

A vállalt munka fő céljai:

Izolált szervi kísérletekben megismerni a zsigerek mozgásválaszainak mechanizmusait, az állatokon kapott eredményeket humán preparátumokkal összevetve. Szenzoros és más eredetű nem-adrenerg, nem-cholinerg (NANC) transzmitterek azonosítása (funkcionális vizsgálatok és a transzmitter-felszabadulás mérése). Kóros zsigeri működések modellezése. (Egyes irányokban komplett, másokban tájékozódó kísérletek).

A kapszaicin hatásmechanizmusával kapcsolatban közöltük, hogy ez a szenzoros izgató emberi felszálló vastagbél, appendix, ill. vékonybél körkörös izomzatán nitrogén-monoxid (NO) által közvetített gátló választ hoz létre. Mivel e választ az idegvezetést gátló tetrodotoxin nem befolyásolta, valószínűtlen, hogy az NO intrinszik idegekből szabadulna fel. NO-mediált, de részben tetrodotoxin-érzékeny gátló választ vált ki a kapszaicin egér-vastagbél körkörös izomzatában is. Ezek az észleletek egyrészt megmutatják, hogy a kapszaicin NO-mediált gátló hatása az emberi bélhuzam teljes hosszában megtalálható, sőt rágcsálókban is jelen lehet, másrészt komolyan fölvethető az a lehetőség, hogy **az NO emberben szenzoros ingerületátvivő anyag** (Barthó és mtsai, 2004, Eur. J. Pharmac. 500: 143-157; Benkó és mtsai, 2005, Life Sci. 76: 2773-2782.), amely a nociceptív idegek központi idegrendszeri végződéseiben is szerepet játszhat. Ha ez bebizonyosodik, ez a gerincvelői transzmitter-azonosítás a kapszaicin zsigeri hatásai alapján vette kezdetét.

Miután korábban más szerzők felvetették, hogy humán bélen a kapszaicin relaxáló hatásában vazoaktív intesztinális polipeptid (VIP) is részt vehet, részben a peptiddel kiváltott tachyphylaxia, részben antagonisták (ill. antagonista-kombinációk) segítségével megkíséreljük ezt a kérdést tisztázni. Úgy találtuk, hogy VIP-tachyphylaxia nem befolyásolta a kapszaicin hatását, míg az exogén VIP-okozta elernyedést gyakorlatilag kivédte (kongresszusi közlés). Az antagonistákkal végzett kísérletek még folynak. Az is jelenleg áll vizsgálat alatt, hogy milyen mértékben érvényesek a VIP-pel nyert eredmények a rokon-peptid PACAP-ra, ill. PHI-re.

A bél idegingerléssel kiváltott nem-adrenerg, nem-kolinerg (NANC) gátló válaszával kapcsolatban:

Kimutattuk, hogy patkány-vékonybél NANC relaxációját NO és purinerg mechanizmusok (P2 purinoceptorok) együtt közvetítik. Ugyanakkor nem valószínű, hogy az NO mellett más guanilát-cikláz stimuláló anyag (pl. szén-monoxid, CO) szerepet játszana a válaszban, mivel az NO-szintáz gátlása után a guanilát-cikláz bénítása nem csökkentette az elernyedést (Benkó és mtsai, 2006, Naunyn-Schmied. Arch. Pharmac. 373: 319-324).

Tovább finomítottuk az ATP intesztinális hatásaira vonatkozó ismereteinket. A preparátumhoz adott (exogén) ATP háromféle különböző hatást váltott ki tengerimalac-vékonybélben: a legkisebb koncentrációban elernyedést, magasabb koncentrációkban gyors neurogén és lassúbb direkt összehúzódást. A P2 purinoceptor antagonistá PPADS jelű vegyület mindhárom választ gátolta. Az izgató válaszok nem vagy csak részben voltak érzékenyek alfa-béta-metilén ATP-tachyphylaxiára, tehát nem ugyanazt a hatástípust képviselik, mint ez a neurogén izgató választ okozó stabil ATP-analóg (Undi és mtsai, 2005, *Bas. & Clin. Pharmac. Tox.* 97: 369-373; Barthó és mtsai, 2006, *Bas. & Clin. Pharmac. Tox.* 98: 488-495). Az izgató válaszok függetlenek a kapszaicin-érzékeny beidegéstől is.

A világon elsőként írtuk le, hogy **az emberi bélhuzamban purinerg gátló idegi mechanizmusok működnek**. Mind a vékony-, mind a vastagbélben különleges együttműködés mutatható ki a „nitroerg” és purinerg gátlás között, amennyiben kölcsönösen erősítik egymást, sőt egyes készítményeken a purinerg gátlás csak az NO-szintézis gátlása után mutatható ki (Undi és mtsai, 2006, *Brain Res. Bull.* 71: 242-244; Benkó és mtsai, 2007, *Neuroscience* 147: 146-152). Ugyanakkor a fent vázolt indirekt módszerrel nem találtunk bizonyítékot CO vagy az (NO-n kívül) más endogén guanilátcikláz-izgató szerepére az ideg ingerléssel kiváltott NANC gátló válaszban (Benkó és mtsai, 2007). A VIP-tachyphylaxiát is hatástalannak találtuk (kongresszusi közlés, 2008). Tengerimalac-bélben kimutattuk, hogy a perisztaltikus reflexet az NO-szintáz bénítása mérsékelten stimulálja, viszont az ez után adott guanilátcikláz gátló hatástalan (így a CO stb. szerepére e szisztémában sem találtunk bizonyítékot (kongresszusi közlés).

Közlésre váró, ill. még nem komplett kísérletsorozataink

- Tisztáztuk, hogy a szenzoros izgató mustárolaj (allil-izotiocianát) és a részben szenzoros izgató, részben simaizom-relaxáló, újabban potenciális NANC transzmitternek tekintett H₂S simaizom-hatásai közül melyeknek támadáspontja van a simaizomzaton, és melyeket közvetítenek enterális idegek.
- Kimutattuk, hogy antitestekkel végzett passzív érzékenyítés utáni antigén-expozíció hisztamin és leukotriének közvetítésével okoz izgató választ („kvázi” Schultz-Dale reakció) állati és emberi simaizom-preparátumokon.
- RIA segítségével P-anyag- (substance P-) és kalcitonin gén-rokon peptid- (CGRP-) szerű immunreaktivitás felszabadulását mutattuk ki a plexus myentericusból. A neuropeptid-felszabadulást moduláló hatások vizsgálata még folyik.
- Az MRS 2179 jelű anyag purinoceptor antagonistá, legnagyobb affinitással a P2Y₁ receptor-altípus iránt. Az utóbbi egy évben kísérleteket végeztünk ezen antagonistá hatásainak és specifikusságának tesztelésére. Úgy találtuk, hogy az anyag alkalmas purinerg NANC gátló válaszok azonosítására.