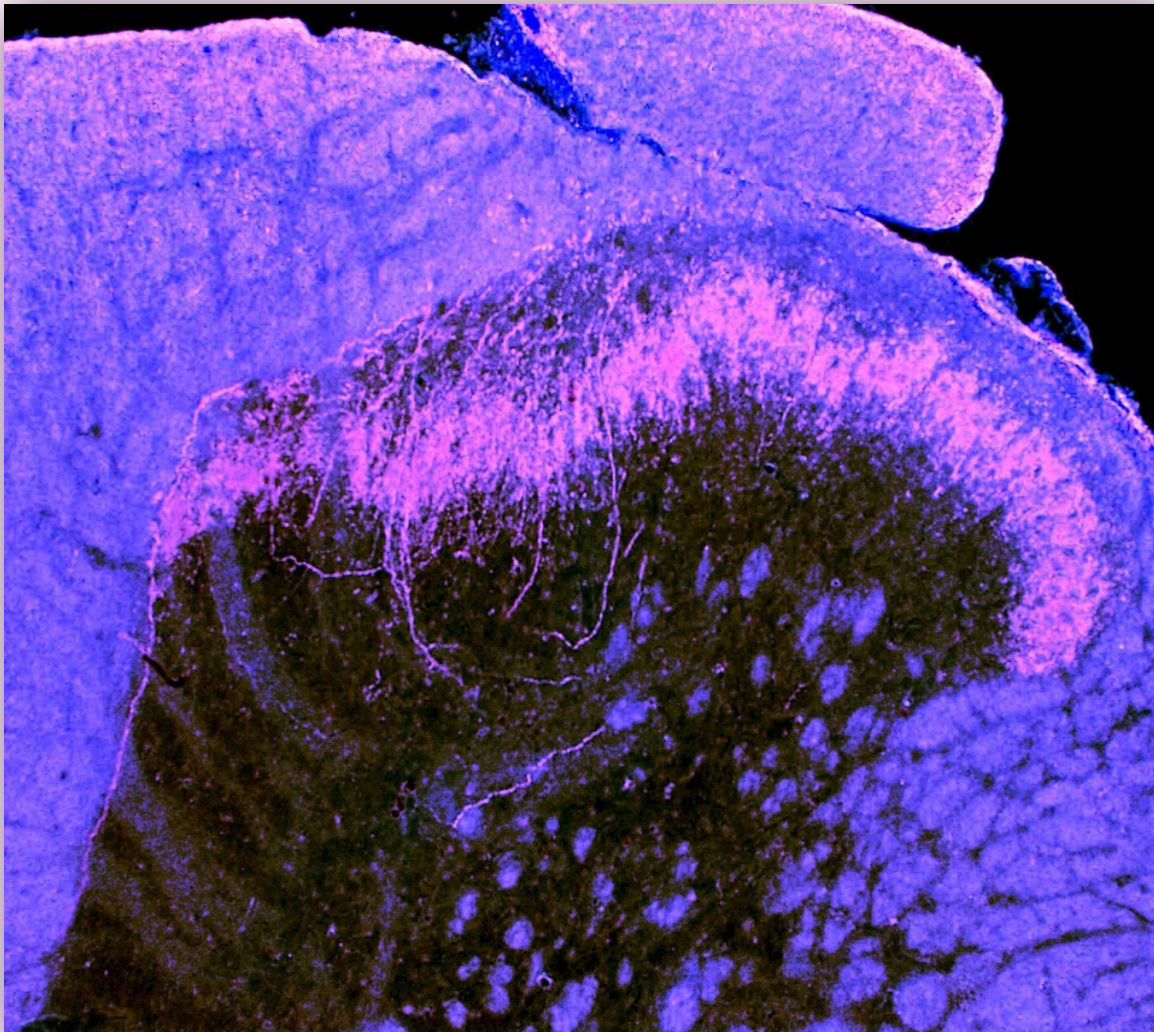


# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLV. évfolyam 4. szám

2021. december



# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

## Szerkesztőbizottság:

Alexa Anita, Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós,  
Kiricsi Mónika (titkár), Nyitray László, Sarkadi Balázs,  
Székács András, Szondy Zsuzsa

## Főszerkesztő:

Szűcs Mária  
szucs.maria@brc.hu

## Rovatvezetők:

Sarkadi Balázs (Áttekintő közlemények) és  
Nyitray László (PhD disszertációk bemutatása)

## Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter  
info@remekdesign.hu

**XLV. ÉVFOLYAM 4. SZÁM**

**2021. december**

## TARTALOMJEGYZÉK

*Címlapkép: Capsaicin-szenzitív nociceptív primer afferensek végződése patkány gerincvelő felszínes (Rexed I-II) lamináiban. Axon terminális degeneráció kimutatása 8 órával capsaicin szisztémás injekcióját követően. Eager-féle ezüstimpregnáció. (Jancsó Gábor preparátuma, ld. 48. oldal).*

### **AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK**

Kitüntetések, díjak ..... 4.

Székács András: Kémiai és genetikai biztonság: műszeres és immunanalitikai módszerek fejlesztése és alkalmazása ..... 5.

### **HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK**

Domrádi Viktor: 100 éves a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézete .... 33.

### **REVIEW**

Jancsó Gábor és Sántha Péter: A hő-, fájdalom- és tapintásérzés receptorai: a 2021. évi orvosi-élettani Nobel-díj és szegedi vonatkozásai ..... 44.

### **TUDOMÁNYOS CIKK**

Hetényi Anasztázia, Imre Norbert, Szabó Enikő, Bodnár Brigitta, Szkalicity Abel, Gróf Ilona, Bocsik Alexandra, Deli A. Mária, Horváth Péter, Czibula Ágnes, Monostori Éva, Martinek A. Tamás: Fehérje méretű molekulák humán sejtekbe juttatása lipid-raft mediált endocitózissal ..... 67.

### **ÁTTEKINTŐ KÖZLEMÉNYEK AZ MBKE TAGJAINAK TOLLÁBÓL**

Felhívás ..... 84.

Lista ..... 85.

Közlemények ..... 88.

### **PHD DISSZERTÁCIÓK BEMUTATÁSA**

Beharangozó ..... 103.

Kovács Réka Ágnes: A neuronális pentraxinok, mint komplement-kötő

partnerek jellemzése a központi idegrendszerben .....	105.
Kurilla Anita: A génexpressziót szabályozó mechanizmusok vizsgálata: egy szövetspecifikus alma-promóter elemzése és a transzlációt termináló faktor autoregulációjának vizsgálata <i>Neurospora crassa</i> gombában .....	109.
Pongorné Kirsch Klára: A mitogén-aktivált protein- (MAP) kinázok nem-kanonikus kölcsönhatásai: esettanulmány az ATF2 transzkripciósfaktorról .....	115.
Saskói Éva: Tumorszuppresszor homológok fejlődésgenetikai elemzése <i>Caenorhabditis elegans</i> modellorganizmusban .....	121.
<b>KONFERENCIA FELHIVÁS</b>	
IUBMB, FEBS and PABMB, Lisszabon, Portugália, 2022. ....	128.
<b>KONFERENCIA BESZÁMOLÓK</b>	
Molekuláris Élettudományi Konferencia, 2021, Eger .....	130.
50. Membrán-Transzport Konferencia, 2021, Sümeg .....	132.
Peptidkémiai Munkabizottság 2021. évi tudományos ülése, Balatonszemes .....	135.
<b>AKTUALITÁSOK</b>	
Ormos Pál 70 éves .....	138.
<b>FELHIVÁSOK</b>	
A 2021. évi kiemelkedő cikkek listájának beküldése .....	142.
Alapítvány a Tudományos Szemészetért pályázata .....	143.
<b>NEKROLÓG</b>	
Cseh Sándor (1967–2021) .....	144.

*Meghitt karácsonyt és egészségben, sikerekben gazdag, boldog új évet kívánunk!*



Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület  
 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.  
<http://www.mbkegy.hu>  
 Felelős kiadó Dr. Buday László  
 Az engedély száma III/SZI/397/1977  
 HU ISSN 2060 8152 (Online) | HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

## A HŐ-, FÁJDALOM- ÉS TAPINTÁSÉRZÉS RECEPTORAI: A 2021. ÉVI ORVOSI-ÉLETTANI NOBEL-DÍJ ÉS SZEGEDI VONATKOZÁSAI

**Jancsó Gábor és Sántha Péter**  
**Szegedi Tudományegyetem, SZAOK, Élettani Intézet**  
[gaborjancso@yahoo.co.uk](mailto:gaborjancso@yahoo.co.uk), [santha.peter@med.u-szeged.hu](mailto:santha.peter@med.u-szeged.hu)

*Ha sok cseresznyepaprikát madzagra fűzünk, abból lesz a paprikakoszorú. Ha viszont nem fűzzük fel őket, nem lesz belőlük koszorú. Pedig a paprika ugyanannyi, éppoly piros, éppoly erős. De mégse koszorú. Csak a madzag tenné? Nem a madzag teszi. Az a madzag, mint tudjuk, mellékes, harmadrangú valami. Hát akkor mi? Aki ezen elgondolkozik, s ügyel rá, hogy gondolatai ne kalandozzanak összevissza, hanem helyes irányban haladjanak, nagy igazságoknak jöhet a nyomára.  
/Örkény István: Az élet értelme/*

Az idei orvosi-élettani Nobel-díjat David Julius és Ardem Patapoutian, Egyesült Államokban dolgozó kutatóknak ítelték a hőmérséklet és a tapintás receptorainak felfedezéséért ("for their discoveries of receptors for temperature and touch."). A receptor megnevezés félreértésekre adhat alkalmat, hiszen ezt először az érző receptorok változatos megjelenésű struktúráira alkalmazták a morfológiában, majd a farmakológiában és a biokémiában a specifikusan kötődő agonisták, antagonisták és ligandok molekuláris kötőhelyének megjelölésére szolgált. Jelen esetben a receptor kifejezés a kémiai-, hő- és mechanikai ingerek által aktivált transzmembrán fehérjéket, specifikus ioncsatornákat jelöli.

Nem túlzás azt állítani, hogy a hő-, fájdalom- és tapintás érzékelés molekuláris alapjainak felfedezése több évszázados kutatómunka betetőzése. „Die Geschichte einer Wissenschaft, ist die Wissenschaft selbst” (Goethe). Tekintsük hát át az érző receptorok/idegvégződés működésére vonatkozó lényegesebb elképzeléseket. Tudományos igénnyel elsőként Descartes ismertette az érzékelés és a reflexműködés lehetséges élettani folyamataira vonatkozó elképzeléseit. Posztumusz művéből [1] ismert híres illusztrációja a tűz melege keltette inger által az idegeken keresztül a központi idegrendszerbe vezetett ingerület útját ábrázolja; az ingerületet az idegekben áramló „éltető szellem” (*spiritus animalis*) továbbítja a központi idegrendszer felé meghatározott idegi pályán. Bár ennek az elképzelésnek nem volt semmilyen kísérleti háttere, annyiban mindenképpen úttörő jelentőségű, hogy először vetette fel a szenzoros ingerek/ingerületek specifikus pályákon történő továbbítását. Hasonló jelentőségű ez a felvetés Franz Joseph Gall frenológiai elképzeléséhez – a koponya kidudorodásai és bemélyedései alapján kívánta meghatározni az emberek mentális/

intellektuális tulajdonságait –, amelynek semmilyen valós alapja nem volt, de elsőként vetette fel az ún. lokalizációs elvet, vagyis azt, hogy az eltérő agyi funkciók különböző agy(kérgi) területekhez kötöttek. Mindkét elképzelés megszabta a későbbi analitikus és kísérleti tudományos kutatómunka alapjait.

Igazi előrelépést az érző működések tudományos igényű vizsgálatában a 19. századi természettudósok vizsgálódásai jelentettek. Morfológiai, elsősorban ezüstimpregnációs, majd methylenkék-vitálfestéses módszerekkel számos jellegzetes struktúrájú érző idegvégződést, receptort írtak le, elsősorban a bőrben, mint pl. Merkel, Vater, Pacini, Meissner, Krause idegvégződéseket, valamint a szabad idegvégződéseket [2]. Johannes Müller megállapításai, amit a specifikus idegi energiák tanaként [Gesetz der spezifischen Sinnesenergien, 1826] [3] foglalt össze, a mai napig hatnak a szenzoros működéseket érintő elképzelésekre. Müller szerint az inger az adott érző receptorra jellemző érzetet vált ki; az ingerület specifikus, az adott modalításra jellemző érző pályákon keresztül jut el a központi idegrendszerbe. Ezzel megalapozta a *specificitás teóriát*, amelyet Helmholtz azzal egészített ki, hogy a keletkező érzeteket az érintett idegek/pályák specifikus központi idegrendszeri kapcsolatai határozzák meg.

További előrelépést a 19. sz. végén és a 20. sz. első évtizedeiben tett elektrofiziológiai megfigyelések hoztak. Elsősorban Adrian klasszikus, az egyrost (single unit) aktivitásra vonatkozó vizsgálataiban állapította meg, hogy az érző receptorok nagymértékben specifikusak, ingerületet csak a rájuk jellemző adekvát ingerek váltanak ki bennük [4]. Ezt követően, több évtizedes kísérleti munka eredményeként részletesen jellemezték a bőrt, nyálkahártyát, harántcsíkt izmot és zsigeri szerveket innerváló érző receptorokat; az elsődleges érző neuronok specificitása ma már minden vitán felül áll és a szenzoros fiziológia alapját képezi.

Különösen heves viták övezték a fájdalomérzés közvetítésében szerepet játszó neurális mechanizmusok természetére vonatkozó elképzeléseket, állatkísérletes vizsgálatokat és humán megfigyeléseket. Egyaránt sikerült érveket felsorakoztatni az intenzitás, ingerületmintázat (pattern) és a specificitás teória mellett. Ezt elsősorban a fájdalomérzés rendkívül bonyolult fiziológiai mechanizmusai, a kísérő autonóm (vegetatív) és magatartási reakciók, valamint – humán szempontból rendkívül jelentős – emocionális és pszichológiai kísérő jelenségek komplexitása magyarázza. Jelen írásunkban csak azokat a fájdalomérzés perifériás – az érző receptorok és elsődleges érző neuronok

működését érintő – mechanizmusokat tárgyaljuk, amelyek megértését a korai (nem kis részben Szegedhez köthető), és a későbbi, Nobel-díjjal elismert kutatások is jelentős mértékben előmozdították. Alapvető megállapítás, hogy a szomatoszenzoros idegrendszer fájdalomérző receptorai, a nociceptorok (Sherrington elnevezése) [5] nagymértékben specifikusak, csak nagy intenzitású, szövetkárosodást vagy a szövetkárosodás veszélyét magukban hordozó mechanikus, hő és kémiai ingerekre válaszolnak. A morfológiai, elektrofiziológiai és neurokémiai vizsgálatok a fájdalomkeltő ingerekre válaszoló nociceptív elsődleges érző neuronok anatómiájára, elektro- és membránfiziológiai, valamint neurokémiai sajátosságaira vonatkozóan óriási és jelentős ismeretanyagot szolgáltatottak. Ifj. Jancsó Miklós és Jancsó-Gábor Aranka szegedi farmakológusok megfigyelései mutattak rá először arra, hogy bizonyos fájdalomérző receptorok működése farmakológiai úton drámai módon befolyásolható. Gyulladásokeltető vegyületek vizsgálata kapcsán figyeltek fel arra, hogy a capsaicin, a paprika csípős anyaga, bár igen erős fájdalomkeltő, ismételt helyi vagy szisztémás adagolást követően jellegzetes érzéstelenséget, ún. capsaicin deszenzibilizációt hoz létre. A capsaicinnel kezelt állatok (patkány, tengerimalac, kutya) tartósan érzéketlenné váltak kémiai anyagokkal kiváltott fájdalommal és meleggel szemben, míg mechanikai ingerekkel fájdalomreakciók továbbra is kiválthatók maradtak. Ezen „szenzoros neuronblokkoló” hatás abban is megnyilvánult, hogy ezekben az állatokban az ún. neurogén gyulladás – kémiai irritánsokkal kiváltható, az érző beidegzés integritásához kötött szöveti reakció – sem volt kiváltható. Megállapították, hogy a fájdalomérző idegvégződések afferens funkciójuk mellett, vagyis amellett, hogy nociceptív ingerületet szállítanak a központi idegrendszer felé, ingerületi állapotukban végződéseikből egy közelebbiről nem identifikált „neurohumor” felszabadítása révén befolyásolják az innervált szövet vaszkuláris reakcióit. Ezek a vizsgálatok alapozták meg a fájdalomérző idegvégződések kettős funkciójára vonatkozó – ma már tankönyvi szinten is megjelenő – elképzeléseket [6–11], és elsőként mutattak rá arra, hogy a fájdalomérző receptorok működése farmakológiai úton szelektíven gátolható, megalapozva ezzel a „szenzoros farmakológia” addig nem létező szakterületét [6, 12]. A capsaicin hatását perifériás – az érző neuronok szintjén megvalósuló – hatásnak tulajdonították, amit alátámasztottak Pórszász János és ifj. Jancsó Miklós elektrofiziológiai vizsgálatai is, miszerint a capsaicin a velőtlen, C-rostokra fejti ki hatását [13]. Megerősítették ezt az elképzelést Joó Ferenc elektronmikroszkópos vizsgálatai is, miszerint a capsaicin az érző ganglionok B típusú neuronjaiban mitochondriális károsodásokat okoz [14]. A capsaicin deszenzibilizáció jelenségét Ifj. Jancsó Miklós önkísérletben az emberi

bőrön végzett vizsgálataiban is igazolta, ami egyben azt is bizonyította, hogy a capsaicin farmakológiai hatásai emberben is hasonlóak a főleg kistrágcshalókban megfigyelt hatásokhoz [10,15,16]. A capsaicinnel kiváltott kémiai és hő analgészia alapvetően különbözik a helyi érzéstelenítőkkel előidézhető érzéstelenségtől, ami nem korlátozódik csak a fájdalomérző idegekre; ezek általánosan gátolják az idegrostok ingerületvezetését, a nem-fájdalmas érzőmodalitásokat, valamint a motoros és vegetatív idegek funkcióit is. A helyi érzéstelenítők és a capsaicin farmakológiai hatásainak összehasonlítása során továbbá arra is rájöttek, hogy a capsaicinnel kiváltott neurogén gyulladási válasz akkor sem esik ki, ha a helyi érzéstelenítés teljesen megszüntette a capsaicinnel kiváltott fájdalom érzékelését. Többek között ezekből a megfigyeléséből vonták le ifj. Jancsó Miklós már 1955-ös nagy monográfiájában azt a következtetést, hogy a kémiai (és később általa bizonyított módon a hő) és mechanikai érzékelés az érző idegvégződésben teljesen eltérő „receptormechanizmusokkal” valósulnak meg [10]. Érdekes itt eredetiben idézni ifj. Jancsó Miklós interpretációját és következtetéseit a capsaicin deszenzibilizáció jelenségével kapcsolatban, amit a „Speicherung” c. Monográfiájában (1955) írt. „A kísérleti eredmények egészen egyértelműen arra utalnak, hogy az érző idegvégződéseket a kémiai és mechanikai ingerek két különböző receptormechanizmus útján hozzák ingerületbe. Csak ennek feltételezésével válik érthetővé, hogy a tapintási ingerek teljes mértékben hatásosak maradnak, miközben a kémiai ingerlékenység gyakorlatilag teljesen eltűnik. A szaruhártyán megfigyelt jelenségeket legjobban úgy lehet magyarázni, hogy a mechanikus ingerek az érző idegvégződéseket direkt, fizikai úton hozzák ingerületbe\*, azaz nem kémiai anyag (mediátor) közvetítésével. [\*Mindazonáltal elképzelhető, hogy a mechanoszenzitív idegvégződésben piezoelektromos struktúrák vannak jelen.] A kémiai ingerek más mechanizmus útján hatnak, ami capsaicinnel izolált módon kikapcsolható.” Ezek a megállapítások nagyon szépen „rezonálnak” a 2021. évi Nobel-díj indoklásával.

Napjainkban különös jelentőségre tett szert azon megfigyelése is, miszerint a capsaicin deszenzibilizált állatok magasabb környezeti hőmérsékleten nem képesek regulálni testhőmérsékletüket a hypothalamikus melegérző thermoreceptorok működésének kikapcsolása következtében (ld. lentebb) [10]. A capsaicin hőregulációra kifejtett hatásaira vonatkozóan Szegeden ifj. Obál Ferenc, Benedek György és munkatársaik tettek lényeges megfigyeléseket [17–20].

Későbbi vizsgálatokban Szolcsányi János, aki 1962-64 között Ifj. Jancsó Miklós munkatársa volt, egy-rost elektrofiziológiai vizsgálatokkal bizonyította, hogy a capsaicin szelektíven a polymodális nociceptorokat izgatja [21]. Szolcsányi és Jancsó-Gábor Aranka, az Ifj. Jancsó Miklós által megkezdett szerkezet-hatás vizsgálatokból kiindulva kísérletet tettek a capsaicin hatásért felelős feltételezett molekuláris struktúra meghatározására [22]. További kísérletekben Szolcsányi János Barthó Loránddal együtt bizonyította, hogy a capsaicin-érzékeny idegek szerepet játszanak zsigeri szöveti reakciók mechanizmusában [23, 24]. Később Szolcsányi János és munkatársai, Helyes Zsuzsanna, Pintér Erika és Pethő Gábor fontos megfigyeléseket tettek a capsaicin-szenzitív érző idegek és a TRPV1 receptor szenzoros működésekben és egyes szervek gyulladáisos folyamataiban betöltött szerepére vonatkozóan is [25–28].

A capsaicin sajátos farmakológiai hatásainak kísérletes alkalmazását jelentős mértékben hátráltatta, hogy egészen az 1970-es évek végéig nem sikerült azonosítani és jellemezni a capsaicin-hatás lehetséges morfológiai szubsztátumait, azaz azt a speciális érző neuron populációt, amelyre a capsaicin jellegzetes élettani és farmakológiai hatásait kifejti. Ennek lehetőségét az a felfedezésünk teremtette meg, miszerint újszülött állatokban (patkány, egér, kutya) a capsaicin az érző neuronok egy morfológiailag jól definiálható populációjának szelektív degenerációját hozza létre [29]. Megállapítottuk azt is, hogy újszülött állatokban az érintett érző neuronokban jelentős  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  akkumuláció figyelhető meg [30, 31]; ezt a jelenséget David Julius és munkatársai döntő módon használták ki a capsaicin receptort kifejező klónok identifikálásában. Az érintett capsaicin-szenzitív, helyesebben kemosenzitív – hiszen ezek az érző receptorok más fájdalom- és gyulladáskeltő kémiai anyagokra is érzékenyek – primer szenzoros neuronok a kis, B-típusú, velőtlen, C-rostokkal rendelkező érző ganglionsejteknek felelnek meg. A capsaicin szelektív neurotoxikus hatását kihasználva először sikerült a fájdalomérzés közvetítésében alapvető szerepet játszó érző ganglionsejtek és a nociceptív primer afferensek központi idegrendszeri megoszlásának direkt morfológiai kimutatása ([32], ld. címlapfotó). Az újszülöttkorban capsaicinnel kezelt állatok egész életük során érzéketlenek a kémiai irritánsokkal, így a capsaicinnel kiváltott fájdalmas ingerekkel szemben és bőrükben a neurogén gyulladáisos válasz egyáltalán nem váltható ki. Az állatokban egyéb károsodások nem mutathatók ki, és nem-fájdalmas és fájdalmas (fájdalomreakciót kiváltó) mechanikai ingerekre a naiv állatokhoz hasonlóan reagálnak. Vizsgálatainkban bizonyítottuk, hogy a capsaicin és rokon vegyületei szelektív *szenzoros*



*neurotoxinok* [33], amelyek a C-rosttal rendelkező elsődleges érző neuronokat, amelyek az összes érző ganglionsejt mintegy 50%-át teszik ki, szelektíven és irreverzibilisen elpusztítják. Ezért, az ilyen állatok kitűnő modellnek bizonyultak a fájdalomérzés mechanizmusainak, valamint olyan gyulladásos, immun-, szekréciós-, zsigeri és egyéb szöveti folyamatok vizsgálatában, amelyekben feltételezték a kemoszenzitív, ill. nociceptív érző idegek szerepét. További kísérleteink során olyan kísérleti paradigmát vezettünk be (perineurális capsaicin kezelés), amely lehetővé teszi, hogy egy kiválasztott perifériás ideg ellátási területében szelektíven és tartósan felfüggeszünk a nociceptív/kemoszenzitív szomatikus és viscerális afferens C-rostok működését, lehetővé téve az adott terület nociceptív, vaszkuláris, reflex és gyulladásos mechanizmusainak vizsgálatát [34–40]. Ezeket a módszereket a világ szenzoros működésekkel és fájdalomkutatással foglalkozó vezető – köztük hazai – laboratóriumaiban is kiterjedten alkalmazták, ill. alkalmazzák.

Az újszülöttkori capsaicin kezelés paradigmát felhasználva sikerült a nociceptív primer szenzoros neuronok lehetséges ingerületátvivő anyagainak azonosítása. Fred Lembeck és munkatársai a P-anyagot (substance P) mint az antidróm vazodilatáció mediátor anyagát azonosították [41]. Későbbi vizsgálatokban kimutatták, hogy a szenzoros neurogén vazodilatáció valódi mediátora a CGRP [42–44]. Tomas Hökfelttel és munkatársaival kollaborációban végzett immunhisztokémiai vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a capsaicin-érzékeny érző neuronok valamint a spinális és medulláris afferensek a P-anyag mellett egyéb neuropeptideket, mint somatosztatint és egy CCK-szerű peptidet is tartalmaznak [45]. Később kimutatták, hogy a capsaicin-szenzitív neuronok jelentős populációja CGRP-t is tartalmaz [46]. Ennek – a gyakorlati medicina szempontjából is fontos – jelentőségére a migrén pathomechanizmusának vizsgálatára irányuló – Dux Mária által Szegeden is végzett – vizsgálatok mutattak rá [47–51]. Ezek az eredmények arra a ma már közismert tényre utaltak, hogy a nociceptív érző neuronok transzmitter anyagukat tekintve igen heterogén populációt képeznek.

A capsaicin szelektív neurotoxikus hatásának felismerése szerepet játszott a capsaicin receptor azonosítására irányuló vizsgálatokban, amint ezt Michael Caterina, a capsaicin receptor felfedezését ismertető 1997-es *Nature* cikk [52] első szerzője is kifejtette: „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 capsaicin, 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 capsaicin challenge, but also to other painful stimuli (Jancsó, G. et al., 1977)". Feltételezték, hogy a capsaicin szelektív hatásának oka abban keresendő, hogy ezek a neuronok nagy mértékben kifejezik a feltételezett capsaicin receptort, amelynek létezését, ganglionáris és gerincvelői lokalizációját a Szallasi és Blumberg [53] által felfedezett capsaicin analóggal, a resiniferatoxinnal végzett ligandkötési kísérletek is igazolták [54].

David Julius a capsaicin receptor azonosítására irányuló vizsgálataik megkezdéséről nemrégiben a következőképpen nyilatkozott [55]: „Amikor neurotranszmitterekkel dolgoztam, mindig egy kicsit frusztrálva éreztem magam, mert nagy volt a távolság a molekuláris biológiai kísérleti eredmények és a viselkedési (agyi funkcionális) jelenségek között. Úgy tűnt, hogy a szenzoros rendszerek vizsgálata esetében kicsit könnyebb lehet a helyzet. Ingereljük a rendszert, és közvetlenül megfigyelhetjük, hogy mi történik. Akkoriban a szenzoros rendszerek közül a fájdalomérzékelés tűnt a legkevésbé feltárt területnek. A fájdalomkutatókat, akik között akkor még nem sok molekuláris biológus akadt, olyan dolgok érdekelték, mint például a capsaicin. Addigra már elég sokat tanultam ezekről a dolgokról, hogy lássam, a capsaicinre úgy tekintenek, mint a Szent Grálra. Azt sejtettem, hogy az idegsejtek capsaicin érzékenységét a szenzoros neuronokban a már általunk korábban kimutatott ioncsatornákhöz, a P2X purinerg receptorokhoz vagy a 5-HT<sub>3</sub> szerotonin receptor altípushoz hasonlóan valamilyen még ismeretlen ioncsatorna közvetítheti. Emlékeztetnék arra, hogy abban az időben a genomika még kezdetleges volt, és egyáltalán nem volt egyszerű egy új gént/fehérjét beazonosítani. A fájdalom kutatók kemény munkával egymás után azonosítottak újabb és újabb P2X és 5-HT receptor altípusokat az érző neuronokból. És minden egyes alkalommal, amikor egy új típust felfedeztek, rögtön arra voltak kíváncsiak, hogy vajon mutat-e az új molekula capsaicin érzékenységet? Mi is próbálgattuk ezt egy darabig, de azután arra gondoltam, hogy tenni kell egy lépést hátra, és nem csak azokat a receptorokat kell vizsgálni, amelyeket már ismerünk és a kezünkben vannak, hanem valami gyökeresen újat. Ugyanakkor volt némi bizonytalanság és kockázat is a dologban. Egészen addig, amíg nem klónoztuk a capsaicin receptort, számos olyan közlemény jelent meg, amelyek megkérdőjelezték a capsaicin specifikus receptorális hatását. Ilyen előzmények után jól emlékszem arra a pillanatra, amikor a végső döntésem megszületett.

Egyszer egy supermarket fűszerekkel tömött polcai előtt ácsorogtam (gondolataimba merülve). Majd előkerült Holly, a feleségem (Holly Ingraham, az UCSF professzora), és látva a töprengésemet, azt mondta: „Ez egy nagyon érdekes probléma! Hagyd abba a tökölést, és próbáld meg, vágj bele!” Akkor határoztam el, hogy megpróbálom beazonosítani a capsaicin receptort. Akkoriban Mike (Michael Caterina) éppen a GABA receptorokkal foglalkozott, azonban tudomásomra jutott, hogy Benny Bentlerék megtalálták és azonosították a GABAB receptort. Mondtam neki: „Tudod mit? Próbáljuk meg ezt a capsaicin dolgot! Vagy azt kockáztatod, hogy még dolgozol egy darabig a GABA receptoron, amit majd mások hamarabb leközölnek, vagy most belevágunk egy teljesen új dologba!” Végül az utóbbi mellett döntöttem.” [55].

David Julius, Michael Caterina és munkatársaik a capsaicin receptor azonosítására, a lehetséges cDNS klónok izolálására funkcionális szkrínelési stratégiát alkalmaztak [52, 56]. Az emlős sejt expressziós klónozási stratégia alkalmazását az tette lehetővé, hogy szenzoros neuronokban a capsaicin robusztus kalcium akkumulációt okoz *in vivo* [30, 31] és *in vitro* [57]. Feltételezték, hogy a capsaicin receptort kifejező cDNS ezt a tulajdonságot nem-neuronális sejtekre is átviszi, és ezekben capsaicin hatására intracelluláris kalcium akkumulációt detektálhatnak racionális kalcium imaging technikával. Ezért egér és patkány hátsógyöki ganglionsejtekből készített kevert poly-adenylált mRNS frakciót izoláltak, majd ebből plazmid cDNS könyvtárat hoztak létre, amelynek  $2,4 \times 10^6$  klónját 144 alkönyvtárba osztották szét. Az így létrejött alkönyvtárakat HEK293 sejtvonal sejtjeibe transzfektálták, és a sejt kultúrákat capsaicin adásával tesztelték a kalcium akkumuláció igazolására. Az egyes kultúrák tehát olyan sejteket tartalmaztak, amelyek a transzfekcióhoz használt 5-10000 különböző plazmidből számos (de nem az összes) plazmidnak megfelelő fehérjét expresszáltak egy, a sejtre jellemző egyéni kombinációban. Azokból a sejt kultúrákból, amelyek capsaicin hatására reagáló sejteket tartalmaztak, újabb 10 cDNS alkönyvtárat készítettek, és ezeket ismét transzfektálták naiv HEK293 sejt kultúrákba, majd tesztelték capsaicin érzékenységüket. Ezt a ciklust többször ismételve lehetővé vált a capsaicin receptort kódoló gén felszaporítása és a receptorra negatív klónok eliminációja. Végül a capsaicin érzékeny HEK293 sejtekből egy VR1 klónnak nevezett 3 kilobázispár hosszú DNS szekvenciát sikerült azonosítani. A szekvencia egy 838 aminosav hosszúságú, 95 kDa molekulatömegű fehérjét kódol, amely N- és C-terminusa egy-egy hosszabb intracelluláris, valamint 6 transzmembrán domént tartalmaz. Az 5. és a 6. transzmembrán domén között egy rövid hidrofób szekvenciát

tartalmaz, amelyről feltételezték, hogy a csatorna pórus régiójához tartozik. Az akkor elérhető fehérjeadatbázisokban végzett homológia kutatási vizsgálatok kimutatták, hogy a klónozott fehérje jelentős strukturális hasonlóságot mutatott a korábban *Drosophila*-ból izolált tranziens receptorpotenciál receptor (TRP) molekulákkal. Az elmúlt több mint két évtizedben a Julius laborból számos, igényesen megtervezett és elegánsan kivitelezett, a legmodernebb technikákat felvonultató közlemény jelent meg [58–62]. Ezek részletes ismertetése nem célja ennek a közlésnek, de megemlíjtük, hogy TRPV1 knock-out egereket felhasználva jellemezték a receptor működéséhez kötött funkciókat [58] és kryoelektronmikroszkópos vizsgálatokban feltárták a TRPV1 receptor strukturális szerveződését [63, 64].

Később bebizonyosodott, hogy további, a VR1-hez hasonló, részben hőérzékeny TRP-csatornák is jelen vannak emlős sejtekben; ezeket a TRP csatornák vanilloid családjához sorolták, utalva a capsaicinre és más VR1 agonistákra jellemző vanilloid csoport jelenlétére [65].

Ardem Patapoutian és munkatársai felfedezésében, a piezo receptorok azonosításában is fontos szerepe volt a funkcionális klónozási technikáknak; ebben az esetben azonban már modernebb eljárásokat is használtak [56, 66]. Részben ennek is köszönhető a piezo csatornák sikeres azonosítása, ugyanis ezeket a csatornákat olyan nagy fehérjék alkotják, amelyek kódoló mRNS-ei extrém nagy méretük miatt gyakorlatilag alkalmatlanok a klasszikus cDNS könyvtár stratégia felhasználásával történő expressziós klónozásra [56]. A differenciális klónozás technika segítségével azonban RNS-microarray chipek felhasználásával és bioinformatikai módszerekkel azonosítottak olyan géneket, amelyek mechanoszenzitív emlős sejtvonalakban (végül a Neuro2A egér neuroblasztoma sejtvonalat használták) jelen vannak, de nem expresszálódnak mechanoszenzitív sejtvonalakban. A potenciálisan mechanoszenzitív fehérjéket kódoló szekvenciákat RNS chip technikával azonosították; olyan géneket kerestek, amelyek legalább 2 transzmembrán domént kódolnak, illetve ismert kation csatornákat, vagy még ismeretlen funkcióval rendelkeznek. Az így azonosított teljes génszekvenciák szelektív csendesítését a Neuro2A sejtvonalba történő specifikus siRNS transzfektálásával végezték. Ezt követően tesztelték a transzfektált sejtek mechanikai érzékenységét. Számos (72) potenciális mRNS tesztelését követően végül igazolódott, hogy a Fam38A szekvenciaként ismert gén csendesítésével szelektíven gátolható volt a mechanoszenzitív sejtek válaszkészsége; ezzel igazolódott, hogy a piezo1-nek nevezett fehérje

önmagában elegendő a sejtek mechanoszenzitivitásának biztosításához. Kimutatták továbbá, hogy a strukturális analóg Fam38B fehérje szintén mechanoszenzitív ioncsatornaként funkcionál, ezért ezt a csatornát piezo2-nek nevezték el. A későbbi vizsgálatok igazolták, hogy ez az utóbbi típus az, amely expresszálódik az emlős szenzoros neuronok egy jól meghatározott populációjában (a neuronok ~20%-a egér hátsógyöki ganglionjaiban), továbbá a Merkel sejtekben is [67], és szerepe van a szomatoszenzoros rendszer mechanoszenzitív funkcióinak biztosításában. Mind a kiindulási sejtvonalak, mind a transzfektált sejtek vizsgálatában kulcsszerepe volt azoknak a technikai fejlesztéseknek, amelyek lehetővé tették, hogy a celluláris elektrofiziológiai vizsgálat során a sejtek membránját kontrollált módon deformálják egy piezoelektromos ingerlővel [66].

Maguk a piezo csatornák nagyon egyedi molekulaszerkezettel rendelkeznek. A vizsgálatok szerint a piezo alegységek kb. 2500 aminosavból állnak, egy alegység 38 transzmembrán hélixet tartalmaz. Az alegységek a sejtmembránban jellegzetes homotrimér komplexumot alkotnak, propeller-szerű megjelenéssel [68]. Nyugalmi körülmények között a propeller „lemezei” görbült alakot vesznek fel, és a fehérje környezetében a sejtmembrán bemélyed („nanobowl”). A membrán mechanikai deformálása fokozza a membrán síkjában a feszülést, a karok kiegyenesednek és a konformáció változás valószínűleg szükséges a csatorna pórusának nyitásához. Bár a molekuláris folyamatok még nem tisztázottak minden részleteikben, a csatorna sajátos szerkezete és a sejtmembrán nagy területét lefedő kiterjedése nyilvánvalóvá teszi a fehérje sejt szintű mechano-transzdukcióban betöltött szerepét [69].

A klónozott capsaicin receptor fehérje funkcionális elektrofiziológiai vizsgálata számos szempontból igazolta azokat a várakozásokat és feltételezéseket, amelyek a capsaicin-érzékeny elsődleges érző neuronok korábbi funkcionális (elektrofiziológiai) vizsgálataiból származó kísérletes eredmények már valószínűsítették [57, 70, 71]. A VR1 receptort heterológ expressziós rendszerben (*Xenopus laevis* oocyta) expresszáltatva, a teljes sejt (whole cell) feszültségzár technikát alkalmazva kimutatták, hogy negatív nyugalmi membránpotenciálon mérve mind a capsaicin, mind a capsaicin analóg resiniferatoxin (RTX) dózis függő befelé irányuló transzmembrán áramokat indukál. A korábbi, szenzoros neuronokon végzett megfigyelésekhez hasonlóan a capsaicin  $EC_{50}$  koncentrációja ~700 nM-nak adódott, az RTX, mint ultrapotens agonista kb. 20x alacsonyabb koncentrációban váltott ki hasonló aktivációt.

Igazolódott továbbá, hogy ezeket az ionáramokat mind a kompetitív antagonistá capsazepine, mind a nem kompetitív antagonistá ruténium vörös kivédi. Érdekes megfigyelés, hogy az *in vitro* expresszáltatott VR1 receptor a szubjektív pszichofiziológiai mérések alapján csípősségi sorrendbe (Scoville skála) állított paprikafajtákból készített alkoholos extraktumokkal stimulálva nagyon jó egyezéssel arányosságot mutatott a kiváltott ionáram amplitúdója és a szubjektíven megfigyelt „csípősség” tekintetében. Igazolták továbbá, hogy a VR1 cDNS HEK293 sejtekbe történő transzfekcióját követően a transzfektált sejtekben csak a capsaicin okozott aktiválódást (kalcium akkumulációt), de a sejtek érzéketlennek bizonyultak számos ismert, a nociceptorok aktivációját kiváltó kémiai algogénnel szemben, mint pl. az adenzin-trifoszfát, hisztamin, szerotonin, acetilkolin, glutaminsav, bradykinin, P-anyag (substance-P) és a hiperozmoláris sóoldat [52, 59] .

Az emlős sejtvonalon végzett teljes sejt feszültségzár vizsgálatok igazolták továbbá, hogy míg ionos kalcium jelenlétében az ismételt capsaicin adminisztráció során a capsaicinnel kiváltott ionáram amplitúdójának gyors csökkenése, a receptor deszenzitizációja figyelhető meg, kalcium mentes közegben az ismételt capsaicin adást követően hasonló deszenzitizációs tendenciát nem figyeltek meg. A capsaicinnel kiváltott ionáram feszültség függésének vizsgálata egyrészt igazolta az áram kifelé mutatott rektifikációját, és 0 mV közeli fordulási potenciálját, ami a klónozott VR1 csatorna nem szelektív kation permeabilitására utalt. Az ion-helyettesítéses vizsgálatokban megállapították, hogy a csatorna nagyon magas relatív permeabilitással rendelkezik a kalcium ionok tekintetében, de permeábilis magnézium, nátrium, kálium és cézium ionokra is. A magas kalcium permeabilitás összemérhető az NMDA glutamát és a nikotinergerg  $\alpha 7$  acetilkolin receptoroknál megfigyelt értékekkel. A capsaicinnel kiváltott membrán áram ezen tulajdonságai összhangban vannak az izolált hátsógyöki ganglionsejteken végzett korábbi elektrofiziológiai vizsgálatok eredményeivel [57, 70–72].

A VR1 transzfektált HEK293 sejtek sejtmembránjából izolált membrán „foltokon” végzett egy-csatorna (single channel) mérések igazolták, hogy a capsaicin applikáció egységes amplitúdójú ionáramokat aktivált, ami igazolta, hogy a capsaicin receptor egy olyan ioncsatorna, amely capsaicin hatására szolubilis citoplazmatikus faktoroktól függetlenül képes aktiválódni. Az egy-csatorna mérések igazolták továbbá, hogy ezek a csatorna áramok fő jellemzőiket tekintve (rektifikáció, fordulási potenciál) megegyeznek a teljes sejt mérésekkel

szerzett adatokkal, illetve a korábban a natív szenzoros neuronokon végzett mérések eredményeivel. A capsaicin mind az izolált membrán külső (outside-out) mind a belső felszínére (inside-out) applikálva aktiválta a csatornát, ami nem zárja ki a capsaicin feltételezett kötőhelyét a csatorna intracelluláris felszínén, tekintettel a molekula hidrofób jellegéből következő nagyfokú lipid (membrán) permeabilitására.

A VR1 transzfektált HEK293 sejteken igazolták, hogy magas, 3  $\mu\text{M}$  capsaicinnel történő több órás inkubálás során a sejtek nekrotikus jellegű károsodása és elhalása detektálható, amely valószínűleg a kalcium nagymértékű beáramlásnak és intracelluláris akkumulációjának tulajdonítható. Ez összhangban van a korábbi eredményekkel, miszerint *in vivo* a capsaicinnel kiváltott érző neuron degeneráció során, hisztokémiailag és  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  autoradiográfiával nagyfokú intracelluláris kalcium akkumuláció mutatható ki a capsaicin-szenzitív érző ganglionsejtekben [30, 31]. Megjegyzendő, hogy az *in vitro* rendszerekben a VR1 ioncsatorna expressziója sokszorosa lehet a fiziológias körülmények között a szenzoros neuronok által expresszált csatornafehérje mennyiségének, így a receptor capsaicinnel kiváltott aktivációjával kiváltott kalcium ionáram és akkumuláció felülmúlhatja a hasonló körülmények között a natív sejtekben mért változások mértékét.

Northern blot és *in situ* hybridizációs technikával igazolták, hogy a VR1 receptort kódoló mRNS kimutatható egér hátsógyöki és trigeminus ganglionsejtek egy nagyobb populációjában. A korábbi vizsgálatokat megerősítve az mRNS szignál elsősorban a kis és közepes, feltehetően nociceptív neuronokban volt detektálható. Nem mutattak ki mRNS szignált a gerincvelő hátsó szarvában, ami arra utal, hogy a korábbi kísérletekben megfigyelt RTX kötés [54], és axon terminális degeneráció [29, 32, 73] ezen a területen az ide projiciáló capsaicin-érzékeny idegvégződésekben preszinaptikusan lokalizálódó VR1 receptorokkal hozható összefüggésbe.

A capsaicin érzékeny neuronokban korábbi vizsgálatok is kimutattak fájdalmas hőingerekkel aktiválható ionáramokat. A VR1 transzfektált HEK293 sejteket rövid idejű hőingerekkel (max. 45 °C) stimulálva jelentős kalcium akkumuláció volt megfigyelhető a sejtekben. A sejtek a rövid hőingerlést követően megőrizték életképességüket és a későbbi capsaicin ingerléssel szembeni érzékenységüket, igazolva, hogy a hőingerlés VR1 függő specifikus válaszreakciót váltott ki, nem pedig a sejtmembrán dezintegrációját, vagy a sejtek

közvetlen károsodását. A feszültségzár kísérletek igazolták, hogy a rövid hőingerek a capsaicin aktivációhoz hasonló amplitúdójú, befelé rektifikáló és ismételt hő stimulációra deszenzitizáló, nem szelektív kation beáramlást váltanak ki, ami a VR1 csatorna közvetlen hőaktivációjával magyarázható. Ezekből a megfigyelésekből arra következtettek, hogy a VR1 csatorna hő-érzékeny transzducer molekulának tekinthető. A VR1 expresszió nem emlős sejt környezetben (VR1 transzfektált *Xenopus oocyta*) is hasonló, hőaktivált áramokat indukált, amelyeket a capsaicin nem kompetitív gátlószere, a ruténium vörös alkalmazása a capsaicin válaszhoz hasonló mértékben gátolt. Ezek a megfigyelések összhangban vannak azokkal a korábbi feltételezésekkel, hogy a capsaicin receptora a fájdalmas hőingerek lehetséges molekuláris transzducere, ugyanakkor a capsaicin receptor nem esszenciális a nem-fájdalmas hőingerek érzékeléséhez. Ma már ismert, hogy a capsaicin receptor más TRP csatornákkal heteromer fehérjekomplexeket is képezhet, és együttesen felelősek a hőérzékelés szignalizációjáért [74, 75].

A gyulladósos és iszkémiás szöveti reakciók az intersticium helyi savasodásához vezetnek, és szubjektív tünetként fájdalommal is járnak. Korábbi vizsgálatok már felvetették, hogy a proton koncentráció szöveti emelkedése a feltételezett capsaicin (vanilloid) receptor aktiválódásához vagy funkciójának módosulásához vezet. Mivel a VR1 *Xenopus laevis* oocytákban történő expresszióját követően a vizsgált sejtek csak kb. 10%-ban mutattak ki pH függő aktivációt (pH 7,6-5,5), arra következtettek, hogy a proton nem közvetlen aktivátora a VR1 csatornának. Szubmaximális (300 nM) capsaicinnal kiváltott ionáram amplitúdóját azonban a savas pH (pH 6,3) reverzibilis módon a többszörösére fokozta, igazolva, hogy a protonok jelenléte jelentős mértékben fokozza a capsaicin választ és befolyásolja a receptor aktivációt [52].

A legfontosabb megállapításokat a következőkben foglalhatjuk össze:

- 1) Igazolták, hogy a VR1/capsaicin (később TRPV1-nek elnevezett) receptor a capsaicin (és egyéb vanilloidok) membrán receptora, amely egy nem szelektív kation csatorna;
- 2) A VR1 szerkezeti hasonlóságot mutat a TRP csatornákkal, és ezekhez hasonlóan nagyfokú kalcium permeabilitással rendelkezik;
- 3) A vanilloid természetű kémiai aktivátorokon kívül a csatorna hő érzékeny a fájdalmat keltő meleg hőmérséklet-tartományban (> 43°C);



4) Feltételezhető egyéb, nem kalcium függő és capsaicin-inszenzitív termoszenzitív mechanizmusok/ioncsatornák létezése, és nem igazolt, csak valószínű, hogy a hőmérséklet érzékenység a VR1 csatorna intrinszik fizikai tulajdonságaiból származik;

5) Bár a kísérletek nem igazolták egyértelműen a VR1 protonokkal történő aktivációját, a capsaicinnel kiváltott aktivációt a savi pH reverzibilisen potenciározta (előzetes eredmények szerint a hő stimulusra adott választ is). A VR1 aktiváció szerepet játszhat a gyulladáshoz hiperalgéria kialakulásáért (ezt azóta többszörösen igazolták).

6) A VR1 receptor aktiválódása a VR1 receptort kifejező sejtekre direkt citotoxikus hatást fejt ki.

7) A VR1 receptor új típusú fájdalomcsillapító vegyületek célpontja lehet.

A capsaicin receptor molekuláris természetének tisztázása korszakos felfedezés nemcsak a hő- és fájdalomérzés molekuláris mechanizmusainak megismerése, hanem új típusú, közvetlenül a nociceptív érző neuronokon ható fájdalomcsillapító szerek kifejlesztésének lehetősége szempontjából is. Ilyen új típusú „nociceptor analgézis” [76] TRPV1 agonisták és antagonisták egyaránt előidézhetnek [77, 78]; utóbbiak fejlesztésére több nagy gyógyszergyár is ambiciózus projekteket indított. Egyelőre azonban, elsősorban a TRPV1 antagonisták hypertermiás hatása miatt ezek a vegyületek a humán medicinában nem alkalmazhatók [79–81]. Újabban azonban biztató eredményekről számoltak be hasonló mellékhatásokkal nem rendelkező TRPV1 antagonisták fejlesztéséről [82, 83]. Az új típusú fájdalomcsillapító vegyületek iránti érdeklődés fölöttébb indokolt. A modern farmakológiai tankönyvek vonatkozó fejezetei nem sok újdonsággal szolgálnak: az elmúlt ötven évben kevés új szer került bevezetésre a klinikai gyakorlatba: a gold standard még mindig a morphin és származékai; jól illusztrálja ezt William Osler kiemelkedő kanadai orvos, a Johns Hopkins Medical School egyik alapító atyja nem éppen újkeletű, de máig érvényes megállapítása: „Morphine is, as expected of God’s own medicine, very hard to beat”. Rendelkezésre állnak még a nem-steroid gyulladásgátlók (NSAID), az antidepresszánsok és antiepilepticumok [84]. Közismert, hogy ezen vegyületek közül egy sem tekinthető ideális fájdalomcsillapítónak. Az utóbbi két évtizedben megismert, specifikusan a fájdalomérző elsődleges érző neuronokban kifejeződő ioncsatornák

befolyásolása lehetőségeket rejt új típusú fájdalomcsillapító vegyületek kifejlesztésére. Eddig azonban ezek az erőfeszítések nem hoztak látványos sikereket. A TRPV1 receptor működését befolyásoló készítmények közül egy capsaicint magas koncentrációban tartalmazó tapasz került bevezetésre a klinikai gyakorlatban. És ez sem nevezhető igazán újdonságnak. Nem lehet kétséges azonban, hogy a fájdalomérzés molekuláris alapjainak megismerése a nem túl távoli jövőben elvezethet új típusú analgetikumok kifejlesztéséhez.

Az idei Nobel-díjjal kapcsolatban a capsaicin, mint kísérleti eszköz jelentőségét nem lehet túlhangsúlyozni. A capsaicin szelektív szenzoros izgató, deszenzibilizáló és neurotoxikus hatásának felismerése alapvetően járult hozzá a capsaicin receptor molekuláris azonosításához. Szegedi eredményeink elismerését jelzi, hogy a Nobel honlapon a David Julius munkáját méltató cikkben (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/advanced-information/>) hivatkoznak 1977-es *Nature* cikkünkre. A magyar kutatók eredményeit méltatva David Julius Kavli-díjjal történő kitüntetése alkalmával pedig a következőképpen nyilatkozott: „Jancsó and his team in Hungary had famously shown that capsaicin, the pungent principle in chili peppers, was an excitatory agent for a subset of somatosensory neurons, making capsaicin sensitivity a defining functional hallmark of nociceptors. Thus, identifying a mythical capsaicin receptor became something of a Holy Grail in the pain field, but also a frustratingly elusive goal” [85]. David Julius Nobel Előadásában is kiemelte a szegedi kutatók eredeti megfigyeléseinek jelentőségét, amit a Jancsó házaspárról készített fényképpel, Pórszász János és ifj. Jancsó Miklós publikációjával [13], valamint *Nature* cikkünk [29] bemutatásával is illusztrált [<https://www.youtube.com/watch?v=4TkmSJnhcFo>].

A kutatómunkában a megfelelő kísérleti modell vagy farmakon megtalálása az eredeti megfigyelések *sine qua non*-ja. Otto Loewi, grazi farmakológus professzor, aki a kémiai ingerületátvitel egyértelmű kísérletes bizonyításáért kapott Nobel-díjat, azt tartotta, hogy a farmakonok kísérleti alkalmazásának igazi jelentősége az, hogy segítségükkel élettani jelenségek mechanizmusait tárhatjuk fel [86]. A capsaicin alkalmazása erre kitűnő iskolapélda. A megfelelő modell jelentőségét fényesen példázta a tintahal óriás axonjának alkalmazása az akciós potenciál ionális mechanizmusának feltárásában. Az ismert anekdota szerint egy kongresszusi vacsorán, ahol Alan Hodgkin – aki Andrew Huxley-vel együtt kapott ezekért a felismerésekért Nobel-díjat – is jelen volt, egy kitűnő neurofiziológus köszöntő beszédében azt találta mondani, hogy a Nobel-díjat

valójában a tintahalnak kellett volna kapnia („It’s the squid that really ought to be given the Nobel Prize”, [87]). Hasonlóképpen nem járunk messze az igazságtól, ha kijelentjük, hogy az idei Nobel-díjat a capsaicinnek kellett volna ítélni.

### Köszönetnyilvánítás

A közlemény elkészítésének feltételeit a Szent-Györgyi Albert Kari Oktatási Támogatás és az OTKA 138568K pályázat biztosította.

### Irodalomjegyzék

- [1] Descartes, R. (1664) L’home., Chez Charles Angot, Paris.
- [2] Cohnheim, J.F. (1866) Über die Endigung der sensiblen Nerven in der Hornhaut. *Virchow’s Arch Patho. Anat Physiol Klin Med*, **38**: 343386.
- [3] Müller, J. (1826) Zur vergleichenden Physiologie des Gesichtssinns., Hölscher, Koblenz.
- [4] Adrian, E.D. (1931) The messages in sensory nerve fibres and their interpretation. *Proc R Soc*, **109**: 1–23.
- [5] Sherrington, C.S. (1906) The Integrative Action of the Nervous System. Scribner, New York.
- [6] Jancsó, G. (1994) Histamine, capsaicin and neurogenic inflammation. A historical note on the contribution of Miklós (Nicholas) Jancsó (1903-1966) to sensory pharmacology. In: *Advances in Psychoneuroimmunology*. (Bérczi, I., Szelényi, J. Eds.), (Plenum Press, New York) pp. 17–23.
- [7] Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A. (1949) Érzőidegvégződés deszenzibilizálása. *Kísérl Orvostud* **2**: 15.
- [8] Jancsó N. (1960) Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull Millard Fill Hosp*, **7**: 53–77.
- [9] Jancsó N. (1966) Desenzitisation with capsaicin as a tool for studying the function of pain receptors. In: *Pharmacology of Pain. Proceedings of the 3rd International Pharmacological Meeting*. (Press, P., Ed.), (Oxford) pp. 33–55.
- [10] Jancsó, N. (1955) Speicherung. Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- [11] Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A. (1959) Dauerausschaltung der chemischen Schmerzempfindlichkeit durch Capsaicin. *Naunyn-Schmiedeberg’s Arch Für Exp Pathol Und Pharmakologie*, **236**: 142–145.
- [12] Jancsó, G., Sántha, P. (2015) The foundation of sensory pharmacology: Nicholas (Miklós) Jancsó and the Szeged contribution. *Temperature*,

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23328940.2015.1045683>
- [13] Pórszász, J., Jancsó, N. (1959) Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicine. *Acta Physiol Acad Sci Hung*, **16**: 299–306.
- [14] Joó, F., Szolcsányi, J., Jancsó-Gábor, A. (1969) Mitochondrial alterations in the spinal ganglion cells of the rat accompanying the long-lasting sensory disturbance induced by capsaicin. *Life Sci*, **8**: 621–626.
- [15] Jancsó, N. (1960) Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull Millard Fill Hosp*, **7**: 53–77.
- [16] Jancsó-Gábor, A., Szolcsányi, J., Jancsó, N. (1970) Irreversible impairment of thermoregulation induced by capsaicin and similar pungent substances in rats and guinea-pigs. *J Physiol*, **206**: 495–507.
- [17] Hajós, M., Jancsó, G., Mari, Z., Obál, F., Obál, F. Jr. (1991) Ruthenium Red Inhibits Tail Skin Vasodilatation Evoked by Intracerebroventricular Injection of Capsaicin in the Rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, **343**: 431–433.
- [18] Hajós, M., Obál, F., Jancsó, G., Obál, F. (1983) The Capsaicin Sensitivity of the Preoptic Region Is Preserved in Adult-Rats Pretreated As Neonates, But Lost in Rats Pretreated As Adults. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **324**: 219–222.
- [19] Obál, F., Jancsó, G., Jancsó-Gábor, A., Obál, F. (1983) Vasodilatation on Preoptic Heating in Capsaicin-Treated Rats. *Experientia*, **39**: 221–223.
- [20] Obál, F., Bari, F., Benedek, G., Obál, F. (1982) Elevation of thermoregulatory vasodilatation threshold in the rat after capsaicin treatment. *Acta Physiol Acad Sci Hung*, **59**: 203–207.
- [21] Szolcsányi, J. (1977) A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibres and receptor endings in mediation of pain. *J Physiol (Paris)*, **73**: 251–259.
- [22] Szolcsányi, J., Jancsó-Gábor, A. (1975) Sensory effects of capsaicin congeners. I. Relationship between chemical structure and pain producing potency of pungent agents. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*, **25**: 1877–1881.
- [23] Barthó, L., Szolcsányi, J. (1978) The site of action of capsaicin on the guinea-pig isolated ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **305**: 75–81.
- [24] Szolcsányi, J., Barthó, L. (1982) Capsaicin-sensitive non-cholinergic excitatory innervation of the guinea-pig tracheobronchial smooth muscle. *Neurosci Lett*, **34**: 247–251.

- [25] Szolcsányi, J., Pintér, E., Helyes, Z., Pethő, G. (2011) Inhibition of the function of TRPV1-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: mechanism and therapeutical implications. *Curr Top Med Chem*, **11**: 2253–2263.
- [26] Beckers, A.B., Weerts, Z.Z.R.M., Helyes, Z., Masclee, A.A.M., Keszthelyi, D. (2017) Review article: transient receptor potential channels as possible therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, **46**: 938–952.
- [27] Borbély, É., Botz, B., Bölcskei, K., Kenyér, T., Kereskai, L., Kiss, T., Szolcsányi, J., Pintér, E., Csepregi, J.Z., Mócsai, A., Helyes, Z. (2015) Capsaicin-sensitive sensory nerves exert complex regulatory functions in the serum-transfer mouse model of autoimmune arthritis. *Brain Behav Immun*, **45**: 50–59.
- [28] Helyes, Z., Thán, M., Oroszi, G., Pintér, E., Németh, J., Kéri, G., Szolcsányi, J. (2000) Anti-nociceptive effect induced by somatostatin released from sensory nerve terminals and by synthetic somatostatin analogues in the rat. *Neurosci Lett*, **278**: 185–188.
- [29] Jancsó, G., Király, E., Jancsó-Gábor, A. (1977) Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature*, **270**: 741–743.
- [30] Jancsó, G., Sávoy, G., Király, E. (1978) Appearance of histochemically detectable ionic calcium in degenerating primary sensory neurons. *Acta Histochem*, **62**: 165–169.
- [31] Jancsó, G., Karcsú, S., Király, E., Szebeni, A., Tóth, L., Bácsy, E., Joó, F., Párducz, Á. (1984) Neurotoxin induced nerve cell degeneration: possible involvement of calcium. *Brain Res*, **295**: 211–216.
- [32] Jancsó, G., Király, E. (1980) Distribution of chemosensitive primary sensory afferents in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol*, **190**: 781–792.
- [33] Jancsó, G., Király, E. (1981) Sensory neurotoxins: chemically induced selective destruction of primary sensory neurons. *Brain Res*, **210**: 83–89.
- [34] Jancsó, G., Király, E., Jancsó-Gábor, A. (1980) Direct evidence for an axonal site of action of capsaicin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **313**: 91–94
- [35] Jancsó, G., Lynn, B. (1987) Possible use of capsaicin in pain therapy. *Clin J Pain*, **3**: 123–126.
- [36] Jancsó, G., Oszlács, O., Sántha, P. (2011) The capsaicin paradox: Pain relief by an algescic agent. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*, **10**: 52–65

- [37] Jancsó, G., Such, G. (1983) Effects of Capsaicin Applied Perineurally to the Vagus Nerve on Cardiovascular and Respiratory Functions in the Cat *J Physiol*, **341**: 359–370.
- [38] Dux, M., Jancsó, G. (1994) A New Technique for the Direct Demonstration of Overlapping Cutaneous Innervation Territories of Peptidergic C-Fiber Afferents of Rat Hindlimb Nerves. *J Neurosci Methods*, **55**: 47–52.
- [39] Jancsó, G., Such, G., Rödel, C. (1987) A new approach to selective regional analgesia. In: Trends Cluster Headache. (Sicuteri, F., Vecchiet, L., Fanciullacci, M., Eds.), (Excerpta Medica, Amsterdam, New York) pp. 59-68.
- [40] Gamse, R., Petsche, U., Lembeck, F., Jancsó, G. (1982) Capsaicin Applied to Peripheral-Nerve Inhibits Axoplasmic-Transport of Substance-P and Somatostatin. *Brain Res*, **239**: 447–462.
- [41] Gamse, R., Holzer, P., Lembeck, F. (1980) Decrease of substance P in primary afferent neurones and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin. *Br J Pharmacol*, **68**: 207–213.
- [42] Brain, S.D., Williams, T.J., Tippins, J.R., Morris, H.R., MacIntyre, I. (1985) Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature*, **313**: 54-56
- [43] Jancsó, G. (2009) Neurogenic Inflammation in Health and Disease. Elsevier, Amsterdam.
- [44] Lynn, B., Schütterle, S., Pierau, F.K. (1996) The vasodilator component of neurogenic inflammation is caused by a special subclass of heat-sensitive nociceptors in the skin of the pig. *J Physiol*, **494**: 587-593.
- [45] Jancsó, G., Hökfelt, T., Lundberg, J.M., Király, E., Halász, N., Nilsson, G., Terenius, L., Rehfeld, J., Steinbusch, H., Verhofstad, A., Elde, R., Said, S., Brown, M. (1981) 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**: 963–980.
- [46] Skofitsch, G., Jacobowitz, D.M. (1985) Calcitonin gene-related peptide coexists with substance P in capsaicin sensitive neurons and sensory ganglia of the rat. *Peptides*, **6**: 747–754.
- [47] Dux, M., Sántha, P., Jancsó, G. (2012) The role of chemosensitive afferent nerves and TRP ion channels in the pathomechanism of headaches. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, **464**: 239-248.
- [48] Dux, M., Sántha, P., Jancsó, G. (2003) Capsaicin-sensitive neurogenic sensory vasodilatation in the dura mater of the rat. *J Physiol*, **552**: 859-867.

- [49] Ong, J.J.Y., Wei, D.Y.T., Goadsby, P.J. (2018) Recent Advances in Pharmacotherapy for Migraine Prevention: From Pathophysiology to New Drugs. *Drugs*, **78**: 411–437.
- [50] Hargreaves, R., Olesen, J. (2019) Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache*, **59**: 951–970.
- [51] Hou, M., Uddman, R., Tajti, J., Kanje, M., Edvinsson, L. (2002) Capsaicin receptor immunoreactivity in the human trigeminal ganglion. *Neurosci Lett*, **81**: 135–139.
- [52] Caterina, M.J., M.A. Schumacher, M. Tominaga, T.A. Rosen, J.D. Levine, D. Julius. (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, **389**: 816–824.
- [53] Szállási, A., Blumberg, P.M. (1989) Resiniferatoxin, a phorbol-related diterpene, acts as an ultrapotent analog of capsaicin, the irritant constituent in red pepper. *Neuroscience*, **30**: 515–520.
- [54] Szállási, Á., Blumberg, P.M. (1990) Specific binding of resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analog, by dorsal root ganglion membranes. *Brain Res*, **524**: 106–111.
- [55] Bautista, D.M. (2015) Spicy science: David Julius and the discovery of temperature-sensitive TRP channels. *Temperature*, **2**: 135–141.
- [56] Akopian, A.N. (2013) Approaches to cloning of pain-related ion channel genes. *Methods Mol Biol*, **998**: 3–19.
- [57] Wood, J.N., Winter, J., James, I.F., Rang, H.P., Yeats, J., Bevan, S. (1988) Capsaicin-induced ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture. *J Neurosci*, **8**: 3208–3220.
- [58] Caterina, M.J., Leffler, A., Malmberg, A.B., Martin, W.J., Trafton, J., Petersen-Zeitz, K.R., Koltzenburg, M., Basbaum, A.I., Julius, D. (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, **288**: 306–313.
- [59] Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, E.B., Basbaum, A.I., Julius, D. (1998) The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, **21**: 531–543.
- [60] Bautista, D.M., Siemens, J., Glazer, J.M., Tsuruda, P.R., Basbaum, A.I., Stucky, C.L., Jordt, S.E., Julius, D. (2007) The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, **448**: 204–211.
- [61] Mckemy, D.D., Neuhausser, W.M., Julius, D. (2002) Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation.

- Nature*, **416**: 52–58.
- [62] Caterina, M.J., Rosen, T.A., Tominaga, M., Brake, A.J., Julius, D. (1999) A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*, **398**: 436–441.
- [63] Liao, M., Cao, E., Julius, D., Cheng, Y. (2013) Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature*, **504**: 107.
- [64] Cao, E., Liao, M., Cheng, Y., Julius, D. (2013) TRPV1 structures in distinct conformations reveal mechanisms of activation. *Nature*, **504**: 113.
- [65] Vay, L., Gu, C., McNaughton, P.A. (2012) The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. *Br J Pharmacol*, **165**: 787.
- [66] Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T.J., Ranade, S., Petrus, M.J., Dubin, A.E., Patapoutian, A. (2010) Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, **330**: 55–60.
- [67] Woo, S.H., Ranade, S., Weyer, A.D., Dubin, A.E., Baba, Y., Qiu, Z., Petrus, M., Miyamoto, T., Reddy, K., Lumpkin, E.A., Stucky, C.L., Patapoutian, A. (2014) Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*, **509**: 622–626.
- [68] Saotome, K., Murthy, S.E., Kefauver, J.M., Whitwam, T., Patapoutian, A., Ward, A.B. (2017) Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature*, **554**: 481–486.
- [69] Kefauver, J.M., Ward, A.B., Patapoutian, A. (2020) Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*, **587**: 567–576.
- [70] Cesare, P., Mcnaughton, P. (1996) A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**: 15435–15439.
- [71] Reichling, D.B., Levine, J.D. (1997) Heat transduction in rat sensory neurons by calcium-dependent activation of a cation channel. *Proc Natl Acad Sci USA*, **94**: 7006–7011.
- [72] Nagy, I., Rang, H.P. (1999) Similarities and differences between the responses of rat sensory neurons to noxious heat and capsaicin. *J Neurosci*, **19**: 10647–10655.
- [73] Jancsó, G., Lawson, S.N. (1990) Transganglionic Degeneration of Capsaicin-Sensitive C-Fiber Primary Afferent Terminals. *Neuroscience*, **39**: 501–511.
- [74] Vriens, J., Voets, T. (2019) Heat sensing involves a TRiPlet of ion channels. *Br J Pharmacol*, **176**: 3893–3898.



- [75] Vandewauw, I., De Clercq, K., Mulier, M., Held, K., Pinto, S., Van Ranst, N., Segal, A., Voet, T., Vennekens, R., Zimmermann, K., Vriens, J., Voets, T. (2018) A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. *Nature*, **555**: 662–666.
- [76] Oszlács, O., Jancsó, G., Kis, G., Dux, M., Sántha, P. (2015) Perineural capsaicin induces the uptake and transganglionic transport of cholera toxin b subunit by nociceptive c-fiber primary afferent neurons. *Neuroscience*, **311**: 243–245.
- [77] Holzer, P. (2008) The pharmacological challenge to tame the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) nociceptor. *Br J Pharmacol*, **155**: 1145–1162.
- [78] Jancsó, G., Dux, M., Oszlács, O., Sántha, P. (2008) Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief. *Br J Pharmacol*, **155**: 1139–1141.
- [79] Kym, P.R., Kort, M.E., Hutchins, C.W. (2009) Analgesic potential of TRPV1 antagonists. *Biochem Pharmacol*, **78**: 211–216.
- [80] Gavva, N.R., Treanor, J.J.S., Garami, A., Fang, L., Surapaneni, S., Akrami, A., Alvarez, L., Bak, A., Darling, M., Gore, A., Jang, G.R., Kessler, J.P., Ni, L., Norman, M.H., Palluconi, G., Rose, G.J., Salfi, M., Tan, E., Romanovsky, A.A., Banfield, C., Davar, G. (2008) Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain*, **136**: 202–210.
- [81] Garami, A., Shimansky, Y.P., Rumbus, Z., Vizin, R.C.L, Farkas, N., Hegyi, J., Szakacs, Z., Solymár, M, Csenkey, A., Chiche, D.A., Kapil, R., Kyle, D.J., Van Horn, W.D., Hegyi, P., Romanovsky, A.A. (2020) Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and meta-analysis. *Pharmacol Ther*, **208**: 214–221.
- [82] Gomtsyan, A., McDonald, H.A., Schmidt, R.G., Daanen, J.F., Voight, E.A., Segreti, J.A., Puttfarcken, P.S., Reilly, R.M., Kort, M.E., Dart, M.J., Kym, P.R. (2015) TRPV1 ligands with hyperthermic, hypothermic and no temperature effects in rats. *Temperature*, **2**: 297–301.
- [83] Koivisto, A.P., Belvisi, M.G., Gaudet, R., Szállási, Á. (2021) Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat Rev Drug Discov*, doi: 10.1038/s41573-021-00268-4. Online ahead of print.
- [84] Ritter, J.M., Rod, F., Henderson, J.G., Loke, Y.K., MacEwan, D., Rang, H.P. (2018) Rang and Dale's Pharmacology. 9<sup>th</sup> edition. Elsevier, New York.

- [85] The Kavli Prize. Autobiography by David Julius. <https://kavliprize.org/prizes-and-laureates/laureates/david-julius>
- [86] Lembeck, F., Giere, W. (1968) Otto Loewi Ein Lebensbild in Dokumenten., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- [87] Wickens, A.P. (2014) A history of the brain : from stone age surgery to modern neuroscience. Psychology Press, Taylor & Francis, Oxford.



**Jancsó Gábor** általános orvosi diplomáját Szegeden szerezte 1972-ben. Munkatársaival elsőként ismerte fel a capsaicin elsődleges érző neuronokra kifejtett szelektív neurotoxikus/neurodegeneratív hatását és morfológiailag identifikálta a fájdalomérzésben alapvető szerepet játszó érző neuronrendszert. Az orvostudomány doktora címet 1995-ben szerezte meg, egyetemi tanárrá 1995-ben nevezték ki (tanszékvezető 2009-2013), 2018-tól professor emeritus. Közlemények (in extenso) száma: 149, összesített impakt faktor: > 300; független hivatkozás: 4725; Hirsch index: 38.



**Sántha Péter** a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát 1995-ben. Végzés után az egyetem Élettani Intézetében kezdte PhD ösztöndíjas tanulmányait Prof. Dr. Jancsó Gábor témavezetése mellett. Jelenleg az Szegedi Tudományegyetem Élettani Intézetének docense, a Funkcionális Neuromorfológiai Laboratórium munkatársa. Kutatási területe a perifériás és spinális nociceptív folyamatok tanulmányozása. Érdeklődésének középpontjában a membrán glikoszfinolipidek perifériás idegsérüléseket követő morfológiai jelenségek és szenzoros funkciózavarok mechanizmusában betöltött szerepének kutatása áll.