov, Julius D, Högestatt ED. (1999) Vanilloid receptors on sensory nerves mediate vasodilator action on anandamide. *Nature* 400: 452-457.
- [71] Szolcsányi J. (2000) Anandamide and the question of its functional role for activation of capsaicin receptors. *Trends Pharmacol. Sci*. 21: 203-204.
- [72] Szolcsányi J. (2008) Hot target on nociceptors: perspectives, caveats and unique features. *Br. J. Pharmacol*. 155: 1142-1144.
- [73] Szőke É, Börzsei R, Tóth DM, Lengl O, Helyes Z, Sándor Z, Szolcsányi J. (2010) Effect of lipid raft disruption on TRPV1 receptor activation of trigeminal sensory neurons and transfected cell line. *Eur. J. Pharmacol*. 628: 67-74.
- [74] Ságghy É, Szőke É, Payrits M, Helyes Z, Börzsei R, Eröstyák J, Jánosi TZ, Sétáló G jr, Szolcsányi J. (2015) Evidence for the role of lipid rafts and sphingomyelin in Ca<sup>2+</sup>-gating of Transient Receptor Potential channels in trigeminal sensory neurons and peripheral nerve terminals. *Pharmacol. Res*. 100: 101-116.
- [75] Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitze KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306-313.
- [76] Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA. (2000) Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 11: 183-187.

- [77] Christoph T, Bahrenberg G, De Vry j, Englberger W, Erdmann VA, Frech M, Kögel B, Röhl T, Schiene K, Schröder W, Seibler J, Kurreck J. (2008) Investigation of TRPV1 loss-of-function phenotypes in transgenic shRNA expressing and knockout mice. *Mol. Cell. Neurosci.* 37: 579-589.
- [78] Tóth DM, Szöke E, Bölcskei K, Kvell K, Bender B, Bösze Z, Szolcsányi J, Sándor Z. (2011) Nociception, neurogenic inflammation and thermoregulation in TRPV1 knockdown transgenic mice. *Cell. Mol. Life Sci.* 15: 2589-2601.
- [79] Almási R, Pethő G, Bölcskei K, Szolcsányi J. (2003) Effect of resiniferatoxin on the noxious heat threshold temperature in the rat: a novel heat allodynia model sensitive to analgesics. *Br. J. Pharmacol.* 139: 49-58.
- [80] Bölcskei K, Helyes Z, Szabó A, Sándor K, Elekes K, Németh J, Almási R, Pintér E, Pethő G, Szolcsányi J. (2005) Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. *Pain* 117: 368-376.
- [81] Tékus V, Bölcskei K, Kis-Varga A, Dézsi L, Szentirmay E, Visegrády A, Horváth C, Szolcsányi J, Pethő G. (2010) Effect of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptor antagonist compounds SB705498, BCTC and AMG9810 in rat models of thermal hyperalgesia measured with an increasing-temperature water bath. *Eur. J. Pharmacol.* 641: 135-141.
- [82] Derry S., Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. (2013) Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* doi 10. 1002/1465/1858. CD 007393 pub
- [83] Treedy RD, Wagner T, Kern Ku., Hustedt IVV, Arendt. G, Birklein F, Cegla T, Freynhagen R, Gockel HH, Heskamp ML, Jager H, Joppich R, Maier C, Leffler A, Nagelein HH, Rolke R, Seddigh S, Sommer C, Stander S, Wasner G, Baron R. (2013) Mechanism- and experience-based strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8% cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 29:527-538.
- [84] Haanpaa M., Cruccu G, Nurmikko TJ, Bride WT, Axelrad AD, Bosilkov A, Chambers C, Ernault E, Abdulahad AK. (2016) Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain.* 20: 316-328.
- [85] Bayliss WM. (1901) On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hindlimb, and on the nature of these fibres. *J. Physiol.* 26: 173-209.
- [86] Bayliss WM. (1923) *The Vaso-motor System.* Longmans Green, London.
- [87] Szolcsányi J. (1996) Capsaicin-sensitive sensory nerve terminals with local and systemic efferent functions: facts and scopes of an unorthodox neuroregulatory mechanism. *Prog. Brain Res.* 113: 343-359.
- [88] Lewis T, Grant RT. (1924) Vascular reactions of the skin to injury. II. The liberation of a histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning: and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart* 11: 209-265.
- [89] Lewis T. (1927) *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses.* Shaw, London.
- [90] Lewis T. (1937) The nocifensor system of nerves and its reaction. *Br. Med. J.* 194: 491-494.
- [91] Szolcsányi J. (2013) Neuroregulation of cutaneous microcirculation: the shadow of Sir Thomas Lewis. *Trends Pharmacol. Sci.* 34: 591-592.
- [92] Lembeck F. (1983) Sir Thomas Lewis's nocifensor system, histamine and substance-P-containing primary afferent nerves. *Trends Neurosci.* 6: 106-108.
- [93] Holzer P, Maggi CA. (1998) Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons *Neuroscience* 86:389-398.
- [94] Lynn B. (1996) Efferent function of nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F (eds) *Neurobiology of Nociceptors.* Oxford Univ Press, New York pp 418-438.
- [95] Szolcsányi J and Barthó L (2001) Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: an update. *J. Physiol. Paris* 95:181-188.
- [96] Uvnas B. (1954) Antidromic vasodilation in the paw of the cat. *Pharmacol. Rev.* 6:99-101.
- [97] Celander O, Folkow B. (1953) The nature and the distribution of afferent fibres provides with the axon reflex arrangement. *Acta Physiol. Scand.* 29: 339-370.
- [98] Folkow B and Neil E. (1971) *Circulation.* Oxford University Press, New York.
- [99] Pintér E, Szolcsányi J. (1995) Plasma extravasation in the skin and pelvic organs evoked by antidromic stimulation of the lumbosacral dorsal roots of the rat. *Neuroscience* 68: 603-614.
- [100] Szolcsányi J, Pintér E, Pethő G. (1992) Role of unmyelinated afferents in regulation of microcirculation and its chronic distortion after trauma. In: Janig W, Schmidt RF (eds) *Reflex Sym-*

pathetic Dystrophy: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications. WCH Verlagsgesellschaft, Weinheim pp 245-264.

- [101] Szolcsányi J. (1988) Antidromic vasodilation and neurogenic inflammation. *Agents Actions* 23: 4-11.
- [102] Magerl W, Szolcsányi J, Westerman RA, Handwerker HO. (1987) Laser Doppler measurements of skin vasodilation elicited by percutaneous electrical stimulation of nociceptors in humans. *Neurosci Lett.* 82: 349-354.
- [103] Szolcsányi J. (1996) Neurogenic inflammation: reevaluation of axon reflex theory. In: Geppetti P, Holzer P (eds) Neurogenic Inflammation. CRP Press Boca Raton pp 33-42.
- [104] Ochoa J, Torebjörk E. (1989) Sensations evoked by intraneural microstimulation of C-nociceptor fibres in human skin nerves. *J. Physiol.* 415:583-599.
- [105] Koltzenburg M, Handwerker HO. (1994) Differential ability of human cutaneous nociceptors to signal mechanical pain and to produce vasodilation. *J. Neurosci.* 14: 1756-1765.
- [106] Adriansen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J. (1980) Latencies of chemically evoked discharges in human cutaneous nociceptors and of the concurrent subjective sensations. *Neurosci Lett.* 20: 55-59.
- [107] Bharali LAM, Lisney SJW. (1992) The relationship between unmyelinated afferent type and neurogenic plasma extravasation in normal and reinnervated skin. *Neuroscience* 47: 703-712.
- [108] Magerl W, Treede RD. (1996) Heat-evoked vasodilation in human hairy skin: axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. *J Physiol.* 497: 837-848.
- [109] Toh CC, Lee TS, Kiang AK. (1955) The pharmacological actions of capsaicin and analogues. *Br. J. Pharmacol.* 10:175-182.
- [110] Szolcsányi J, Barthó L. (1978) New type of nerve-mediated cholinergic contractions of the guinea-pig small intestine and its selective blockade by capsaicin. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 305: 83-90.
- [111] Barthó L, Szolcsányi J. (1978) The site of action of capsaicin on the guinea-pig isolated ileum. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 305: 75-81.
- [112] Szolcsányi J, Barthó L. (1979) Capsaicin-sensitive innervation of the guinea-pig taenia caeci. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 309: 77-82.
- [113] Barthó L, Szolcsányi J. (1980) The mechanism of the motor response to periarterial nerve stimulation in the small intestine of the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 70: 793-195.
- [114] Barthó L, Holzer P, Lembeck F, Szolcsányi J. (1982) Evidence that the contractile response of the guinea-pig ileum to capsaicin is due to release of substance P. *J. Physiol.* 332: 157-167.
- [115] Szolcsányi J, Barthó L. (1982) Capsaicin-sensitive noncholinergic excitatory innervation of the guinea-pig tracheobronchial smooth muscle. *Neurosci. Lett.* 34: 247-251.
- [116] Lundberg JM. (1996) Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amides, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol. Rev.* 48:113-178.
- [117] Szolcsányi J. (1984) Capsaicin-sensitive chemoceptive neural system with dual sensory-efferent function. In: Chahl LA, Szolcsányi J, Lembeck F (eds) Antidromic Vasodilation and Neurogenic Inflammation. Akadémiai Kiadó, Budapest pp 27-55.
- [118] Maggi CA, Meli A. (1988) The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen. Pharmacol.* 19:1-43.
- [119] Maggi CA. (1995) Tachykinins and calcitonin-gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog. Neurobiol.* 45:1-98.
- [120] Holzer P. (1988) Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 24:739-768.
- [121] Szolcsányi J. (1983) Tetrodotoxin-resistant non-cholinergic neurogenic contraction evoked by capsaicinoids and piperine on the guinea-pig trachea. *Neurosci. Lett.* 42: 83-88.
- [122] Németh J, Helyes Z, Oroszi G, Jakab B, Pintér E, Szilvássy Z, Szolcsányi J. (2003) Role of voltage-gated cation channels and axon reflexes in the release of sensory neuropeptides by capsaicin from isolated rat trachea. *Eur. J. Pharmacol.* 458: 313-318.
- [123] Király E, Jancsó G, Hajós M. (1991) Possible morphological correlates of capsaicin desensitization. *Brain Res.* 540: 279-282.
- [124] Jessell TM, Iversen LL, Cuello AC. (1978) Capsaicin induced depletion of substance P from primary sensory neurones. *Brain Res.* 152: 183-188.

- [125] Katzung BG. (2007) Introduction to autonomic pharmacology In: Katzung BG (ed) Basic and Clinical Pharmacology, Lange, 10<sup>th</sup> edition pp 75-92.
- [126] Brain S. (1996) Sensory neuropeptides in the skin. In: Geppetti P, Holzer P (eds) Neurogenic Inflammation. CRC Press Boca Raton pp 229-244.
- [127] Roustit M, Cracowski JL. (2013) Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol. Sci.* 34:373-384.
- [128] Siepman T, Illigens BM-W, Reichmann H, Ziemssen T. (2014) Axon-Reflex-basierte Nervenmessverfahren in der Diagnostik autonomer Neuropathie. *Nervenarzt* 85:1309-1314.
- [129] Michael GJ, Priestley JV. (1999) Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglion and its downregulation by axotomy *J. Neurosci.* 19:1844-1854.
- [130] Price TJ, Flores CM. (2007) Critical evaluation of the colocalization between calcitonin gene-related peptide, substance P, transient receptor potential vanilloid subfamily type 1 immunoreactivities, and isolectin B<sub>4</sub> binding in primary afferent neurons of the rat and mouse. *J. Pain* 8:263-272.
- [131] Chiu JM, Hehn CA, Woolf CJ. (2012) Neurogenic inflammation – the peripheral nervous system’s role in host defense and immunopathology. *Nat. Neurosci.* 15: 1063-1067.
- [132] Kenins P. (1981) Identification of unmyelinated sensory nerves which evoke plasma extravasation in response to antidromic stimulation. *Neurosci. Lett.* 25: 137-141.
- [133] Schmidt R, Schmelz M, Weidner C, Handwerker HO, Torebjörk HE. (2002) Innervation territories of mechano-insensitive C nociceptors in human skin. *J. Neurophysiol.* 88: 1859-1866.
- [134] Szolcsányi J, Barthó L. (1981) Impaired defense mechanism to peptic ulcer in the capsaicin desensitized rat. In: Mózsik G, Hanninen O, Jávör T. (eds) Gastrointestinal Defense Mechanisms. Adv. Physiol. Sci. Vol 15. Pergamon Press, Oxford, Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 39-51.
- [135] Holzer P, Sametz W. (1986) Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons. *Gastroenterology* 91: 975-981.
- [136] Holzer P, Lippe JJ. (1992) Role of calcitonin gene-related peptide in gastrointestinal blood flow. *Ann. NY. Acad. Sci.* 657: 228-239.
- [137] Peskar BM, Wong HC, Walsh JH and Holzer P. (1993) A monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide abolishes capsaicin-induced gastroprotection. *Eur. J. Pharmacol.* 250: 201-203.
- [138] Mózsik G, Abdel-Salam OME, Szolcsányi J. (1997) Capsaicin-sensitive Afferent Nerves in Gastric Mucosal Damage and Protection. Akadémiai Kiadó, Budapest
- [139] Mózsik G, Dömötör A, Past T, Vas V, Perjési P, Kuzma M, Blázsics G, Szolcsányi J. (2009) Capsaicinoids From the Plant Cultivation to the Production of the Human Medical Drug. Akadémiai Kiadó, Budapest
- [140] Mózsik G, Abdel-Salam OME, Takeuchi K. (2014) Capsaicin-sensitive Neural Afferentation and the Gastrointestinal Tract: from Bench to Bedside. Intech Publ. Rijeka
- [141] Szolcsányi J. (1990) Effect of capsaicin, resiniferatoxin and piperine on ethanol-induced gastric ulcer of the rat. *Acta Physiol. Hung.* 75: 267-268.
- [142] Pintér E, Szolcsányi J. (1988) Inflammatory and anti-inflammatory effects of antidromic stimulation of dorsal roots in the rat. *Agents Actions* 25: 240-242.
- [143] Pintér E, Szolcsányi J. (1996) Systemic anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of the dorsal roots in the rat. *Neurosci. Lett.* 212: 33-36.
- [144] Hökfelt T, Elde R, Johansson O, Luft R, Nilsson G, Arimura A. (1976) Immunohistochemical evidence for separate population of somatostatin-containing and substance P-containing primary afferent neurons in the rat. *Neuroscience* 1: 131-136.
- [145] Lembeck F, Donnerer J, Barthó L. (1982) Inhibition of neurogenic vasodilatation and plasma extravasation by substance P antagonists, somatostatin and [D-MET<sup>2</sup>, PRO<sup>3</sup>] enkephalinamide. *Eur. J. Pharmacol.* 85: 171-176.
- [146] Dalsgaard CJ, Jernbeck J, Stains W, Kjartansson J, Haegerstrand A, Hökfelt T, Brodin E, Cuello AC, Brown JC. (1989) Calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in nerve fibers in the human skin. Relation to fibers containing substance P-, somatostatin- and vasocactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity. *Histochemistry* 91: 35-38.
- [147] Dux M, Sann H, Schermann M, Jancsó G. (1999) Changes in fibre population of the rat hairy skin following selective chemodenervation by capsaicin. *Cell. Tissue Res.* 296: 471-477.

- [148] Szolcsányi J, Helyes Zs, Oroszi G, Németh J, Pintér E. (1998) Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of sensory fibres of rat sciatic nerve *Br. J. Pharmacol.* 123: 936-942.
- [149] Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Zs, Oroszi G, Németh J. (1998) Systemic anti-inflammatory effect induced by counter-irritation through a local release of somatostatin from nociceptors. *Br. J. Pharmacol.* 125: 916-922.
- [150] Than M, Németh J, Szilvássy Z, Pintér E, Helyes Zs, Szolcsányi J. (2000) Systemic antiinflammatory effect of somatostatin released from capsaicin-sensitive vagal and sciatic sensory fibres of the rat and guinea-pig. *Eur. J. Pharmacol.* 399: 251-258.
- [151] Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Z, Pethő G. (2011) Inhibition of the function of TRPV1-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: mechanism and therapeutic implication. *Current Top. Med. Chem.* 11: 2253-2263.
- [152] Pintér E, Helyes Zs, Szolcsányi J. (2006) Inhibitory effect of somatostatin on inflammation and nociception. *Pharmacol. Ther.* 112: 440-456.
- [153] Horváth K, Boros M, Bagoly T, Sándor V, Kilár F, Kemény A, Helyes Z, Szolcsányi J, Pintér E. (2014) Analgesic topical capsaicinoid therapy increases somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma. *Neuropeptides* 48: 371-378.
- [154] Helyes Z, Szabó A, Németh J, Jakab B, Pintér E, Bánvölgyi A, Kereskai L, Kéri G, Szolcsányi J. (2004) Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat. *Arthritis Rheum.* 50: 1677-1685.
- [155] Helyes Z, Pintér E, Sándor K, Elekes K, Bánvölgyi A, Keszthelyi D, Szőke E, Tóth DM, Sándor Z, Kereskai L, Pozsgai G, Allen JP, Emson PC, Markovics A, Szolcsányi J. (2009) Impaired defense mechanism against inflammation, hyperalgesia, and airway hyperreactivity in somatostatin 4 receptor gene-deleted mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 13088-13093.
- [156] Gavva NR. (2008) Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends Pharmacol. Sci.* 29: 550-557.
- [157] Romanovsky AA, Almeida MC, Garami A, Steiner AA, Norman MH, Morrison SF. (2009) The transient receptor potential vanilloid-1 channel in thermoregulation: a thermosensor it is not. *Pharmacol. Rev.* 61: 228-261.
- [158] Szolcsányi J. (2015) Effect of capsaicin on thermoregulation: an update with new aspects. *Temperature* 2: 277-296.
- [159] Szolcsányi J. (1983) Disturbances of thermoregulation induced by capsaicin. *J. Therm. Biol.* 8: 207-212.
- [160] Pierau Fr-K, Szolcsányi J, Sann J, (1986) The effect of capsaicin on afferent nerves and temperature regulation of mammals and birds. *J. Therm. Biol.* 11: 95-100.
- [161] Hori T (1984) Capsaicin and central control of thermoregulation. *Pharm. Ther.* 26: 389-416.
- [162] Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A. (1973) Capsaicin and other pungent agents as pharmacological tools in studies of thermoregulation. In: Schönbaum E, Lomax P (eds) *The Pharmacology of Thermoregulation*. Karger, Basel pp 395-409.
- [163] Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A. (1975) Analysis of the role of warmth detectors by means of capsaicin under different conditions. In: Schönbaum E, Lomax P (eds) *The Pharmacology of Thermoregulation*. Karger, Basel pp 331-338.
- [164] Székely M, Szolcsányi J. (1979) Endotoxin fever in capsaicin treated rats. *Acta Physiol. Hung.* 58: 469-477.
- [165] Steiner AA, Turek VF, Almeida MC, Burmeister JJ, Oliveira DL, Ribero JL, Bannon AW, Norman MH, Louis JC, Treanor JJ, Gavva NR, Romanovsky AA. (2007) Nonthermal activation of transient receptor potential vanilloid-1 channel in abdominal viscera tonically inhibits autonomic cold-defense effectors. *J. Neurosci.* 27: 7459-7468.
- [166] Peters JH, McDougall SJ, Fawley JA, Andresen MC. (2011) TRPV1 marks synaptic segregation of multiple convergent afferents at the rat medial solitary tract nucleus. *PLoS One* 6: e25015
- [167] Shoudai k, Peters JH, McDougall SJ, Fawley JA, Andesen MC. (2010) Thermally active TRPV1 tonically drives central spontaneous glutamate release. *J. Neurosci.* 30: 14470-14475.
- [168] Simon E. (2000) The enigma of deep-body thermosensory specificity. *Int. J. Biometeorol.* 44: 105-120
- [169] Chen R, Romero G, Christiansen MG, Mohr A, Anikeeva P. (2015) Wireless magnetothermal deep brain stimulation. *Science* 347: 1477-1480.
- [170] Temel Y, Jahanshahi A. (2015) Treating brain disorders with neuromodulation. *Science* 347: 1418-1419.





RICHTER GEDEON



Szolcsányi János a Szegedi Orvostudományi Egyetem Élettani Intézetben 1958-tól diákkörösként, demonstrátorként Pórszász János mellett részt vett az első hazai üveg mikroelektródos agyi egysejt-aktivitásmérés, a spektrofotofluoreszcenciás szerotonin meghatározás és más neurobiológiai módszerek bevezetésében. 1962-ben szerzett általános orvosi diplomát és a felvették Gyógyszertani Intézetbe gyakornoknak. Itt az intézet legendás hírű vezetője, Jancsó Miklós közvetlen munkatársként rögtön bevonta a kapszaicinnal, neurogén gyulladással, majd a kapszaicin hőszabályozásra gyakorolt hatásmechanizmusának feltárását célzó kutatásba. 1965-ben egy évet a London University Kings College, Department of Pharmacologyban végzett kutatómunkát. A.T. Birmingham munkatársaként

tisztázta a thymoxamin támadáspontját, mely ezután gyógyszerként forgalomba került. Bevezette az intézetben az éber macskán elvégezhető vérnyomásmérés módszerét. 1966-ban, Szegedre visszatérve folytatni kívánta a kapszaicinnal kapcsolatos vizsgálatokat, melyeket Jancsó Miklós korai halálát követően feleségével, Gábor Arankával 1970-től már a Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézetében végeztek. Az intézet vezetőjének, Pórszász Jánosnak meghívására jöttek Pécsre, aki azonban szintén tragikus hirtelenséggel hunyt el 1974-ben. 1977-ben Ed Perl professzor vendégprofesszori állásra hívta meg egy évre az Egyesült Államokba a Chapel Hill (NC) Élettani Intézetébe. Itt sajátította el az egyetlen velőtlen rostról elvezethető potenciál mérését, melynek alkalmazásával bizonyítani tudta a kapszaicin szelektív izgató és deszenzitizáló hatását a C-polimodális nociceptorokon. Több ízben kapott meghívást kutató vendégprofesszorként Heidelbergbe és a Bad Nauheim-i Max Planck Intézetbe, ahol a kapszaicin neuronszelektív hatását és az antidrómos vazodilatációt – az axonreflex koncepció módosításával kapcsolatos eredményeket – sikerült igazolnia. Szoros együttműködést elindító kapcsolatai voltak a Fred Lembeck vezette grazi Farmakológiai Intézettel, valamint Carlo Maggi-val Firenzében. Három évig tudományos tanácsadója volt a Sandoz Gyógyszergyár londoni intézetének, melynek Humphrey Rang volt a vezetője. Az együttműködés mindegyik intézetben gyümölcsöző kapszaicin-kutatási irányok kibontakozását indította el. 1990-ben nevezték ki professzornak, majd 1994-től kilenc éven át volt intézetvezető a Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézetében, majd annak jogutódja, a Pécsi Tudományegyetem ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében. 1991-1995 között tudományos rektorhelyettes volt és kezdeményezője a gyógyszerészképzés megindításának. Mintegy két évtizede tudományos tanácsadó a Richter Gedeon Gyógyszergyár különböző bizottságaiban, akárcsak a Magyar Tudományos Akadémián, ahol jelenleg a Kísérletes Orvostudományi Kutatóintézet Külső Tanácsadó Testületének elnöke. Tanszékvezetői utódjai a saját tanítványai közül kerültek ki. 2008-óta professzor emeritus. Változatlan lelkesedéssel folytatja kutatómunkáját, mely a hazai talajból kinöve széleskörű nemzetközi aktivitást indított el, és amely évről évre további izgalmas kutatási irányok és gyógyszerfejlesztési lehetőségek kibontakozását teszi lehetővé.

