

**A VANILLOID RECEPTOR-1 MOLEKULÁRIS FARMAKOLÓGIÁJA IN
VIVO MODELLEKBEN ÉS IN VITRO SEJTES RENDSZEREKBEN**

Dr. Szabó Tamás, DE OEC Élettan és Gyermekklinika

1. *In vivo* kísérleteinkben az epidurális resiniferatoxin (RTX) adásával tartós, dózis-függő, a szisztémás adagolás hatékonyságát jóval meghaladó regionális analgéziát sikerült létesítenünk, minimális szisztémás hatás mellett. Gerincvelői szinten ezzel arányos vanilloid receptor-1 (VR1) depléciót észleltünk.
2. *In vitro* kísérleteinkben igazoltuk, hogy az általunk létrehozott heterológ VR1-expressziós rendszerek alkalmasak a receptor molekuláris farmakológiájának vizsgálatára.
3. Mind a heterológ VR1-expressziós sejtes rendszerekben, mind a natív VR1-t kifejező szenzoros neuronokban kimutattuk, hogy a VR1 lokalizáció (szignál) a belső membránokon is észlelhető.
4. Bebizonyosodott, hogy a kalcium-mentes közegben létrejövő VR1-dependens aktiváció során az intracelluláris kalciumemelkedés az endoplazmatikus retikulum (ER) kalcium raktáraiból történik; azaz az intracelluláris lokalizációjú VR1 is funkcionális, kalicumpermeabilis csatornaként működik.
5. Kimutattuk továbbá, hogy a VR1 aktiválódása során specifikus, dózis-függő, szelektív neuron depléció (neurotoxicitás) alakul ki, mely jól magyarázhatja az *in vivo* észlelt tartós antinociceptiv hatást.
6. A majom agyban telíthető szaturációs kinetikával jellemezhető VR-t detektáltunk, melynek farmakológiai tulajdonságai jó egyezést mutattak a periférián észlelt VR1-el.
7. Az agyban leírt VR esetén majomban is hasonló szöveti megoszlást észleltünk, mint humán, illetve patkány mintákban.
8. A majom VR1 7-8-szor kisebb affinitással köti az RTX-et, mint a patkány variáns, így farmakológiai tulajdonságai jól közelítik a humán VR1-en mért értékeket.