



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 értágító és gyulladáskeltő hatást. Jancsó Miklós professzor 1966-ban elhunyt.

Munkatársai, J. Gábor Aranka és Szolcsányi János folytatták a kapszaicin érző idegekre 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 érzéstelenítők (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.)



Szolcsányi János

zett klónozása közvetlenül megerősítette. Az eredetileg kapszaicinreceptorok nevezett fehérjét hamarosan átnevezték TRPV1 receptorrá más, alsóbbrendű élőlényekben előforduló variánsának mintájára. A TRPV1 receptor fontos tulajdonsága, hogy a kapszaicin és szerkezeti rokonain (pl. a kutyatejfélelben lévő reziniferatoxin), valamint a forró ingereken kívül számos más, eltérő szerkezetű endogén mediátor, pl. proton, leukotrién, az endokannabinoid anandamid is képesek aktiválni.

A reziniferatoxin hatásaira és TRPV1 receptort aktiváló mechanizmusaira vonatkozóan az évtizedeken keresztül Amerikában dolgozó Szállási Árpád szolgáltatott alapvető eredményeket, aki jelenleg a Semmelweis Egyetem munkatársa. Kísérleti állatokban a TRPV1 blokkolása érdekes módon nem károsítja a szervezet forró ingerekkel szembeni érzékenységet, de gyulladásos és idegkárosodáson alapuló kórállapotok modelljeiben jelentős fájdalomcsillapító hatással bír. Mindezek alapján intenzív gyógyszerfejlesztés kezdődött TRPV1-blokkolók mint új típusú fájdalomcsillapítók kidolgozására. Sajnálatos és előre nem látható módon az eddig kifejlesztett vegyületek emberben károsítják a forró ingerek detektálását és megemelik a testhőmérsékletet, ami klinikai alkalmazásukat ez idáig megakadályozta.

A kutatások egy másik iránya kb. 1975-től az volt, hogy Szolcsányi és Barthó Loránd Pécsen kimutatta a kapszaicinérzékeny idegvégződésekből felszabaduló mediátorok belső szervekben kialakított válszáit, amit 1978-tól számos közleményben publikáltak. A mediátoranyagok azonosítása még váratott magára. Patkányban kísérletes gyomorfekéllyel kapcsolatos vizsgálataik arra utaltak, hogy a gyomor ér- zőideg-végződéseit részt vesznek az agresszív tényezők elleni védekezésben. Ezt a

kutatási irányt is több külföldi munkacsoport tovább vitte.

Szegeden Jancsó Miklós és J. Gábor Aranka fia, Jancsó Gábor, a morfológia és élet- tan határterületén dolgozva nagy jelentőségű eredményeket publikált a kapszaicin hatásaival kapcsolatban, pl. újszülött állatok deszenzibilizációjának mechanizmusaira, a perineurális kapszaicinkezelésre, valamint az érző neuronokban található neuropeptidekre vonatkozóan.

A pécsi „Szolcsányi-iskola”, amelyet jelenleg a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Farmakológiai Intézetében és Szentágothai Kutatóközpontjában Pintér Erika, Pethő Gábor és Helyes Zsuzsanna visz tovább az egyre több fiatal munkatárssal bővülő kutatócsoporttal, a TRPV1 és az ahhoz nagyon hasonló TRP Ankyrin 1 (TRPA1) aktivációs mechanizmusaira, szerepére, gyógyszerfejlesztési perspektíváira irányul. Jelentős lépéseket tesznek a kapszaicinérzékeny ér- zőidegek- ből felszabaduló gátló peptidek, elsősorban a szomatosztatin hatásainak, fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő lehetőségeinek feltérképezésére.

Szolcsányi János akadémikus egyik utolsó, 2017-ben megjelent tanulmányában így foglalta össze a kapszaicinérzékeny, hármas funkciójú érző idegsejtek különleges szabályozó működését: „A perifériás idegrendszeri szabályozásban elkülönül a szenzoros receptorokkal rendelkező afferens (érzékelő) és a szöveti válaszokat kiváltó efferens (végrehajtó) 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 deszenzitivizációt vált ki kémiai fájdalomkeltő anyagokkal szemben. Elsősor-

ban önkísérletek alapján bizonyítottuk, hogy a deszenzitivizáció nem gátolja a kémiai anyagok írzést vagy hidegérzetet kiváltó hatását, de a bőrben a bradikinin- nel kiváltott fájdalom is jelentősen csökken. Állatkísérletekben kimutattuk egy- rost- és többrost-preparátumokon, hogy a kapszaicin szelektíven csak a polimodális nociceptorokat (többféle módon aktiválható érző receptorokat) izgatja, és deszenzitivizálja mechanikai, forró és kémiai ingerekkel szemben. Szerkezet-hatás összefüggések és más bizonyítékok alapján 1975-ben elsőként állítottuk, hogy a szer hatá- sait »kapszaicinreceptor« membránprotei- nen fejt ki. A kapszaicinreceptor TRPV1 klónozása 1997-ben feltárta annak egye- dülálló integratív kationcsatorna jellegét. Bizonyítottuk, hogy a TRPV1 optimális ka- puzó működéséhez a plazmamembrán lipi- d raft szfingomielin és más komponenseinek jelenléte szükséges. ... Bizonyítottuk, hogy a szenzoros neuropeptidek fel- szabadulásához nem szükséges axonreflex, így ugyanaz az idegvégződés lát el szenzo- ros és effektor funkciót. Gerincvelői hátsó gyökök izgatása a beidegzési területen kívül testszerte gyulladásgátló hatású. Eze- ket az ún. »szenzokrin« gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatásokat a kapszaicin- érzékeny receptorokból felszabaduló és a keringésbe jutó szomatosztatin váltja ki. Gyógyszerfejlesztés szempontjából ígé- res, hogy ezeket a gátló hatásokat a szoma- tosztatin sst₄ receptorának aktiválásával fejt ki, amely nem játszik szerepet e pep- tid hormontermelést gátló hatásainak köz- vetítésében. Ennek a teljesen új neurohu- morális szabályozásnak gyulladásgátló és fájdalomcsillapító szerepét bizonyítottuk krónikus idegi eredetű (neuropátiás) fájdalom, ízületi gyulladás és bőrgyulladás modelljeiben is. A neuropátiás fájdalom kezelésére ma kapszaicin hatóanyagú bőr- tapaszt gyógyszerkészítmény van forga- lombban, és a TRPV1 klónozásával új távlatok nyíltak a hőszabályozás és az agy- kutatás terén.”

A PTE ÁOK, Farmakológiai és Farmakote- rápiai Intézetben működő „Szolcsányi- is- kola” professzorai:

Barthó Loránd

professzor emeritus, az MTA doktora

Pintér Erika

intézetvezető egyetemi tanár,

az MTA doktora

Pethő Gábor

egyetemi tanár, az MTA doktora

Helyes Zsuzsanna

egyetemi tanár, az MTA levelező tagja,

a Szentágothai János Kutatóközpont elnöke