

# A MÁKNÖVÉNYTŐL A PIROSPAPRIKÁIG

**A fájdalomcsillapítás az egészségügy egyik legfontosabb problémája, kétség nem férhet életminőséget rontó hatásához. Egy egészen banális beavatkozás után is jelentkezhet szinte tűrhetetlen fájdalom, gondoljunk csak egy fogászati kezelésre vagy egy mandulaműtetre, és akkor még nem is beszéltünk azokról a kínokról, amit egy tumoros beteg vagy egy súlyos balesetet szenvedett egyén átélhet. Az írásos emlékek szerint maga Hippokratész is isteni tettnek nevezte a fájdalomcsillapítást és a mai modern orvostudománynak is egyik fő célja ennek a kérdésnek a megoldása.**

**A**z enyhe és közép-súlyos fájdalmak enyhítésére a rendkívül széles körben elterjedt nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAIDs) használják. Hatásukat a fájdalomérzést kiváltó anyagok termeléséért felelős COX- (ciklooxygenáz-)enzim blokkolásával érik el.

A COX-enzimnek két formája is jelen van a szervezetünkben: a COX-1 folyamatosan működik a vesében, ahol megteremti az optimális vérrellátásához szükséges feltételeket. Hasonló szerepet tölt be a gyomorban is, ahol a nyálkahártya megfelelő vérrellátását biztosítja. A COX-2 szintézise ezzel szemben szövetkárosító hatások eredményeként indukálódik, és ez az enzim felel a sérülést, betegséget kísérő gyulladást tüneteért, a lázért és a fájdalomért.

A hagyományos NSAID-ok mindkét COX-formát gátolják, ezért tartós alkalmazásukkor (például reumás eredetű izületi panaszok kapcsán) a COX-2 mellett a COX-1-enzimet is blokkolják, ezáltal romolhat a gyomornyálkahártya vérrellátása, s fekély keletkezhet. Újabban megpróbálkoztak a COX-2 szelek-

tív blokkolásával, azonban több esetben is érrendszeri mellékhatások léptek fel.

A súlyos fájdalmakra használt morfin – amely különösen nagy mennyiségben van jelen a máknövényből származó ópiumban – és származékai, az opioidok gyógyászati alkalmazása analgetikumként és altatószerként egészen régre tehető. Meglehetősen nagy port kavart, amikor kiderült, hogy a múlt században mákfőzetet és más altatókat adtak több hollywoodi gyerekszínésznek, hogy a nagy igénybevétel ellenére át tudják aludni az éjszakát, és másnap megfelelően teljesítsenek a felvételeken. A mákfőzetet nem csak a filmgyártók alkalmazták a gyerekek altatására. Előfordult, hogy ezzel itatták napközben a földeken dolgozó szülők a kisdedeket. A XIX. század elismert orvosprofesszora, Sir William Osler pedig méltatta a morfint, amit „az Isten orvosságának” nevezett. Hogyan hatnak ezek a kábító hatású anyagok?

Kulcsfontosságú szerepet tölt be a fájdalom mérséklésében szervezetünk opioidrendszere. Az opioid-

peptidek a periaqueductalis szürkeállományban képződnek, s mind a központi, mind a perifériás idegrendszerben rendkívül erős hatásúak, kapcsolataik szerteágazóak (limbikus területek, vegetatív idegrendszer stb.). Modulálják a fájdalomküszöböt, és azt is befolyásolják, hogy miként éljük meg pszichésen a fájdalmat. A vegetatív központok közül a légzés nyúltvelői szabályozó központját erősen blokkolják, ennek köszönhető, hogy magas dózisban fulladást okozhatnak. Függséget kialakító hatásuk a központi jutalmazó központ stimulálásával függ össze.

A fent említettek tükrében érthetővé válik, miért folynak a mai napig a kutatások egy olyan támadáspont felfedezéséért, amelyet megcélozva hatékonyan csökkenthetik a fájdalmat, a lehető legminimálisabb mellékhatásokkal. Ebben Jancsó Miklós professzor szegedi műhelye úttörő szerepet végzett: újszerű megközelítésként az érző idegvégződések morfológiájának és funkciójának tanulmányozására helyezték a hangsúlyt. Ehhez a



kapszaicin nevű vegyületet használták fel, amely a paprika csípősségeért felelős anyag. A kapszaicin az úgynevezett TRPV1- (tranziens receptor potenciál vanilloid-1-)receptoron keresztül fejt ki hatását. A TRPV1-receptor egy nem szelektív  $Ca^{2+}$ -csatorna, mely 6 transzmembrán doménal illeszkedik a végkészülék membránjába, s 43 Celsius-fok felett kerül aktivált állapotba. A kapszaicinnal végzett krónikus kezelésekben megfigyelték, hogy az érzékenység egyre



csökken: olyan ingerek, melyek korábban fájdalmat okoztak, már nem érték el ugyanazt a hatást. A változás morfológiai kimutatása kezdetben akadályokba ütközött, de később sikerült kimutatni a mitokondriális károsodás jeleit az érintett neuronokban. A kezelés hatására ugyanis a  $Ca^{2+}$  intracellulárisan felhalmozódott, és beindította a sejthalálhoz vezető jelátviteli útvonalakat. Mivel a végkészüléket alkotó neuronok sejtteste a gerincvelői dúcokban helyezkednek el, idővel a ganglionokban elhelyezkedő idegsejteknek a száma megfogytatkozik. Végeredményként az információ továbbítása a felsőbb központok felé megszakad, az utóbbi jelenséget nevezzük deafferentációnak. Olyan anyagok, amelyek elősegítik az idegsejtek növekedését, képesek voltak megakadályozni a kapszaicin hatását, és így a további sejtek elvesztését.

A fent vázoltak mellett azonban kimutattak egy érdekes, és merőben más jellegű változást is, amelyek az idegrendszer dinamikus változásával, plaszticitásával kap-

csolatos. Kapszaicinkezelést végzetek, melynek következtében elpusztultak a neuronok, majd azt vizsgálták, hogy az így keletkező hézagot milyen gyorsan töltik ki ismét. Ekkoriban úgy gondolták, hogy pótlásuk új idegsejtek benövésével kapcsolatos. A kísérletek során azonban azt tapasztalták, hogy az elhalt sejtek pótlása meglehetősen gyors ütemű, ami nehezen volt elképzelhető az előbb említett módon. Rövidesen be is igazolódott, hogy a jelenség magyarázata egészen más: a kezelt neuronok egy része ugyanis megváltozik, és ezek töltik ki az elhaltak helyét.

A TRPV1-receptor új gyógyszerek támadáspontja is lehet. Az Egyesült Államokban már használnak 8%-os kapszaicinoldatot fájdalomcsillapítás céljára. Azonban

mindenképpen szem előtt kell tartanunk, milyen úton jut el a beteg ahhoz, hogy panaszai csökkenjenek. A kívánt hatás ugyan tartósnak bizonyul, de csak krónikus kezelés hatására fejlődik ki. Amíg az idegvégződések érzékenysége nem csökken, a betegnek sajnos erős fájdalmat kell elviselnie, ami más módszerekkel csak nehezen enyhíthető.

Bár a kutatások még nem vezettek el a kívánt célhoz – egy teljesen biztonságos fájdalomcsillapító gyógyszer kifejlesztéséhez –, a kapszaicinnal végzett munkák fontos szerepet játszottak a szenzoros rendszer megismerésében. Szintén kiemelkedőek az idegrendszeri plaszticitással kapcsolatos eredmények is, mint például a krónikus kezelés hatására bekövetkező változások. Különösen érdekes az a fent vázolt jelenség, hogy a kezelések nemcsak sejthalált indukálhatnak, hanem az idegsejtek fenotípus-változását is. Ennek a folyamatnak a molekuláris szintű elemzése még számos új és meglepő felfedezést tartogathat magában.

Napjainkban a TRPV-rendszer mellett számos új fronton folyik a



küzdelem a minimális mellékhatásokkal járó gyógyszerek kidolgozására. A fájdalmat kísérő neuronkárosodás miatt újabban az idegsejteket védő rendszereket is vizsgálják, ezek közé tartoznak a triptofán-származék kinureninek is. A kinureninokkal végzett munkáknak is számos hazai vonatkozása van, ugyanez mondható el a közelmúltban részletesen feltárt endokannabinoid-rendszerrel (amelyről előző számunkban olvashattak), amelynek szintén jól ismert a fájdalomcsillapító hatása. Különösen sok reményt fűznek a pszichogén hatásokat mellőző CB2-receptor modulálásához.

Összegzésként megállapíthatjuk, hogy a mai orvoslás egyik legnehezebb feladata a fájdalomcsillapítás megoldása. A kutatások fő célkitűzése a hatékonyság növelése, illetve a súlyos mellékhatások kiküszöbölése. Jelenleg több lehetséges célpontot vizsgálnak párhuzamosan. S fájdalomkutatásban ki kell emelnünk a hazai műhelyek kimagasló szerepét.

**SZLÁVICZ ESZTER**