



A 2021. évi orvosi Nobel-díj

A 2021. évi élettani vagy orvosi Nobel-díjat David Julius és Ardem Patapoutian érdemelte ki a termikus és mechanikus jelátalakítók felfedezéséért.

A tapintás és a meleg érzékelése elengedhetetlen a túlélésünkhöz, ez alapozza meg a körülöttünk lévő világgal való kapcsolatunkat. Bár a hétköznapi életben természetesnek vesszük ezeket az érzékeinket, David Julius és Ardem Patapoutian felfedezését megelőzően nem tudtuk, mi és hogyan indítja be azokat az idegi impulzusokat, amelyek a hő és a nyomás érzékeléséért felelnek.

David Julius a paprikában lévő és égető érzést okozó kapszaicint hívta segítségül ahhoz, hogy megkeresse a bőr idegvégződéseiben azokat az érzékelőket, amelyek a hőre reagálnak.

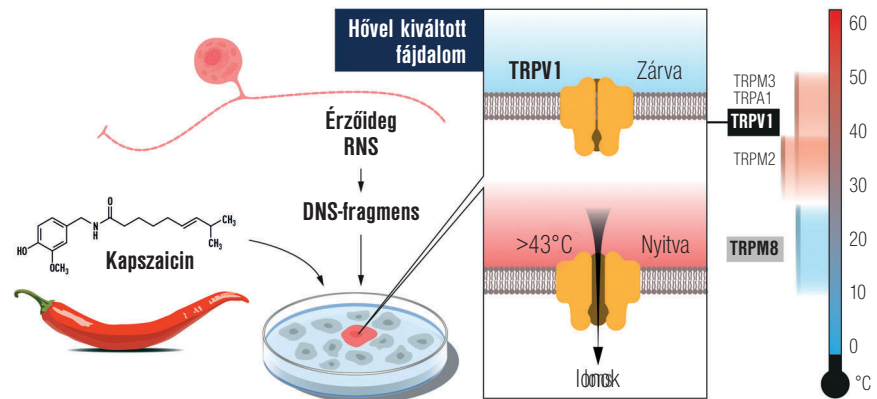
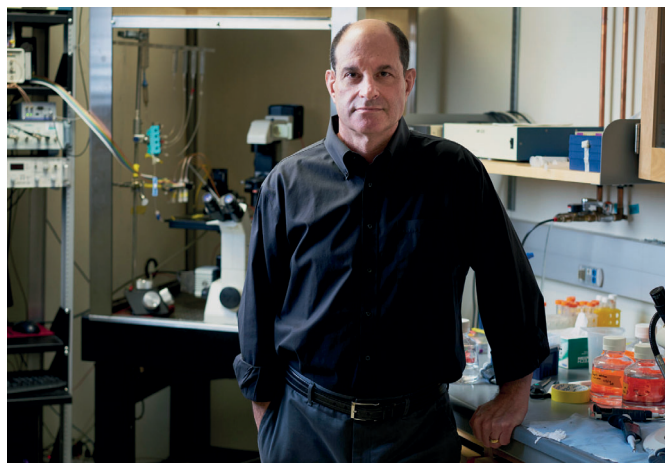
Ardem Patapoutian nyomásérzékeny sejteket használt ahhoz, hogy feltárja a bőrünkben és a belső szerveinkben lévő, addig ismeretlen típusú mechanikai szenzorokat.

Ezekből a felfedezésekből azután vilámgyorsan újabb kutatások indulhattak ki, amelyek révén egyre jobban megértettük, miként érzékeljük a meleget, a hideget és a mechanikai ingereket. A két díjazott azt az összekötő kapcsolót találta meg, amely az érzékszerveink és a külvilág közt fennáll.

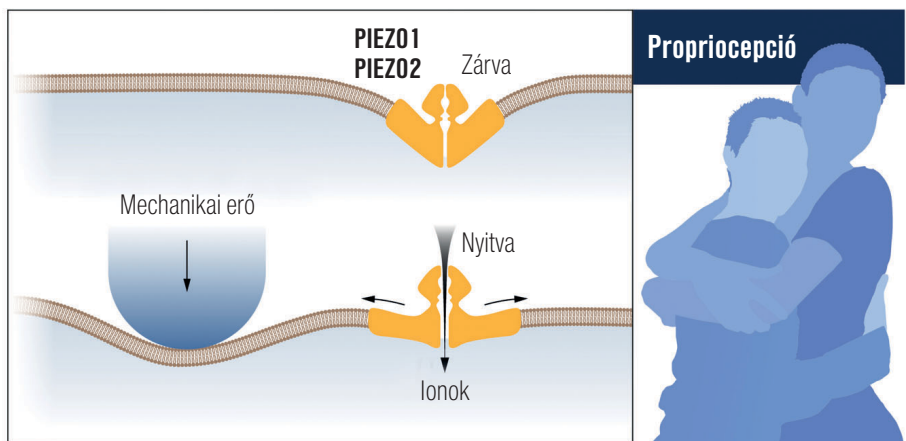
David Julius 1955-ben született New Yorkban, a Kaliforniai Egyetemen, Berkeleyben szerzett Phd-fokozatot, posztdoktori képzésre a New York-i Columbia Egyetemre járt. 1989 óta San Franciscóban professzor. 2010 óta a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) tiszteleti tagja

David Julius

(Photo gallery. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021)



David Julius kapszaicin segítségével azonosította a TRPV1 ioncsatornát, amelyet a hővel kiváltott fájdalom aktivál (Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021)



Ardem Patapoutian nyomásérzékeny sejtekkel azonosított mechanikai erővel aktivált ioncsatornákat (Piezo1 és Piezo2) (Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021)

Ardem Patapoutian 1967-ben Bejrútban, Libanonban született. Fiatalon Los Angelesbe költözött, a Kaliforniai Műszaki Egyetemen (Caltech) szerzett Phd-fokozatot, San Franciscóban végezte posztdoktori tanulmányait. 2000 óta a Scripps Kutatóintézet munkatársa.

Ardem Patapoutian

(Photo gallery. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021)





A 2021-es orvosi Nobel-díjnak a kapszaicinnal kapcsolatos kutatások révén két hazai egyetem a szegedi (u-szeged.hu/news-and-events/2021/the-2021-nobel-prize-in) és a pécsi révén is van

hazai vonatkozása. Ezekről részletesebben olvashatnak a PTE Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben működő „Szolcsányi-iskola” professzorainak tollából.

Kiss Tamás

.....

A Nobel-díjas kapszaicinkutatások magyar gyökerei és kapcsolatai

A 2021-es élettani vagy orvostudományi Nobel-díjat két, Amerikában dolgozó molekuláris biológus kapta a fájdalomban is jelentős szerepet játszó hőmérséklet és tapintás érzékeléséért felelős receptorok felfedezéséért. David Julius a paprika csípős, égető érzést keltő alkotóeleme, a kapszaicin felhasználásával olyan szenzort azonosított a bőr idegvégződéseiben, amely fájdalmas hőingerrel is aktiválható. Ardem Patapoutian nyomására, mechanikai ingerekre és hidegre érzékeny receptorok új osztályát írta le a bőrben és a belső szervekben.

Ebben az összefoglalóban szeretnénk kiemelni azokat a magyar felfedezéseket, alapvető eredményeket és mérföldköveket, amelyek megalapozták ezeket a kutatásokat, elsősorban a kapszaicin receptorára, a „tranzien receptor potenciál vanilloid 1” (TRPV1) ioncsatornára vonatkozóan. E kutatások alapvetően magyar gyökerekből indultak és jelenleg is kiterjedt magyar vonatkozásai vannak, amelyek Szolcsányi János, az MTA rendes tagjának Szegedről induló, majd Pécsen végzett iskolateremtő munkásságának köszönhető.

A 19. század végén Högyes Endre foglalkozott a csípőspaprika-kivonat szenzoros izgató és gyomor-bélrendszerre történő ha-

tását laboratóriumi állatokon, azaz hogy akár helyi (pl. szemcsepp), akár általános (szisztémás) erőteljes alkalmazás után érzéketlenség következik be fájdalmas kémiai ingerekkel szemben, míg más stimulások hatásosak maradnak. Az emberi bőr is deszenzibilizálhatónak bizonyult, a kapszaicint tehát az első szenzoros blokkolóknak tekinthetjük. A kapszaicin-előkezelés mindemellett bizonyos (pl. UV-besugárzással kiváltott) gyulladásos reakciókat is gátolt. Jancsó Miklós a továbbiakban többek között azt a kérdéssel foglalkozott, hogy milyen biológiai aktív anyagok okozzák az érzőidegeket izgató vegyületek által létrehozott értágító és gyulladáskeltő hatást. Jancsó Miklós professzor 1966-ban elhunyt.

Munkatársai, J. Gábor Aranka és Szolcsányi János folytatták a kapszaicin érzőidegekre kifejtett hatásainak kutatását. Bevezették Jancsó Miklós tájékoztató kísérleteit, és maguk is sok jelentős eredménnyel bővítették a gondolatkört. Eredményeik és az a koncepció, hogy a kapszaicinérzékeny érző idegvégződésekből gyulladásos jelenségeket (úgynevezett „neurogén gyulladást”) létrehozó ingerületátvivő anyag (később: anyagok) szabadulhat(nak) fel, két alapvető dolgozatban jelentek meg 1967-ben és 1968-ban a *British Journal of Pharmacology* folyóiratban, a néhai Jancsó professzor első szerzőségével. Leírták többek között a krónikus érző denerváció gátló hatását a fent említett gyulladásos jelenségekre, továbbá bizonyították, hogy az érző idegvégzések mediátorkibocsátása nem érzékeny helyi érzéstelenítőkre (később: Na-csatorna-blokkolókra). További munkáikban bizonyították, hogy a hipotalamuszban található hőmérséklet-érzékelő

struktúrák szintén érzékenyek kapszaicinre és deszenzibilizálhatók is.

A „kapszaicinreceptor”

„Klasszikus” módszerekkel, azaz szerkezeti kapszaicinanalógok érző idegeket izgató és deszenzibilizáló hatásainak vizsgálatával Szolcsányi János akadémikus és J. Gábor Aranka bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy ezek a hatások specifikus receptorokon keresztül jönnek létre. Ezt a megállapítást arra alapozták, hogy kis szerkezeti változás nagymértékben módosíthatja a hatásokat, a molekula nélkülözhetetlen részei meghatározhatók. Az eredmények és a hipotézis két dolgozatban jelent meg 1975-ben és 1976-ban (angolul, a kétnyelvű *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* folyóiratban). Az egyik közleményben a feltetelezett kapszaicinreceptor sémás ábrája is megtalálható, tovább erősítve, hogy a receptor létezésének koncepciója Szolcsányi professzortól ered.

A kapszaicinreceptor molekuláris azonosítására, azaz klónozására 1997-ig kellett várni. Az addig eltelt bő 20 év második felében különböző munkacsoportok kimutatták, hogy az elsődleges érző idegsejtek azon csoportja, amelyik kapszaicinnal aktiválható (és nagy dózisos hatására blokkolható), hasonló ionáramokkal válaszol a kapszaicinre, mint a fájdalmas intenzitású hőingerekre, illetve a kétféle ingerre reagáló idegsejtek nagyon jelentős átfedést mutatnak. Mindez felvetette annak lehetőségét, hogy a kapszaicinreceptor forró ingerekkel is aktiválható. Ezt a feltevést a kapszaicinreceptor 1997-ben David Julius munkacsoportja által kivitele-



Jancsó Miklós

tásaival. A „főszodor”-beli kapszaicinkutatás azonban ifj. Jancsó Miklós szegedi farmakológus professzor és felesége, J. Gábor Aranka kísérleteivel kezdődött. Egy 1959-es német nyelvű közleményben leírták a kapszaicin úgynevezett deszenzibilizáló ha-

Idézet Szolcsányi János és Gábor Aranka 1975-ös cikkéből

„A quantitative method for measuring the efficiency of pungent agents of capsaicin-type by the pain reaction elicited on the eye of rats is described. About 50 derivatives – most of them amides or esters of homovanillic acid – were tested by this method and the share of different chemical groups of the molecule in the pungent action was analyzed...

On the basis of the findings a hypothetical pharmacological receptor for capsaicin on pain sensory nerve endings is presented.”

(Szolcsányi and Jancsó Gábor, *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1975, 25(12): 1877–1881.)