

SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS

a "A hátsó gyöki ganglionsejteken lokalizált ionotrop receptorok modulációjának vizsgálata" című T-047030 sz. OTKA projektről.

Mivel a fájdalominger detektálásának egyik központi eleme a hátsó gyöki ganglion szenzoros neuronja, annak perifériás és centrális részén található receptorokkal kapcsolatos ismeretek bővülése elősegíti a fájdalom detektálásának és perifériás mechanizmusainak pontosabb megértését. OTKA pályázatunkban alapvető célként a hátsó gyöki ganglionsejteken lokalizált ionotrop receptorok modulációjának vizsgálatát jelöltük meg, azzal a távlati céllal, hogy bizonyos (elsősorban krónikus) fájdalmak csillapításában és neuropátiák kezelésében alkalmazható új, hatékony farmakológiai eszközök kifejlesztésének tudományos alapjait körvonalazzuk.

A fenti kutatási célok minél magasabb szintű teljesítése, valamint a kutatási szerződés alapján rendelkezésünkre álló anyagi eszközök minél hatékonyabb felhasználása érdekében a következő szempontok figyelembe vételével és alapos mérlegelésével kezdtük meg 2004-ben kutatásainkat. Egyrészt a pályázatunkhoz készített kalkulációhoz képest a kutatásra fordítható támogatási összeg kb. az eredeti 69 %-ára csökkent (majd később ebből további elvonásra került sor). Másrészt viszont a pályázati tervben megjelölt munkatársak mellett lehetőségünk nyílt Prof. Fürst Zsuzsannának, és a vezetése alatt álló kutatói csoport, a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet Opioid Munkacsoportja egyik további tagjának a projektbe történő bevonására. Továbbá jelentős, a pályázat témájával kapcsolatba hozható, nemzetközi kooperációs lehetőség kialakítására is lehetőségünk nyílt a Lipcsei Egyetem Farmakológiai és Toxikológiai Intézetével.

Mindezen szempontokat figyelembe véve úgy ítéltük meg, hogy ésszerű olyan egyértelmű prioritások meghatározása, amelyek elősegítik a projekt minél költségghatékonyabb és sikeresebb megvalósítását. Mindez természetesen nem érintette sem a projekt alapvető célkitűzéseit, és a munkatervben sem okozott említésre méltó változást. A pályázat befejezésekor egyértelműen úgy ítéljük meg, hogy döntésünk helyességét igazolja az, hogy eredményeinket számos nívós, többek között a kutatási terület egyik legszínvonalasabb szaklapjában (Journal of Neuroscience) megjelent közlemény fémjelzi. Mindezt különösen annak tükrében tekintjük jelentős eredménynek, hogy projektünk mind teljes költségeit, mind az évenkénti bontást illetően a 2004-2006-os időszakban az egyik legkisebb költségvetésű OTKA projekt volt, témavezetőjének pedig ez volt az első önálló OTKA pályázata.

A fent említett prioritások a következők voltak. A fájdalom transzmissziójában központi szerepet játszó ioncsatornák közül egyértelműen a P2X3 purinoceptor modulációjának a vizsgálatát helyeztük az előtérbe. Ezt egyrészt az indokolta, hogy ezzel kapcsolatban rendelkezünk olyan vizsgálati rendszerrel (humán rekombináns P2X3 receptorokkal transzfektált HEK-293 sejtvonal), amely költségghatékony és gyors eredményekhez vezető kutatómunkával kecsegtetett, amely várakozásunk a kutatómunka során igazolódtott is. Másrészt a fent említett potenciális német kooperációs partner különösen ebben a témában mutatott intenzív érdeklődést, amely révén abban bízunk, hogy terveink ezen a téren nemcsak költségghatékonyan megvalósíthatók, hanem jelentős mértékben továbbfejleszthetők is lesznek. Ezen elvárásaink szintén teljesültek a kutatásaink során. Ráadásul a kapcsolat révén hozzájutottunk egy olyan gyors hatóanyag applikációs rendszer alapegységéhez, amely révén a műszerbeszerzési ráfordítások csökkenthetők voltak és átcsoportosíthattuk a rendelkezésünkre álló anyagi eszközöket. Így a készletek beszerzését illetően meg tudtuk

közelíteni a pályázati tervezetben eredetileg is takarékosan tervezett költségvetési tételt, amely átcsoportosítás nélkül a projekt teljes bizonyossággal csak alacsonyabb szinten, kevésbé nívós publikációkkal, és kevésbé jelentős eredmények elérésével lett volna kivitelezhető. Itt jegyezzük meg, hogy a projekt utolsó szakaszában – egyes kutatásaink eredményes befejezése érdekében – megkerülhetlenné vált egy multifunkcionális, alapvetően a gyors hatóanyag applikációs rendszer szabályozó szerepét betöltő berendezés beszerzése, amely a műszerbeszerzések során eredetileg is tervezett tétel volt. Tekintve azonban, hogy a fenti szempontok alapján kértük, és engedélyt kaptunk arra, hogy az eredetileg a műszerbeszerzésre tervezett kiadásainkat, készletbeszerzésre csoportosítsuk át, ehhez az utólagos engedélyhez képest a mégis szükségessé vált közel 300 ezer forintos műszerbeszerzés eltérést jelent. Ezzel kapcsolatban az OTKA Bizottság megértését, és jóváhagyását kérjük. Hangsúlyozzuk, hogy a műszerbeszerzésre történt ráfordítás így is jelentős mértékben alatta marad az eredetileg tervezettnek, azaz továbbra is jelentős az átcsoportosítás a készletbeszerzés javára, amely megfelel az engedélyben foglaltaknak. Az applikációs rendszert továbbfejlesztő, szabályozó egység pontosan ebben a formában került a megbízási szerződésben megnevezésre, azaz e tekintetben teljes mértékben a szerződésben foglaltaknak megfelelő beszerzésre került sor.

A másik prioritás, amelyet megfogalmaztunk a projekt kezdetekor az volt, hogy a hátsó gyöki ganglionsejteken található ionotrop receptorokkal kolokalizált receptorok közül a cannabinoid és az opioid rendszer vizsgálatát helyeztük előtérbe. Ezt elsősorban az a fent említett tény indokolta, hogy a szerződés megkötésekor ismertté vált, hogy a Prof. Fürst Zsuzsanna vezetése alatt álló Opioid Munkacsoport az adott pillanatban szabad kutatói kapacitással rendelkezett, így a munkacsoport vezetője, valamint Dr. Riba Pál, a csoport egyik kutatója bekerülhetett a projekt megvalósításában résztvevő kutatók közé. Tekintettel arra, hogy a fenti szakterület vizsgálatával kapcsolatos több évtizedes tapasztalatuk, állandó intenzív tudományos érdeklődésük az analgészia kutatásban, jelentős impulzusokat adott kutatómunkánknak, érthető, hogy apró hangsúlyeltolódás történt kísérleteink során az opioid vonal irányába. Úgy érezzük, hogy az ezzel kapcsolatos eredményeink is igazolták döntésünk helyességét.

Az alábbiakban részletezzük a két megfogalmazott prioritással kapcsolatos eredményeinket, és természetesen kitérünk arra is, hogy projektünk egyéb irányában hogyan alakultak kutatásaink és azok milyen eredményre vezettek.

A P2X3 purinoceptor és a TRPV1 vanilloid receptor funkció tanulmányozása céljából in vitro elektrofiziológiai vizsgálatokat, whole-cell patch-clamp metodikát alkalmaztunk. A Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Nephrológiai Patch Clamp Kutatólaboratóriumában végeztük méréseinket, hátsó gyöki ganglionsejteken, illetve humán rekombináns P2X3 receptorokkal transzfektált HEK-293 sejteken. Míg a TRPV1 receptor funkció tekintetében a méréseink ellentmondásos eredményekhez vezettek, addig a hangsúlyos kutatási célként kezelt P2X3 ionotrop purinoceptor funkcióinak szabályozása vonatkozásában nagyjelentőségű felfedezéseket tettünk.

A P2X3 receptor funkció vizsgálatára a receptor agonistáját, alpha,béta-methylen ATP-t (alpha,béta-meATP) 5 percenként, egyenként 1-1 másodpercig adagoltuk, egy arra alkalmas applikációs rendszer segítségével. Előzetes kutatási eredményeink és irodalmi adatok alapján abból a feltevésből indultunk ki, hogy a nukleozid trifoszfát vegyületek kettős (egymással ellentétes) hatást fejthetnek ki a P2X3 receptor funkcióra. P2Y receptor agonistaként gátolják a receptor funkciót, ezzel szemben potenciális foszfádonorként serkentik azt. Amennyiben

kísérleteinkben a P2Y receptor típus hatásait a G-protein kapcsolt funkciókat gátló GDP-beta-S segítségével kikapcsoltuk, az UTP (3 microM) két kontroll alpha,beta-meATP áram után kezdve az adagolását, és folyamatosan fenntartva a következő két agonista adagolás alatt, szignifikáns mértékben, reverzibilis módon fokozta az alpha,beta-meATP által kiváltott áramokat a HEK-293 sejteken. Az UTP potencírozó hatását vizsgáltuk mind az UTP koncentrációja, mind az idő függvényében. A hatás jelzetten a 2. percben jelent meg, a 4. percben vált szignifikánssá, és az 5. percben érte el a maximumát ($66,4 \pm 17,1$ %-os potencírozás). Az UTP koncentráció-hatás összefüggésének a vizsgálata az applikáció 5. percében azt mutatta, hogy UTP már 3 nM-os koncentrációban is fokozza, bár még nem szignifikáns módon a P2X3 receptor áramokat, a hatás 30 nM-nál már szignifikáns, és 0,3 illetve 3 microM-ig enyhén tovább fokozható. Ezt követő vizsgálataink során a protein kináz enzimek további potenciális szubsztrátjai, a GTP (3 microM), illetve az ATP (igen kis, 10 nM-os koncentrációban) az UTP-hez hasonló hatást fejtettek ki, míg a nukleozidok, vagy azok mono- illetve difoszfátjai, nem rendelkeztek hasonló tulajdonsággal.

A protein kináz C aktivátorok (PMA, DAG-lacton), illetve inhibitorok (staurosporin 10 microM, K252b 0,2 microM, PKC inhibitor peptid 10 microM, Gö 6976 0,3 microM) hatásait tanulmányozva azt tapasztaltuk, hogy míg az aktivátorok hasonló hatást fejtettek ki, mint a nukleotidok, addig az inhibitorok gátolták mind az aktivátorok, mind a nukleotidok (UTP) P2X3 receptor funkcióra kifejtett serkentő hatását. A PKC gátlókat extracellulárisan, a perfúziós oldatban alkalmaztuk, a kísérlet teljes ideje alatt. A PKC gátlók hatásához hasonlóan, Mg²⁺-mentes extracelluláris oldatban sem volt kimutatható az UTP P2X3 funkciót fokozó hatása.

A fentiek alapján azt feltételeztük, hogy egy ekto-PKC, a receptor extracelluláris hurkán található valamely konszenzus helyét/helyeit foszforilálva, fokozza a P2X3 receptor-csatorna konduktanciáját. Hipotézisünket a következő kísérletsorozattal erősítettük meg. A fent említett német kooperációs partner tapasztalatai jelentős mértékben hozzájárultak ahhoz, hogy nemcsak a natív receptorokat, hanem olyan módosított struktúrájú receptorok funkciót is tanulmányozzuk, amelyekben célzott pontmutáció segítségével a receptor külső doménjén található foszforilációs helyeket megváltoztattuk. A korábbi kísérletekkel ellentétben, e kísérleteink során P2X3 receptorral nem permanensen, hanem tranziensen transzfektált HEK-293 sejteket használtunk. A P2X3 receptor ektodoménjének funkcionálisan releváns PKC foszforilációs helyein a Ser és a Thr aminosavakat célzott pontmutáció segítségével alaninra cseréltük. Azt tapasztaltuk, hogy a S110A, a S267A, a T196A, illetve a S269SA mutánsok esetében (az elnevezés arra utal, hogy melyik aminosavat mely pozícióban mely aminosavra cseréltük) nem változott lényeges módon az UTP potencírozó hatása. Ezzel szemben, amennyiben a 134-es threonint, illetve a 178-as szerint cseréltük alaninra (T134A illetve S178A), az UTP potencírozó hatása megszűnt. Ugyancsak nem volt kimutatható az UTP potencírozó hatása a fenti két aminosavcsere kombinációja (T134A+S178A) esetén, sőt az N177V mutáns (változtatás közvetlenül, a fenti eredményeink alapján kritikusnak tekinthető 178-as pozíció mellett) is rezisztensnek bizonyult az UTP potencírozó hatására.

Kísérleteink további részében megkíséreltük a P2X3 receptorokat natívan expresszáló hátsó gyöki ganglionsejtekben is igazolni a fenti potencírozó interakciót reprodukálni. Azt tapasztaltuk, hogy az UTP 30 nM-os koncentrációban, reverzibilis módon, potencírozta a P2X3 áramokat a hátsó gyöki ganglionsejteken is. A hatás a PKC gátló Gö 6976 segítségével felfüggeszthető volt. Ezen eredményeink általános jelentőségét az adja, hogy a nukleotidok által az ionotrop purinoceptorokra kifejtett újfajta szabályozó hatást sikerült igazolni. Ismeretes, hogy az ATP, valamint egyéb nukleotidok is a P2X receptorok agonistái, és trauma

következtében, vagy egy tumor területén a károsodott, pusztuló sejtekből származó extracelluláris ATP nagyobb adagjai képesek a P2X3 receptorok izgatása révén a nocicepció beindítására. A fentiekben ismertetett vizsgálataink azonban arra derítették fényt, hogy a nukleotidok a receptor aktiváláshoz szükségesnél alacsonyabb koncentrációban viszont a receptorok érzékenységét is szabályozhatják. Rendkívül fontos, hogy sikerült igazolni azt, hogy a mesterségesen létrehozott kísérleti rendszerünk mellett (P2X3 receptorral transzfektált HEK sejtek), a hatás a releváns natív rendszerben, a hátsó gyöki ganglionsejteken is kimutatható.

Eredményeink alapján tehát azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az endogén nukleotidok az eddig ismert funkciójuk mellett (az extracelluláris ATP nagy adagjai a P2X3 receptort izgatva beindíthatják a nociceptív mechanizmusokat), az ATP igen kis koncentrációi szerepet játszanak a P2X3 receptor funkció érzékenységének foszforiláció által történő finom hangolásában, ami fontos szerepet tölthet be a nocicepciót beindító események szabályozásában. Fiziológiai körülmények között, az endogén nukleotidoknak alacsony extracelluláris koncentrációban az lehet a szerepük, hogy fokozzák a P2X3 receptorok agonista iránti érzékenységét, amely hatás előfeltétele lehet a ganglionsejteken lokalizált, a fájdalomérzés kialakulásában igen jelentős P2X3 receptorok nagy nukleotid koncentrációra adott teljes mértékű válaszában. Mivel ismeretes az is, hogy a kolokalizált P2Y receptor aktiválás viszont gátló hatást fejt ki a P2X3 válaszokra, valamint befolyásolja a szintén kolokalizált feszültségfüggő Ca²⁺ csatornák működését, körvonalazódni látszik a nukleotidok komplex szabályozó szerepe a fájdalomérzés kialakulásában. Felfedezéseink alapot adhatnak pl. egyes krónikus fájdalom kezelésének újszerű farmakológiai megközelítéséhez. A fenti kutatásainkat a Journal of Neuroscience nevű rangos szaklapban publikáltuk.

A P2X3 receptorral kapcsolatos vizsgálataink további részében a négy legfontosabbnak tekinthető PKC foszforilációs helyen (T134, S178, T196, S269) a Ser illetve Thr aminosavat a neutrális Ala helyett negatív töltésű Asp-ra cseréltük. Mind a 4 mutáns esetében a 3µM alpha,beta-meATP-re adott válaszokat analizálva jelentősen csökkenő áram amplitúdót tapasztaltunk, valamint azt, hogy e mutánsok sokkal lassúbb deszenzitizációt mutatnak a vad típusú receptorhoz, vagy az Ala-mutánsokhoz képest. E vizsgálataink részletesebb eredményeit a Neuroscience Letters-ben közölt publikációnk tartalmazza. A fenti témakörökhöz kapcsolódóan, azok eredményeit is összegezve, valamint a P2X receptorokra ható vegyületek terápiás perspektíváira is rávilágítva a projekt eredményének tekinthető továbbá egy, a Current Pharmaceutical Design nevű folyóiratban közlésre elfogadott publikáció.

A másik prioritásként kezelt kutatási területet, az opioid rendszer kutatását in vivo kísérleteink során helyeztük előtérbe. E területen elsősorban a CB1 cannabinoid és az opioid receptorok szerepét illetve interakcióit tanulmányoztuk. Ismeretes, hogy a hátsó gyöki ganglionsejteken megtalálhatók a CB1 cannabinoid receptorok, a kisméretű neuronokon megfigyelhető a CB1 cannabinoid és a TRPV1 vanilloid receptorok koexpressziója, amely sejtek egyúttal a P2X3 receptorok tipikus lokalizációját is jelentik. Ugyancsak ismert, hogy az opioidok és a cannabinoidok hatásai között sok hasonlóság van (antinociceptív hatás, hipotermia, hipolokomóció). Az opioidok és a cannabinoidok potenciális interakciójának lehetséges magyarázata, hogy receptoraik között esetleg funkcionális kapcsolat létezik, amely közös intracelluláris jelátviteli mechanizmusokon (G-protein, cAMP) keresztül jöhet létre.

Az opioid és a cannabinoid rendszerek között fennálló kapcsolat tükrében, a morfin hatásait vizsgáltuk vad típusú, illetve CB1 génkiütött egereken in vivo módszerekkel (hot plate, tail

flick ill. writhing analgészia tesztek). A CB1 génkiütött egerek használatára az Opioid Munkacsoport illetve a velük szoros kutatói kapcsolatban álló Wenger professzor révén kerülhetett sor. Különösen a perifériás hatások és interakciók vizsgálatára fektettünk hangsúlyt kísérleteinkben, ezért állítottuk be a fájdalom transzmisszióknak inkább centrális komponenseit tükröző tail flick és hot plate analgészia tesztek mellett a writhing tesztet is. Ezen analgészia modell segítségével ugyanis elsősorban a perifériás hatások vizsgálhatók.

Eredményeink azt mutatták, hogy a CB1 receptorok hiánya enyhén fokozta a fájdalomküszöböt a kontroll, vad típusú állatokhoz képest, valamint fokozta a morfin iránti érzékenységet writhing teszten. 0,5 mg/kg morfin szubkután (s.c.) injekciója $15,67 \pm 2,33$ -ról $7,73 \pm 3,54$ -re csökkentette a vonaglások számát a CB1 génkiütött állatokban, míg a vad típusú egereken a $22,83 \pm 1,45$ -ös vonaglószám morfin hatására csak $18,67 \pm 2,49$ -re csökkent. Hasonlóképpen hő stimulust alkalmazó tesztek esetén is (hot plate ill. tail flick tesztek) szignifikáns módon nőtt a fájdalomküszöb a CB1 génkiütött egereken a vad típusúakhoz képest. Tail flick teszt esetén a latencia idő $3,80 \pm 0,23$ s volt CB1 génkiütött egereken, míg $2,30 \pm 0,10$ s a vad típusúakon. Hot plate teszten a vad típusú egerek $20,70 \pm 4,22$ s-os átlagos latencia ideje $58,72 \pm 7,47$ s-ra nőtt a CB1 génkiütött egereken. S.c. naloxon a CB1 génkiütött állatok fájdalomküszöbét a vad típusúakra jellemző értékekre állította vissza. Kísérleteink eredményei összességében azt jelzik, hogy a CB1 receptorok hiánya szignifikáns mértékben emeli a fájdalomküszöböt és/vagy a morfin iránti érzékenységet egéren, különböző analgészia teszteken, függetlenül attól, hogy azok a fájdalom transzmisszió perifériás vagy centrális komponenseit reprezentálják. Eredményeink támogatják azt a hipotézist, hogy a cannabinoid és az opioid rendszerek interakcióba lépnek a fájdalomcsillapítás tekintetében, a fájdalom transzmisszió mind perifériás, mind centrális helyein. Míg a fenti opioid-cannabinoid interakció szintén új utakat nyithat meg a korszerű analgetikumok kutatása terén, addig egyértelmű purin-cannabinoid interakciót (amely szintén vizsgálatunk tárgya volt) in vivo kísérleteink során nem tudtunk kimutatni. Mindazonáltal ez utóbbi kísérleteinket csak kis állatszámmal tudtuk elvégezni, és azok mindenképpen kiegészítésre szorulnak.

További kísérleteink során hozzájárultunk az opioid tolerancia és dependencia hátterében álló mechanizmusok tisztázására irányuló kutatásokhoz. Ismeretes ugyanis hogy egyes opioid vegyületek, mint pl. az oxycodon-6-oxim, valamint a 14-methoxymetopon kevésbé rendelkezik légzésdepresszív hatással, mint a morfin, és a tolerancia és a dependencia jelensége is lassabban alakul ki a fenti vegyületekhez. E projekt keretében kutatásaink arra derítettek fényt, hogy különböző agyterületeken (striatum, nucleus accumbens, ventrális tegmentális area, hippocampus) a morfin, valamint az oxycodon-6-oxim illetve a 14-methoxymetopon különbözően befolyásolták a prodynorphin gén expressziót. Míg a morfin nem volt hatással, vagy éppen csökkentette a prodynorphin gén expressziót a fenti agyterületeken, addig az általunk vizsgált vegyületek általában fokozták azt, sőt többnyire kimutatható volt ezzel összefüggésben a dynorphin szint szignifikáns emelkedése is. Mivel az endogén prodynorphin rendszer befolyásolhatja az opioid tolerancia kifejlődését, az általunk megfigyelt változások hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a vizsgálati vegyületeinkhez kisebb mértékű a tolerancia kifejlődése. Ezen eredményeinket a Brain Research Bulletinben megjelent publikációnk tartalmazza. A tartós opioid kezelést jellemző jelenségek (tolerancia, dependencia) vizsgálata során számos érdekes viselkedésfarmakológiai megfigyelést tettünk. Míg nagy adag (10 mg/kg) morfin gátolta a kísérleti állatok (patkányok) lokomotoros aktivitást, addig kisebb adagok (3 mg/kg) fokozták azt. Mindkét jelenséghez tolerancia fejlődött ki, amely a lokomotoros aktivitást gátló hatás tekintetében 8 héttel a morfin megvonása után is megfigyelhető volt. Ezzel szemben a lokomotoros aktivitást fokozó

hatáshoz kifejlődő tolerancia a megvonást követő 3. héten már nem volt kimutatható. Továbbá, a morfin megvonást kísérő viselkedésfarmakológiai változások erőteljesen precipitálhatók voltak mind mű, mind delta opioid receptor antagonisták segítségével. Ezek az eredmények mindkét receptor típus szerepét valószínűsítik mind a morfin által létrehozott viselkedési változások kialakításában, mind a hozzájuk, illetve egyéb morfin hatásokhoz kialakuló tolerancia létrejöttében. Ezen eredményeinket is a Brain Research Bulletinben közzeltük.

A hátsó gyöki ganglionsejtek krónikus gyógyszeradagolás vagy krónikusan fennálló patológiás állapot (pl. diabetes mellitus) következtében kialakult funkcióváltozásait illetően kísérleteink egyelőre ellentmondásos eredményekhez vezettek. Ennek fő okát abban a metodikai problémában látjuk, hogy míg az újszülött patkányból származó primer hátsó gyöki ganglionsejt tenyésztett sejtjei bár messze nem ideális, de mégis jó hatékonysággal alkalmazható kísérleti eszköznek bizonyultak, addig a fiatal patkányból származó sejtek nem bizonyultak kielégítő módon tenyészthetőnek, és a frissen disszociált ganglionsejtek sem voltak jó alanyok a patch-clamp kísérletek elvégzése során. A fenti nehézség azt eredményezte, hogy a tartósan fennálló diabetes mellitus, a krónikus gyulladás, illetve egyéb krónikus elváltozások, és velük összefüggésben pl. a hősök fehérjék és a nociceptív rendszer összefüggéseinek kutatása jelen pillanatig olyan részeredményekhez vezetett, amelyek sokszor ellentmondásosak és nehezen értelmezhetők. Ezért e területen csak annyiban sikerült elérnünk a projektben kitűzött célt, hogy elkezdtük ezirányú kutatásainkat, beállítottuk a szükséges kísérleti elrendezéseket (pl. diabéteszes patkánymodell), és jelentős számú mérést végeztünk. Mindazonáltal lépéseket tettünk kísérleti rendszereink tökéletesítésére, és úgy ítéljük meg, hogy a fenti kutatási területen sem kell lemondanunk arról, hogy a projekt során végzett megfigyeléseink – levonva a projekt utolsó évében tapasztalt egyes metodikai nehézségek tanulságait – továbbfejleszthetők és kiegészíthetők lesznek, amely akár további, a projekthez kapcsolódó eredmények és publikációk formájában is megnyilvánul.

Végezetül, a projekttel kapcsolatos eredményeink vonatkozásában, az szeretnénk megjegyezni, hogy minden felmerült nehézség ellenére, köszönhetően a lehetőségek ismeretében a kutatómunka optimalizálásának, a prioritások helyes meghatározásának, a prioritásként kezelt területeken történő intenzív és hatékony kutatómunkának, a kutatás eredményeként összesen három év alatt megjelent közlemények kumulatív impakt faktora 21,36. Mindez tudományterületünkön eléri egy akadémiai doktori címmel kapcsolatos tudománymetriai követelmények közel felét, illetve eleget tesz hozzávetőlegesen 6 PhD cím megszerzésével kapcsolatos követelményeknek. Egy évi kb. bruttó 1 millió, összesen kevesebb, mint bruttó 3 millió forint költségvetésű projekt esetén megítélésünk szerint ez figyelemreméltó eredmény. Bár azt valljuk, hogy a kutatómunka eredményeinek jelentőségét elsősorban az mutatja meg, hogy a feltárt eredmények hozzájárulnak-e gyakorlati problémák megoldásához, pl. az életminőség javításához, vagy a rendelkezésünkre álló javak takarékosabb felhasználásához, a tudománymetriai adatok jelentőségére többek között éppen az első évi részjelentésünk elfogadásához fűzött megjegyzés hívta fel a figyelmünket. A projekt eredményeinek gyakorlati hasznosíthatóságát illetően pedig, amint erre a fentiekben is utaltunk, meggyőződésünk, hogy azok – különösen a P2X3 receptorokkal kapcsolatos kutatásaink – hozzájárultak olyan új mechanizmusok feltárásához, amely révén elérhető lesz egyes krónikus fájdalmas újszerű terápiás megközelítése. Ez túl azon az erkölcsi hasznon, amely az egyik legkínzóbb patológiás tünet hatékony csillapításából, az életminőség javításából következik, gazdasági szempontból is jelentős hasznot eredményezhet, a tünetek hatékonyabb mérséklése, ezért egyes esetekben a munkaképesség gyorsabb helyreállítása révén.

Budapest, 2007. február 26.

Dr. Köles László, a T-047030-as sz. OTKA projekt témavezetője