

Kapszaicin-kutatások a Szegedi Tudományegyetemen

*„Die Geschichte einer Wissenschaft
ist die Wissenschaft selbst.”*

(Goethe)

Kolozsvári örökség

Egyetemünk történetében kevés olyan kutatási területet találhatunk, amelynek gyökerei visszavezethetőek a kolozsvári Ferencz József Tudományegyetemen megkezdett kísérleti munkához, és amelyet a mai napig nemzetközi színvonalon művelnek a Szegedi Tudományegyetemen. A kolozsvári egyetem méltán nemzetközi elismertségnek örvendő tanára, Hőgyes Endre tette először tudományos vizsgálat tárgyává a paprika (*Capsicum annum*) csípős alkaloidja, a kapszaicin idegrendszerre kifejtett hatásait. Ezzel egy olyan kutatási irányt jelölt ki, amely mind a mai napig alapvető szerepet játszik az érzőműködések, különösen a fájdalom humán és állatkísérletes vizsgálatában.

Hőgyes alapvető megállapításának azt a megfigyelést tekinthetjük, miszerint a paprika csípős anyaga, a kapszaicin hatását az érző idegvégződéseken keresztül fejt ki: „az általam kísérlet alá vett paprika és paprikaolaj főleg az érzőidegekre hatott, azokat izgalomba hozta, minek folytán a bőrön viszketés, a nyákhártyákon csípős melegérzés keletkezik, kisebb nagyobb reflex vérbőség kíséretében.” Megállapítja továbbá, hogy „Bármily intenzív hatása van annak az érző idegvégekre, különösen a nyelv és száj nyákhártya idegeire, a hatás csak átmeneti, csak reflex hyperaemiáig fokozódik, maradandó bonctani változások nélkül” (Hőgyes, 1877). Mai ismereteink birtokában is tökéletesen helytállóak ezek a megállapítások, már ami az élettani hatásokat illeti. Mint alább látni fogjuk azonban, a kapszaicin és rokon vegyületek „bonctani” hatásai és azok jelentősége tekintetében az újabb eredmények ismeretében felfogásunk jelentősen változott.

Hőgyes vizsgálatait követően a 19. század végétől az 1940-es évekig a kapszaicinnal foglalkozó tudományos igényű közlések elsősorban a kémiai szerkezet felderítésére és a paprika kulináris élvezete szempontjából lényeges csípősség objektív megítélésének vizsgálatára irányultak. A szegedi egyetemen e tekintetben jelentősek Széky Tibor, a kiváló kémikus professzor vizsgálati, aki a kapszaicin csípősségéért felelős kémiai szerkezet feltárása céljából

a kapszaicin számos szerkezeti analógiát szintetizált, amelyeket később farmakológiai vizsgálatok céljára ifj. Jancsó Miklós rendelkezésére bocsájtott. Érdekes megemlíteni, hogy Széky akadémiai székfoglaló előadását is e témakörben tartotta „Vizsgálatok a fűszerhatású vegyületek köréből” címmel 1935-ben.

A kapszaicin szenzoros neuronblokkoló hatásának felfedezése: ifj. Jancsó Miklós klasszikus vizsgálatai

A II. világháború előtt ifj. Jancsó Miklós kiterjedt, a nemzetközi tudományos életben ismert és elismert kutatásokat folytatott a kemoterápiás szerek hatás módjával kapcsolatban a berlini Koch Intézetben és Szegeden, az id. Issekutz Béla által vezetett Gyógyszertani Intézetben. Nem lehet célja ennek az írásnak ifj. Jancsó Miklós tudományos munkásságának még csak felszínes ismertetése sem, illusztrációként azonban megemlíthetjük, hogy kísérletesen ő bizonyította először, hogy a kemoterapeutikumok hatásukat direkt, a kórokozóba bejutva fejtik ki. Trypanosomákon végzett vizsgálataiban a fluoreszkáló trypanocid vegyületek direkt mikroszkópos kimutatásával igazolta ezen kemoterápiás vegyületek bejutását a protozonok citoplazmájába. A kemoterápiás szerek hatás módjának vizsgálata vezetett el a szervezet védekező mechanizmusainak, elsősorban a reticuloendothelialis rendszer (RES) működésének tanulmányozásához. Elegáns máj-perfúziós vizsgálataiban kimutatta, hogy a hisztamin a RES fiziológiai aktivátora. Ezeket az eredményeket a Nature c. folyóiratban közölte 1947-ben. Felismerte továbbá, hogy ismételt hisztaminadagolás során jellegzetes hisztamin deszenzibilizáció alakul ki: a hisztamin hatástalanná válik. Feltételezhetően ez a megfigyelés később szerepet játszott a kapszaicin-deszenzibilizáció jelenségének felismerésében is.

A kapszaicin mint gyulladáskeltő, lehetséges hisztamin-liberátor vegyület keltette fel érdeklődését. Megfigyelte, hogy míg a kapszaicin lokális alkalmazása kísérleti állatokban és emberen is kifejezett nociceptív reakciókat és fájdalmat vált ki, addig ismételt alkalmazás után a kapszaicinnal kiváltott nociceptív reakciók ill. a fájdalom jelentősen csökken vagy akár teljesen elmarad. Hamarosan az is kiderült, hogy nemcsak a kapszaicin, hanem más, kémiai szerkezetükben merőben eltérő szerkezetű irritánsok (mustárolaj, ω -klóracetofenon, ammónia) sem váltanak ki nociceptív reakciókat a kapszaicinnal deszenzibilizált állatokban; a kapszaicinnal előidézett deszenzibilizáció nem specifikus a kapszaicinre. A jelenséget kapszaicin-deszenzibilizációnak nevezte el, amelyre jellemző a kémiai fájdalomérzés teljes hiánya, míg a fizikai ingerekkel kiváltott fájdalomérzés megtartott. Ezen korai vizsgálatok eredmé-

nyeit 1949-ben a Magyar Élettani Társaság Budapesten rendezett XV. Vándorgyűlésén ismertette (Jancsó Miklós és Jancsó Miklósné: Érzőidegvégződés deszenzibilizálása). A Kísérletes Orvostudomány c. folyóirat különszámában megjelent az előadás kivonata, amely olyan kiváló leírást ad a kapszaicindeszenzibilizáció főbb jellegzetességeiről, hogy érdemes azt itt szó szerint idézni:

„Bizonyos anyagok eddig ismeretlen módon hatnak az érző idegvégződésekre, ugyanis azokat deszenzibilizálni képesek kémiai ingerekkel szemben, anélkül, hogy valódi helyi érzéstelenséget okoznának. A deszenzibilizáció állapotára jellemző az, hogy ugyanakkor, mikor fizikai úton az illető érző idegvégződés által közvetített reflexek (cornea reflex, tüsszentési reflex stb.) prompt kiválthatók, bizonyos kémiai anyagok izgató hatásával szemben a deszenzibilizált érzőterület majdnem, vagy teljesen érzéketlen.

Ilyen deszenzibilizáló anyag a kapszaicin, melynek hatása napokig tart és kémiailag nem specifikus jellegű. Ha tengerimalac vagy patkány szemébe többször egymásután kapszaicin-oldatot cseppentünk, az fokozatosan deszenzibilizálódik úgy, hogy végül már egyáltalán nem érzi ennek az anyagnak az izgató hatását. Az így kezelt szemek más nagy hatású izgató és könnyfakasztó anyagokkal szemben is refracter módon viselkednek: a sensibilitás több mint ezerszeresen csökkenhet. Ismételt kezeléssel a bőr- és légzőutak érzőidegvégződéseit is sikerült deszenzibilizálni.”

Néhány lényeges megállapítást érdemes kiemelni:

1. a kapszaicindeszenzibilizáció a periférián, az elsődleges érzőneuronok szintjén kialakuló jelenség, ami specifikus a fájdalomérzés közvetítésében résztvevő neuronokra;
2. a deszenzibilizáció nem specifikus a kapszaicinre, a kezelés egyéb kémiai irritánsok fájdalomkeltő hatását is felfüggeszti;
3. a kapszaicindeszenzibilizáció egyaránt érinti a szomatikus és a viscerális primer szenzoros neuronokat.

A kapszaicindeszenzibilizáció számos kísérleti állatban (patkány, egér, tengerimalac, kutya), sőt, amint ezt először ifj. Jancsó Miklós önkísérletben igazolta, emberben is kimutatható jelenség. A hatás perifériás jellegét bizonyították az egyetem Élettani Intézetében dolgozó kitűnő fiziológus/farmakológus Pórszász Jánossal végzett úttörő elektrofiziológiai vizsgálatok is (Pórszász és Jancsó, 1959), amelyekben kimutatták, hogy a kapszaicin szelektíven aktiválja a C-rost afferenseket.

A kapszaicin specifikus hatásainak felismerése új fejezetet nyitott a fájdalomkutatásban, és megvetette a „szenzoros farmakológia” alapjait. Kiemelkedő jelentősége abban rejlik, hogy első ízben nyílt lehetőség a fájdalomérzés szelektív befolyásolására a fájdalomérző receptorok szintjén. A farmakológiai

vizsgálatok céljait tekintve ezek a vizsgálatok összecsengenek a kémiai ideg ingerület-átvitel bizonyításáért 1936-ban Nobel-díjat kapott Otto Loewi felfogásával, miszerint farmakonokat elsősorban élettani mechanizmusok felismerése céljából kell alkalmazni: „I have looked at pharmacology as the science whose main goal is revealing physiological functions by the reactions of living matter to chemical agents”. A kapszaicin olyan – lényegében mindmáig egyedülálló – farmakológiai eszközt adott a kutatók kezébe, amellyel lehetővé vált a fájdalomérző neurális rendszerek működésének és az elsődleges érzőneuronok egyéb fiziológiás és patológiás folyamatokban betöltött szerepének vizsgálata.

A „kapszaicin-kísérletek” tették lehetővé az érzőneuronoknak addig kevésbé ismert és még kevésbé tisztázott mechanizmus útján megvalósuló, a gyulladáshoz vezető reakciókban betöltött szerepének tisztázását. Ifj. Jancsó Miklós vizsgálataiban kimutatta, hogy az érzőidegek antidrómos elektromos vagy az érzőideg-végződések lokális ingerlése (kapszaicinnel, mustárolajjal és más kémiai irritánsokkal) az érintett ideg ellátási területében értágulatot és plazmakiáramlást okoz. Ezeket a jelenségeket összefoglalóan neurogén gyulladásnak nevezte. Elegáns farmakológiai és morfológiai vizsgálataiban tisztázta, hogy a neurogén gyulladásért az érzőideg-végződésekből felszabaduló, közelebről nem azonosított „neurohumor” tehető felelőssé. Lokális vagy szisztémás kapszaicin-deszenzibilizációt követően a neurogén gyulladás nem váltható ki sem a bőrben, sem pedig nyálkahártyákon. Ezek a kísérletek vezették el ifj. Jancsó Miklóst azon alapvető felismeréséhez, miszerint az (elsődleges) érzőneuronok kettős funkcióval rendelkeznek: egyrészt részt vesznek a fájdalmas ingerek központi idegrendszer felé történő továbbításában, másrészt pedig ingerületi állapotukban vazodilatív „neurohumort” szabadítanak fel perifériás érzőideg-végződéseikből, amely(ek) neurogén gyulladást vált(anak) ki (Jancsó, 1955, 1960, 1968). Későbbi vizsgálatok tisztázták ezen „neurohumor” kémiai természetét; megállapították, hogy a neurogén gyulladáshoz vezető válasz vazodilatációs komponensét a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP), az érpermeabilitás fokozódását (plazma extravazációt) pedig a P-anyag közvetíti (ld. Jancsó G. és mtsai., 2009). Ezek a vizsgálatok alapvetően hozzájárultak az érzőidegrendszer működéséről alkotott elképzelések kibővítéséhez, a kapszaicinre érzékeny kemoszensitív érzőidegeknek a szervezet számos szomatikus és viscerális működésében, védekező és pszichoneuroimmunológiai mechanizmusaiban betöltött szerepének tisztázásához.

Az érzőrendszerre kifejtett hatások mellett a kapszaicin jellegzetes hőregulációs hatásokkal is rendelkezik. Parenterális adagolást követően a kapszaicin viszonylag kis dózisban (1–5 mg/kg) a testhőmérséklet jelentős csökkenését váltja ki. A hatás pontos mechanizmusa mindmáig nem teljesen tisztázott.

Ifj. Jancsó Miklós vizsgálatai szerint a kapszaicin hőcsökkentő hatása a hipotalamikusan melegéző neuronok/receptorok izgatása következtében alakul ki, amit a kapszaicin direkt hipotalamikusan/preoptikus adagolása után kifejlődő testhőmérséklet-csökkenés is alátámasztott. További megfigyelések arra utaltak, hogy kapszaicin-deszenzibilizációt követően súlyosan károsodnak a szervezet hőregulációs szabályozó mechanizmusai is: a deszenzibilizált állatok magas környezeti hőmérsékleten nem képesek védekezni testük túlmelegedése ellen, testhőmérsékletük veszélyesen magasra emelkedik, és ha az állatokat nem távolítjuk el a meleg környezetből, akkor hőgutában elpusztulnak (Jancsó, 1955, Jancsó Gábor és mtsai., 1970). Ez a megfigyelés a jóval későbbi, a kapszaicin receptor antagonisták fejlesztésével foglalkozó kutatások szempontjából is fontosnak bizonyult: azt találták ugyanis, hogy a kapszaicinreceptor kompetitív antagonistái, amelyeket potenciális fájdalomcsillapító hatásuk miatt fejlesztettek, hyperthermiát okoznak mind kísérleti állatokban, mind pedig emberben.

Ifj. Jancsó Miklósnak a fájdalomérzés mechanizmusaira, a kapszaicin fájdaloméző idegvégződésekre kifejtett szelektív hatására vonatkozó alapvető felismeréseinek jelentőségét nem lehet túlhangsúlyozni. Ezek az eredmények halála után majdnem fél évszázaddal is jelen vannak a kurrens szakirodalomban, és szilárd alapot szolgáltatnak a további kutatásokhoz. A kapszaicin-kutatások munkásságának jelentős részét képezték ugyan, de életműve, intellektuális teljesítménye túlmutat ezeken. Eötvös Loránd szerint az egyetemet tanáraik teszik, és a szegedi egyetem büszke lehet, hogy olyan tanárai voltak, mint ifj. Jancsó Miklós, akiről magántanári felterjesztésében id. Issekutz Béla így írt: „Jancsó Miklós dr.-t a legzseniálisabb magyar tudósok egyikének tartom, akiben a nagy szorgalom bámulatos tudással, az experimentális orvosi tanulmányok egész mezejére kiterjedő jártassággal, csodálatos megfigyelő képességgel, zseniális invencióval és megérzéssel párosul”. Szentágothai János pedig – az *Acta Physiologica Hungarica*-ban is megjelent méltatásban – így emlékezett meg róla az 1985-ben Budapesten tartott „Kapszaicin and the sensory system” c. szimpóziumon: „Jancsó was undoubtedly the greatest genius of post World War II Hungarian biomedical sciences.”

Ifj. Jancsó Miklósnak a kapszaicin szenzoros és termoregulációs hatásaira, a kapszaicin-deszenzibilizációra és a neurogén gyulladásra vonatkozó vizsgálatai életében lényegében csak néhány konferenciaabsztraktban, könyvfejezetekben és magyar tudományos folyóiratokban kerültek közlésre; eredményeit nemzetközi szaklapokban halála után munkatársai, Jancsó-Gábor Aranka és Szolcsányi János foglalták össze. Jancsó-Gábor Aranka „A neurogén gyulladás mechanizmusa” c. kandidátusi értekezésében foglalta össze az ifj. Jancsó Miklóssal a neurogén gyulladás témakörében végzett vizsgálatait.

Hőreguláció és alvás: kapszaicin-szenzitív mechanizmusok

Ifj. Obál Ferenc és mtsai. folytatták a kapszaicin hőregulációra kifejtett hatásainak vizsgálatát. Az ifj. Jancsó Miklós által megfigyelt jelenségeket újabb módszerek alkalmazásával megerősítették, és jelentős új megfigyeléseket tettek. A meleg elleni védekezés effektor mechanizmusainak vizsgálata során kimutatták, hogy a kapszaicin-deszenzibilizáció a hőleadás autonóm és magatartási komponensét egyaránt gátolja. Megállapították, hogy az alvás része a melegre adott fiziológias reakcióknak, és a deszenzibilizált állatokban a meleg alvást facilitáló hatása nem esik ki, hanem magasabb környezeti hőmérsékleten következik be, mint intakt patkányokban. Megfigyelték, hogy az újszülöttkori kapszaicinkezelés után – eltérően a felnőtt deszenzibilizációtól – a hipotalamikus/preoptikus area meleg-ingerlésével kiáltott vazodilatációs válasz mértéke hasonló a kontrollállatokéhoz. Feltételezték, hogy ezekben az állatokban a meleg-afferenciát az effektor mechanizmusokhoz továbbító integratív hálózat normálisan működik. Az eredmények alapján arra következtettek, hogy a preoptikus area szerepe a hőregulációban nem annyira termoreceptív, mint integratív funkcióival kapcsolatos (Obál és mtsai., 1983). Ifj. Obál Ferenc ezeket a vizsgálatokat „A meleg elleni védekezés magatartási és autonóm mechanizmusai, és ezek kapszaicin-érzékenysége” c. kandidátusi értekezésében (1983) foglalta össze.

Ifj. Obál Ferencsel, Tóth-Kása Izabellával és Husz Sándorral vizsgálatokat végeztünk a kemoszenzitív érzőidegek egyes dermatológiai kórképek pathomechanizmusában játszott lehetséges szerepére vonatkozóan is. Megállapítottuk, hogy a kemoszenzitív érzőidegek szerepet játszanak az emberi bőr neurogén és nem neurogén gyulladási reakciói, a hideg és meleg urticaria, a herpes zoster, valamint a viszketés patomechanizmusában. Ezekről a vizsgálatokról Tóth-Kása Izabella „Fizikai urticariák” c. kandidátusi értekezésében számolt be (1990).

A kapszaicin hatása az érzőrendszerre: morfológiai vizsgálatok

A kapszaicin lehetséges morfológiai hatásainak vizsgálata már a hatvanas években felmerült, amikor ifj. Jancsó Miklós F. Jung professzor meghívására látogatást tett Berlinben, a Berlin-Buch-i Akadémiai Farmakológiai Kutatóintézetben. Útjának célja az elektronmikroszkópos technika megismerése volt, mert ezzel a módszerrel szeretett volna további vizsgálatokat végezni a kapszaicin hatásaira vonatkozóan. Hazatérve meg is rendeltek egy Tesla

gyártmányú készüléket, amelyet a Gyógyszertani Intézetben helyeztek volna el. Az elektronmikroszkópos vizsgálatokhoz megnyerte Joó Ferencet, a kiváló neurohisztológust, aki késznek mutatkozott intézetében dolgozni. Sajnos, ifj. Jancsó Miklós 1966-ban bekövetkezett korai halála megghiúsította ezeket a terveket. A Tesla elektronmikroszkópot végül is az Anatómia Intézetben helyezték üzembe.

A kapszaicinnal kapcsolatos első elektronmikroszkópos vizsgálatokat Joó Ferenc végezte, aki megfigyelte, hogy kapszaicinkezelés után akár több héttel is egyes kisméretű, ún. B-típusú spinális ganglionsejtekben jellegzetes mitokondriális elváltozások, elsősorban duzzadás és a ciszták dezorganizációja mutatható ki. Kimutatták továbbá, hogy a kezelés nem okoz degenerációt sem a hátsó gyökerekben, sem pedig a perifériás idegekben és érzőideg-végződéseiben (Joó és mtsai., 1969). Ezek a megfigyelések igazolták azt a feltételezést, miszerint a kapszaicin hatását a periférián, az érző ganglionsejtekre fejté ki. Továbbra is ismeretlenek maradtak azonban ezen neuronok kvantitatív jellemzői, neurokémiai sajátosságai, feltételezhető transzmitter anyaga(i), valamint centrális projekciói és központi idegrendszeri szinaptikus kapcsolatai.

A fájdalomérzés közvetítésében szerepet játszó transzmitterek identifikálása szempontjából jelentősnek bizonyultak azok az eredmények, miszerint a kis érző ganglionsejtekben és ezek substantia gelatinosába vetülő centrális végződéseiben lokalizált fluorid-rezisztens savi foszfatáz (FRAP) kapszaicin deszenzibilizációt követően depletálódik (Jancsó és Knyihár, 1975). Ez a megfigyelés egyrészt bizonyította, hogy a kapszaicin specifikusan hat az érző ganglionsejtek egy neurokémiai jól definiált populációjára, másrészt arra utalt, hogy a FRAP-pozitív neuronok szerepet játszanak a nociceptív működésekben. Tekintettel a P-anyag és a FRAP hasonló topográfiai lokalizációjára, ez a megfigyelés vezetett azokhoz a kísérletekhez, amelyekben Jessell és mtsai. (1978) immunhisztokémiai módszerekkel kimutatták, hogy kapszaicinkezelést követően a P-anyag depletálódik a substantia gelatinosából, amely a C-rost primer szenzoros neuronok fő projekciós areája. Eredeti közleményükben Jessell és mtsai. (1978), hivatkozva a szegedi eredményekre, ezt így fogalmazták meg: „The striking similarity between the distribution of substance P and the fluoride-resistant acid phosphatase in spinal cord led us to investigate the possibility that kapszaicin-induced desensitization may be mediated by an action on substance P-containing primary afferent terminals in the substantia gelatinosa.” Ezek a vizsgálatok modern módszerek alkalmazásával megerősítették a kiváló szarajevói farmakológus, Pavao Stern professzor és munkatársainak az 1960-as években bioesszéivel nyert eredményeit, és újra felhívták a figyelmet a P-anyag lehetséges szerepére a nociceptív transzmisszióban.

A kapszaicin neurotoxikus hatásának felismerése: A kemoszenzitív fájdalomérző neuronok morfológiai és neurokémiai identifikálása

A kapszaicinre érzékeny kemoszenzitív primer szenzoros neuronok egyértelmű morfológiai, majd később neurokémiai identifikálásához azok a kísérletek vezettek el, amelyekben felismertük, hogy újszülött állatokban (patkány, eger, kutya) a kapszaicin szelektív neurotoxikus hatást fejt ki. Az eredmények, amelyeket a *Nature* c. szaklapban publikáltunk (Jancsó G. és mtsai., 1977) – éppenséggel szinte napra pontosan 100 évvel Högyes Endrének a kapszaicin érzőidegekre kifejtett hatásáról szóló első beszámolója után –, azt mutatták, hogy újszülött állatokban a kapszaicin a primer szenzoros neuronok egy morfológiailag jól definiálható populációjának szelektív degenerációját hozza létre. Az érintett neuronok kis ganglionsejtek, amelyek a spinális és egyes agyidegek (V, IX, X) érződúcaiban helyezkednek el, ultrastrukturális sajátosságaik alapján az ún. B típusú neuronokhoz tartoznak, velőtlen C-rostokkal rendelkeznek és a gerincvelő Rexed szerinti I-II. laminába vetülnek. Kvantitatív adatok alapján a kezelés az érző ganglionsejtek mintegy felének pusztulását okozza.

További vizsgálatainkban ezüstimpregnációs degenerációs módszerekkel sikerült részletesen feltérképezni a kemoszenzitív primer afferensek központi idegrendszeri megoszlását. Ennek során kiderült, hogy a kemoszenzitív afferens idegek nemcsak a szomatikus szöveteket innerválják, hanem kiterjedt vizcerális rendszert is képeznek. Ezen afferens idegek fő vetülési területe a nucleus tractus solitarii és az area postrema. Ezen megfigyelésekből fontos következtetéseket lehetett levonni a kemoszenzitív primer afferensek vizcerális funkciókban betöltött szerepére vonatkozóan (Jancsó és Király, 1980). Kapszaicin analógokkal végzett vizsgálatainkban kimutattuk, hogy számos, a kapszaicinhez hasonló szerkezetű vegyület szelektív, a kemoszenzitív primer szenzoros neuronokra kifejtett specifikus neurotoxikus hatással rendelkezik; ezeket szenzoros neurotoxinoknak neveztük el (Jancsó és Király, 1981).

Az újszülöttkori kapszaicinkezelés funkcionális következményei specifikus szenzoros funkciók irreverzibilis károsodásában és/vagy elvesztésében nyilvánulnak meg. Bár az ilyen állatok lényegében normálisan fejlődnek, a funkcionális vizsgálatok kiderítették, hogy egész életükre érzéketlenné válnak a kapszaicin és más kémiai irritánsok szenzoros izgató hatásával szemben, vagyis nem éreznek kémiai fájdalmat, és hő-fájdalomküszöbük is szignifikánsan emelkedett. Az újszülöttkori kapszaicinkezelés egyéb funkcionális következményekkel is jár: ezekben az állatokban a neurogén gyulladás és rokon jelenségek, pl. az antidrómos vazodilatáció, az angiopexis vagy vaszkuláris jelölődés (kolloidok extravazációja és lerakódása a permeabilis venulák bazális

membránjában) egyáltalán nem váltható ki. Ezek az eredmények végérvényesen igazolták, hogy a neurogén gyulladást a nociceptív érzőidegek közvetítik.

Az újszülöttkori kapszaicinkezelés, amely nemcsak rágszálókban, hanem más speciosekben is hasonlóan szelektív neurotoxikus hatást fejt ki, egy olyan kísérleti modellt adott a kutatók kezébe, amely lehetővé tette a nociceptív kemoszenzitív idegek szerepének tisztázását a fájdalomérzésben, gyulladásos reakciókban, viscerális működésekben és a legkülönbözőbb eredetű patológiás folyamatok mechanizmusában. Az International Brain Research Organization (IBRO) 1982-es lausanne-i konferenciáján L. Iversen plenáris előadásában kimerítően foglalkozott a kapszaicinnel kapcsolatos újabb kutatásokkal, és a kapszaicint mint „neurotoxin of the year” aposztrofálta. Ezen a kongresszuson egy poszterrel magam is részt vettem; a fájdalomérzésben alapvető szerepet játszó kemoszenzitív primer afferensek központi idegrendszeri megoszlásáról számoltunk be. Számomra kedves epizód volt, amikor Patrick Wall, a University College London professzora, a fájdalom „kapu-teóriájának” egyik megalkotója, akinél az előző évben több hónapot tölthettem Londonban, bemutatott Bror Rexed professzornak, a gerincvelői laminák leírójának. Wall Rexedhez fordulva megjegyezte, hogy mit szól hozzá, hogy a bemutatott ezüstimpregnációs gerincvelői preparátumokban a neonatális kapszaicinkezelés után milyen egyértelműen kirajzolódik a fájdalomérzésben döntő fontosságú Rexed-féle II. lamina. Rexed ránézett a mikrofotogramokra és lakonikusan kijelentette: nos, hát így könnyű!

A 70-es években az egyik legfontosabb kérdés a fájdalomérzés közvetítésében szerepet játszó primer afferens neuronok lehetséges transzmitter anyagának azonosítása volt. Eredeti közleményünket azzal zártuk, hogy „These findings may also promote investigations to elucidate, for example, immunohistochemically, which of the putative transmitters may be involved in mediation of chemogenic pain” (Jancsó G és mtsai., 1977). Ezek a módszerek akkor nem álltak rendelkezésünkre, de szerencsés módon Halász Norbert és Joó Ferenc révén kapcsolatba kerültünk a stockholmi Karolinska Intézet kiváló professzorával, Tomas Hökfelttel. Kollaborációban végzett vizsgálatainkban kimutattuk, hogy újszülöttkori kapszaicinkezelést követően az érzőganglionokban és a spinalis, trigeminalis és vago-glossopharyngealis primer afferensek központi idegrendszeri projekciós területeiben jelentősen csökken vagy eltűnik a P-anyag-, somatosztatin- és a vazoaktív intesztinális polipeptid-immunreaktivitás, míg egyéb, központi idegrendszeri neuronokban lokalizált peptidek és a szerotonin immunreaktivitása nem változik (Jancsó és mtsai., 1981). Az eredmények arra utaltak, hogy a nociceptív primer afferens neuronok neurokémiailag nem képeznek egységes populációt, a kapszaicin hatása

pedig nem az egyes peptideket tartalmazó neuronokra, hanem a specifikus – nociceptív – funkcióval rendelkező neuronokra nézve szelektív.

Az újszülöttkori kapszaicin-deszenzibilizációval kapcsolatos vizsgálatok vezettek el az intracelluláris szabad kalciumszint emelkedésének a neuronális degeneráció celluláris/molekuláris mechanizmusában betöltött szerepének bizonyításához is. Elsőként szolgáltatunk direkt morfológiai és neurokémiai bizonyítékokat arra vonatkozóan, hogy a neurotoxinokkal kiváltott neuronális degeneráció az intracelluláris kalciumszint emelkedésével jár. Többek között kalciumizotóppal végzett autoradiográfiás vizsgálatainkban bizonyítottuk, hogy *in vivo* kapszaicinkezelés után az érintett érző ganglionsejtekben kalcium akkumulálódik. Ezt a jelenséget használták ki később a kapszaicinreceptor klónozásánál; a receptort expresszáló klónokat a kapszaicin adására megemelkedő kalcium-influx alapján azonosították. Kimutattuk továbbá, hogy az intracelluláris kalciumszint emelkedése a neuronális sejtpusztulás egyik fontos közös mechanizmusa lehet, mert azt más neuronok és más neurotoxikok, pl. nátriumglutámát esetében is megfigyeltük.

Az újszülöttkorban adagolt kapszaicin szelektív neurotoxikus hatásának felismerése vezetett el a kapszaicin morfológiai hatásainak újbóli vizsgálatához felnőtt állatokban, amelyekben korábban hasonló neurodegeneratív hatást nem mutattak ki (Joó és mtsai., 1969). Fény- és elektronmikroszkópos vizsgálataink azt mutatták, hogy felnőtt patkányokban, egerekben, tengerimalacokban és macskában a kapszaicin a primer afferens neuronok gyorsan kialakuló és gyorsan lezajló degenerációját hozza létre. Kvantitatív adataink szerint patkányban az érzőneuronok mintegy 20%-a elpusztul, és a szokásosan alkalmazott dózistartományban a perifériás idegekben a C-rost afferensek száma dóziszfüggően mintegy 30–50%-kal csökken. A gerincvelőben a primer afferens végződés kiterjedt degenerációja figyelhető meg mind fénymikroszkópos ezüstimpregnációs, mind pedig elektronmikroszkópos vizsgálatokban. Ezek az eredmények arra utaltak, hogy a kapszaicin felnőtt állatokban is kifejezett és szelektív neurotoxikus hatással rendelkezik, amely a nociceptív érző ganglionsejtek jelentős populációját érinti. Érdekes megemlíteni, hogy ifj. Jancsó Miklós korai megfigyelésével összhangban, miszerint a madarak nem érzékenyek a kapszaicin hatásaival szemben, csirkében és galambban a kapszaicin nem fejt ki neurotoxikus hatást. Ez azonban nem jelenti azt, hogy ezekben az állatokban más kémiai irritánsok nem váltanának ki neurogén gyulladást. Galambokon végzett kísérleteinkben kimutattuk, hogy bőridegek antidrómos elektromos ingerlése vagy mustárolaj lokális applikációja fokozza a bőr vérátáramlását, amit az egyidejűleg (intraarteriálisan) adott galanin antagonistá még jelentősen fokozni képes. Eredményeink alapján arra következtítettünk,

hogy az érzőidegek szenzoros efferens vagy lokális regulatorikus működése gátló jellegű is lehet; az érzőidegekből tónusosan felszabaduló galanin gátolja a vazoaktív neuropeptidek felszabadulását és így a neurogén gyulladáshoz vezet. Ezt alátámasztja az a tény is, hogy galambban, ellentétben a legtöbb emlőssel, az érzőganglionokban a neuronok jelentős hányada tartalmaz galanint (vö. Jancsó és mtsai., 2009). Az érzőneuronok gátló efferens funkciójával kapcsolatos vizsgálatokat Sántha Péter „Neurogenic modulation of cutaneous vascular reactions by galanin” c. PhD értekezésében (2000) foglalta össze.

A kapszaicin neurotoxikus hatásának felfedezése új megvilágításba helyezte a kapszaicindeszzenzibilizáció jelenségét. Nyilvánvalóvá vált, hogy a szisztémás és lokális deszenzibilizáció egyes funkcionális következményei – legalábbis részben – az érintett érző ganglionsejtek és érzőidegek reverzibilis vagy irreverzibilis degenerációjával magyarázhatóak. Más funkciókárosodások, mint a neurogén gyulladás gátlása, ifj. Jancsó Miklós eredeti elgondolásával összhangban, elsősorban az érző ganglionsejtek által termelt vazoaktív neuropeptidek (P-anyag, kalcitonin gén-rokon peptid) depléciójával is magyarázhatóak.

A kapszaicin (TRPV1) receptor

A kapszaicinnal kapcsolatos (farmakológiai) kutatások egyik alapvetően fontos kérdését a kapszaicin receptorális hatásának tisztázása képezte. Ifj. Jancsó Miklós kiterjedt, részben a Széky Tibor által szintetizált és rendelkezésére bocsájtott vegyületekkel végzett szerkezethatás vizsgálatai is ezt célozták. A Szolcsányi János és Jancsó-Gábor Aranka által is feltételezett kapszaicinreceptor létezését jóval később Szallasi és Blumberg vizsgálatai igazolták. A receptor klónozása végülis Caterina és mtsainak (1997) sikerült. Egy későbbi, 2008-ban írt összefoglaló közleményben Gold és Caterina a következőkkel vezette be a kapszaicinreceptorról írt fejezetet: „One early clue that nociceptive neurons might express signaling proteins distinct from those of other neuronal subtypes was the observation that exposure of neonatal rats to kapszaicin, the main pungent ingredient in hot peppers, produces a lifelong depletion of small-diameter sensory neurons, with no such effects on larger diameter neurons. As adults, these animals exhibit diminished responsiveness not only to subsequent kapszaicin challenge, but also to other painful stimuli (Jancsó, G. et al., 1977).” A kapszaicinreceptor, eredetileg 1-es típusú vanilloid receptor (VR1), az újabb nomenklatúra szerint tranziens receptor potenciál vanilloid 1-es típusú receptor (TRPV1), egy nem specifikus kationcsatorna, amely a kapszaicin mellett a savas pH-ra (pH ≈ 6) és intenzív,

fájdalmas hőingerekre (≈ 43 °C) is érzékeny. A kapszaicinreceptor azonosítása és molekuláris szerkezetének feltárása óriási lendületet adott a TRPV1-receptor, és más, a TRP családba tartozó ioncsatorna biológiai szerepének tisztázásához, mind az idegrendszerben, mind pedig egyéb szervekben és szövetekben.

A perineurális kapszaicinkezelés: szelektív regionális analgézia

A szisztémásan alkalmazott kapszaicin hatásai természetesen az egész szervezetben érvényesülnek. A kapszaicin lehetséges terápiás alkalmazásának szempontjából azonban csak olyan kezelési módok jöhetnek számításba, amelyek lehetővé teszik egy adott innervációs területet ellátó fájdalomérző idegek szelektív kikapcsolását. Megfigyeltük, hogy a perifériás idegek lokális kapszaicinkezelése szelektív regionális analgéziát és a szenzoros efferens funkciók teljes gátlását eredményezi. A perineurális kapszaicinkezelés után az érintett ideg innervációs területében a kémiai fájdalomérzés és a neurogén gyulladás teljesen kiesik, a hő-fájdalomküszöb pedig jelentősen emelkedik. A kezelés a nem nociceptív érző, valamint a motoros és vegetatív idegrostok működését nem befolyásolja. A perineurális kapszaicinkezelés nemcsak patkányban, hanem egyéb kísérleti állatokban, beleértve a főemlősöket is, tartósan blokkolja a nociceptív afferens idegrostok működését. Ezért vetettük fel – a szakirodalomban először – a kapszaicin terápiás alkalmazásának lehetőségét 1980-ban publikált munkánkban (Jancsó G. és mtsai., 1980): „...these findings may open new possibilities for the treatment of certain pathological pain conditions.” A perineurális kapszaicinkezelés a fájdalomkutatás standard modelljévé vált, bár a kezelést követő funkcionális változások hátterében álló morfológiai és neurokémiai változások még mindig nem ismertek minden részletükben.

A jelenséget a kemoszenzitív afferensek perineurális kapszaicinkezeléssel kiváltott degenerációja és/vagy az érintett érzőneuronok kapszaicinérzékenységében bekövetkezett csökkenése magyarázhatja. Későbbi vizsgálataink szerint mindkét mechanizmus szerepet játszhat a funkcionális változások kialakulásában: egyrészt kimutattuk, hogy a perifériás idegekben a velőtlen C-rostok száma mintegy 30%-kal csökkent két hónappal a kezelést követően, másrészt, feltehetően a TRPV1-receptor expresszióját szabályozó idegnövekedési faktor retrográd transzportjának gátlása miatt markánsan csökken a TRPV1 immunreaktivitás a kezelt ideg szomatotópiásan megfelelő gerincvelői projekciós területében. Ez utóbbi lehetőséget alátámasztják azok a megfigyeléseink is, miszerint a perineurális kapszaicinkezelés szelektíven gátolja az axonális transzportfolyamatokat a nociceptív neuronokban.

A kapszaicin/TRPV1-receptorműködés gangliozid modulációja

Woolf és mtsai. (1992) vizsgálatai szerint a perifériás idegek átmetszését/lézióját a velőhüvelyes „vastag” hátsógyöki afferensek burjánzása („sprouting”) követi, amelynek következtében a cholera toxin B alegység-tormaperoxidáz komplex (CTB-HRP) intraneurális – a sérült idegbe – történő injektálását követően a tracer transzganglionárisan transzportálódva megjelöli a gerincvelői hátsó szarv felületes (Rexed-féle I-II.) és mélyebb (III-IV.) rétegeit. Tekintettel arra, hogy a CTB-t és a CTB-HRP-t specifikusnak tartották a velőhüvelyes idegrostokra, a jelenséget a „sprouting” mechanizmussal magyarázták: a sérült velőhüvelyes afferensek benőnek a II. laminába, amelybe intakt állatban velőhüvelyes afferensek nem vetülnek. Saját vizsgálatainkban bizonyítottuk, hogy a jelenséget nem lehet a velőhüvelyes afferensek burjánzásával magyarázni. Kimutattuk ugyanis, hogy a kemoszenzitív velőtlen, C-rost afferensek különböző kapszaicinkezeléssel történő degenerációját követően a „sprouting” jelenség nem demonstrálható. Feltételeztük, hogy a jelenség a nociceptív C-rost afferensek fenotípus-váltásával magyarázható: axotómiát követően a velőtlen, C-rost afferensek, az intakt velős afferensekhez hasonlóan képessé válnak a CTB, ill. a CTB-HRP felvételére és transzganglionáris transzportjára, és ezáltal megjelölik természetes centrális végződési területüket, a substantia gelatinosát. Elektronmikroszkópos vizsgálataink direkt bizonyítékot szolgáltatottak arra, hogy perifériás axotómiát követően a C-rost afferensek CTB-HRP-t transzportálnak a hátsó szarv II. laminájába (a substantia gelatinosába). Eredményeink arra utalnak, hogy az idegsérülések után kialakuló funkciózavarok okát a C-rost afferensek fenotípusának megváltozásában és nem a velős afferensek burjánzásában kell keresni (Sántha és Jancsó, 2003). A korábbi vizsgálatokban a CTB-t egyszerűen csak egy tracernek tekintették, amely alkalmas a (velős) afferensek transzportfolyamatainak követésére. Vizsgálataink során arra a meggyőződésre jutottunk, hogy a CTB feltehetően több, mint tracer. Ismert, hogy a CTB a GM1 gangliozid specifikus biokémiai markere. Tekintettel arra, hogy a gangliozidok fontos alkotórészei a membránoknak, ahol elsősorban az ún. lipid mikrodoménekben (raft) lokalizáltak és részt vesznek egyes neurotrofikus faktorok, mint pl. a TRPV1 expressziójának regulációjában kulcsszerepet játszó NGF hatásának mediálásában, feltételeztük, hogy a GM1-gangliozid szerepet játszhat a nociceptív, TRPV1-receptort kifejező érzőneuronok funkcionális sajátosságainak, pontosabban kapszaicinérzékenységének regulációjában. Ezért kísérleteket végeztünk a neuronális kapszaicinérzékenység lehetséges gangliozid-modulációjának bizonyítására. Érzőganglionsejt-kultúrákon végzett vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy

a gangliozid szintézis kulcsenzimének, a glükoszilceramid szintáz (UGCG) gátlása, amely eredményeink szerint a GM1 gangliozid jelentős deplécióját eredményezi, markánsan és szignifikánsan csökkenti a neuronok kapszaicinnel történő aktiválhatóságát.

Megállapítottuk, hogy az UGCG gátlását követően szignifikánsan csökken a TRPV1-receptort expresszáló neuronok számaránya, míg a CGRP-immunreaktív, ill. izolektin B4-et kötő neuronok számaránya nem változik. Kimutattuk, hogy az UGCG gátlását követően szignifikánsan csökkent a kapszaicinnel kiváltott CGRP release, ami szintén a TRPV1-receptor funkciójának károsodására utal. Az eddigi *in vitro* eredmények arra utalnak, hogy az UGCG új molekuláris célpontja lehet az antinociceptív hatással rendelkező vegyületek fejlesztésének (Sántha és mtsai., 2010). További vizsgálatok szükségesek azonban annak kiderítésére, hogy az UGCG gátlása hogyan befolyásolja a nociceptív funkciókat *in vivo*.

A kemoszenzitív afferens idegek jelentősége kardiális és vaszkuláris működésekben

A szegedi kapszaicinkutatásokat megalapozó vizsgálatok között kell említeni Pórszász János, Such György és munkatársainak a kapszaicin kardiorespiratorikus rendszerre kifejtett reflexes hatásaira vonatkozó úttörő vizsgálatait. Kimutatták, hogy a kapszaicin, intravénásan mikrogrammos dózisban, jellegzetes, Bezold-Jarisch-reflex-triászt (bradycardia, hypotensio és apnoe) vált ki. Klasszikus keringés-élettani vizsgálataikban feltárták a kapszaicin reflexes hatásaiban szerepet játszó reflexogén zónák lokalizációját az érrendszerben és a központi idegrendszerben.

Szegedi kutatók mutatták ki elsőként, hogy a kardioprotektív mechanizmusokban a kemoszenzitív afferens idegek fontos szerepet játszanak (vö. Ferdinandy és Jancsó, 2009). *In vitro* kísérletekben bizonyították, hogy az ischemiás preconditionálás védő hatásában a kemoszenzitív érzőidegekből felszabaduló CGRP döntő szerepet játszik. Ugyancsak elsőként mutattak rá arra, hogy a kemoszenzitív afferens idegek szerepet játszanak a szív patológiás elváltozásainak kialakulásában; kimutatták, hogy a szív kemoszenzitív afferens idegei kardioprotektív hatást közvetítenek: a szív szenzoros denervációja szignifikánsan súlyosbította az adriamycinnel előidézett kísérletes cardiomyopathia progresszióját.

Rózsa Zsuzsanna és munkatársainak a kemoszenzitív afferens idegek gasztrointesztinális keringésre kifejtett hatásaira vonatkozó vizsgálatai nemzetközi szinten is jelentősek. Elsőként mutatta ki, hogy az intraarterialisan, ill. int-

raluminalisan alkalmazott kapszaicin a kemoszenzitív idegek aktiválása és neuropeptidek felszabadulása útján fokozza a mezenterialis vérátáramlást.

A fejfájások, különösen a migrén patomechanizmusát érintő vizsgálatokban Dux Mária és mtsai. (2003) elektronmikroszkópos experimentális neuroanatómiai és lézer Doppler áramlásmérési technikával végzett vizsgálataikban elsőként mutatták ki, hogy a kemoszenzitív afferens idegek gazdagon innerválják a dura mater ereit és a strómát, és a TRPV1-receptorok kapszaicinnal történő aktiválása jelentős vazodilatációt vált ki patkány kemény agyhártyájában. Bizonyították, hogy ezt a szenzoros neurogén vazodilatációt a kemoszenzitív idegekből felszabaduló CGRP közvetíti. Ezt követő kísérleteikben megállapították, hogy a dura mater kemoszenzitív afferens idegeinek funkcionális állapotát számos patológiás állapot is befolyásolja. Vizsgálataik alapján egy új elképzelést, a trigeminális nocisensor complex koncepcióját vázolták a kemoszenzitív afferens idegek fejfájások patomechanizmusában betöltött szerepére vonatkozóan. Itt kell megemlíteni Tajti János és munkatársai humán vizsgálatait, akik immunhisztokémiai módszerekkel igazolták a TRPV1-receptor jelenlétét a Gasser-dúcban. Ugyancsak ide kapcsolódnak Bari Ferenc, Vass Zoltán és munkatársainak a kemoszenzitív trigemino-vaszkuláris afferens idegeknek az ornyálkahártya, a vertebro-basilaris artériák és a belső fül vaszkuláris reakcióinak modulálásában betöltött szerepére vonatkozó vizsgálatai.

Perspektívák

Nehéz lenne a kapszaicinnal kapcsolatos tematikailag szerteágazó kutatások perspektíváit részleteiben megítélni. Az alapkutatási eredmények translációja, a gyakorlati medicinába történő átültetése, a jelentős elméleti ismeretek és állatkísérletes eredmények birtokában is nagy kihívást jelentenek a kutatók számára. Nyilvánvaló, hogy az egyik legizgalmasabb kérdés a fájdalomkutatással kapcsolatos kísérleti eredmények gyakorlati hasznosításának lehetőségeit érinti. Ebben a vonatkozásban az eddigi eredmények ugyan biztatóak, de számos problémával terheltek. Így például nagy reményeket fűztek a TRPV1 antagonisták lehetséges terápiás alkalmazásához, mígnem kiderült, hogy legalábbis az eddig kifejlesztett vegyületek olyan nemkívánatos mellékhatással (hyperthermia) rendelkeznek, amely szisztémás alkalmazásukat nem teszi lehetővé. A másik lehetőség a TRPV1 agonisták, mint pl. magának a kapszaicinnak a lokális, pl. perineurális alkalmazása (Jancsó és mtsai., 1980). Ez a kezelés bizonyos jól lokalizált perifériás fájdalmak esetében eredményes lehet, de hosszú távú következményei még mindig nem tisztázottak eléggé. Jelenleg, részben a kapszaicinnal

kapcsolatos kutatások eredményeként, ígéretes lehetőségnek tekintik a fájdalom csillapítását ott, ahol az általában keletkezik, a perifériás nociceptorok szintjén. A kérdés, amire egyelőre nehéz válaszolni, a következőkben fogalmazható meg: „A crucial issue of producing pain relief at the level of the nociceptor remains whether it can be achieved solely through inactivation of the TRPV1 receptor or TRPV1 agonist-induced defunctionalization of the whole primary afferent neuron is required” (Jancsó és mtsai., 2008).

Zárszó

A szegedi egyetemen folytatott kapszaicinkutatások teljeskörű és részletes bemutatása a jelen írás keretein belül természetesen nem volt lehetséges. Igyekeztem azokat a kutatásokat ismertetni, amelyeket nemzetközi szinten is ismernek és elismernek, és amelyek eredményeire a további kutatások is támaszkodhatnak. A mai kissé szenvtelen, talán túlzottan is a szcientometriai adatokra figyelő világban meg kell említeni, hogy az említett munkákra eddig több ezer alkalommal hivatkoztak.

Irodalom:

- CATERINA M.J., SCHUMACHER M.A., TOMINAGA M., ROSEN T.A., LEVINE J.D., JULIUS D.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816–24. 1997.
- DUX M., SÁNTHA P., JANCSÓ G.: Capsaicin-sensitive neurogenic sensory vasodilatation in the dura mater of the rat. *J. Physiol.* 552: 859–867. 2003.
- FERDINANDY P., JANCSÓ G.: Capsaicin-Sensitive Sensory Nerves in Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury and Ischemic Stress Adaptation: Role of Nitric Oxide and Calcitonin Gene-Related Peptide. In: *Neurogenic Inflammation in Health and Disease* (G. Jancsó, ed.) 267–288. 2009.
- HÖGYES E.: Adatok a *Capsicum annuum* (paprika) alkatrészeinek élettani hatásához. *Értesítő a Kolozsvári Természettudományi Társulat Orvosi Szaküléséről* 2(7): 1877. december 7. [Orv. Hetil. 18: 181–188, 1878]
- JANCSÓ G., HÖKFELT T., LUNDBERG J.M., KIRALY E., HALÁSZ N., NILSSON G., TERENIUS L., REHFELD J., STEINBUSCH H., VERHOFS-TAD A., ELDE R., SAID S., BROWN M.: Immunohistochemical studies on the effect of capsaicin on spinal and medullary peptide and monoamine neurons using antisera to substance P, gastrin/CCK, somatostatin,

- VIP, enkephalin, neurotensin and 5-hydroxytryptamine. *J. Neurocytol.* 10: 963–80. 1981.
- JANCSÓ G., KATONA M., HORVÁTH V., SÁNTHA P., NAGY J.: Sensory nerves as modulators of cutaneous inflammatory reactions health and disease. In: *NeuroImmune Biology*, Vol. 8: *Neurogenic Inflammation in Health and Disease*, (Jancso G. ed.), Elsevier, Amsterdam, 3–36. 2009.
 - JANCSÓ G., KIRÁLY E.: Distribution of chemosensitive primary sensory afferents in the central nervous system of the rat. *J. Comp. Neurol.* 190: 781–92. 1980.
 - JANCSÓ G., KIRÁLY E.: Sensory neurotoxins: chemically induced selective destruction of primary sensory neurons. *Brain Res.* 210: 83–9. 1981.
 - JANCSÓ G., KIRÁLY E., JANCSÓ-GÁBOR A.: Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature* 270: 741–743. 1981.
 - JANCSÓ G., KNYIHÁR E.: Functional linkage between nociception and fluoride-resistant acid phosphatase activity in the Rolando substance. *Neurobiology* 5: 42–3. 1975
 - JANCSÓ G., KIRÁLY E., JANCSÓ-GÁBOR A.: Direct evidence for an axonal site of action of capsaicin. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 313: 91–4. 1980.
 - JANCSÓ G., DUX M., OSZLÁCS O., SÁNTHA P.: Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief. *Br. J. Pharmacol.* 155: 1139–1141. 2008.
 - JANCSÓ-GÁBOR A., SZOLCSÁNYI J., JANCSÓ N.: Stimulation and desensitization of the hypothalamic heat-sensitive structures by capsaicin in rats. *J. Physiol.* 208: 449–459. 1970.
 - JANCSÓ N.: *Speicherung, Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in Niere*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955.
 - JANCSÓ N.: Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull. Millard Fillmore Hosp.* 7: 53–77. 1960.
 - JANCSÓ N.: Desenzitisation with capsaicin as a tool for studying the function of pain receptors. Proc. 3rd Int. Pharmac. Mtg, 1966. *Pharmacology of Pain* 9: 33–55. Pergamon, Oxford, 1968.
 - JESSELL T.M., IVERSEN L.L., CUELLO A.C.: Capsaicin-induced depletion of substance P from primary sensory neurones. *Brain Res.* 152: 183–188. 1978.
 - JOÓ F., SZOLCSÁNYI J., JANCSÓ-GÁBOR A.: Mitochondrial alterations in the spinal ganglion cells of the rat accompanying the long-lasting sensory disturbance induced by capsaicin. *Life Sci.* 8: 621–6. 1969.

- OBÁL F. JR, JANCSÓ G., JANCSÓ-GÁBOR A., OBÁL F.: Vasodilatation on preoptic heating in capsaicin-treated rats. *Experientia* 39: 221–223. 1983.
- PÓRSZÁSZ J., JANCSÓ N.: Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicine. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 16: 299–306. 1959.
- SÁNTHA P., JANCSÓ G.: Transganglionic transport of cholera toxin by capsaicin-sensitive C-fibre afferents to the substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn after peripheral nerve section. *Neuroscience* 116: 621–627. 2003.
- SÁNTHA P., OSZLÁCS O., DUX M., DOBOS I., JANCSÓ G.: Inhibition of glucosylceramide synthase reversibly decreases the capsaicin-induced activation and TRPV1 expression of cultured dorsal root ganglion neurons. *Pain* 150: 103–112. 2010.
- WOOLF C.J., SHORTLAND P., COGGESHALL R.: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355: 75–78. 1992.