

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A TRPV1 ÉS TRPA1 IONCSATORNÁK, VALAMINT
SZENZOROS NEUROPEPTIDEK EXPRESSZIÓJA ÉS SZEREPE
BŐR ÉS BÉL GYULLADÁSOS FOLYAMATAIBAN**



KUN JÓZSEF

**Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet**

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Neurofarmakológia Program**

**Doktori Iskola és Programvezető: Prof. Dr. Pintér Erika
Témavezető: Prof. Dr. Helyes Zsuzsanna**

2015

BEVEZETÉS

A TRPV1 receptor

Az 1950-60-as években Magyarországon végzett kutatások alapján fedezték fel, hogy az erős paprika csípős anyaga, a kapszaicin szelektíven aktiválja, illetve nagy dózisok ismételt adása után károsítja a fájdalomérző idegvégződések egy hőérzékeny csoportját [1,2]. A következő évtizedben szintén hazánkban született meg az a koncepció, mely szerint a kapszaicin a plazmamembránban egy specifikus receptoron hat [3], amelyet végül 1997-ben klónoztak és ma Transiens Receptor Potenciál Vanilloid 1 (TRPV1) ioncsatornaként ismert [4]. A patkány Trpv1 cDNS egy 95 kDa nagyságú, nem szelektív kation csatorna alegységet kódol, amely a hátsó gyöki ganglionok (DRG), a trigeminus és a vagus ganglionok kis átmérőjű szenzoros neuronjai jelentős mértékben kifejeznek. A TRPV1 alegység hat transzmembrán doménnel és kiterjedt N-, C-terminális régiókkal rendelkezik. Az alegységek tetramer és/vagy heteromer csatorna komplexeket képeznek.

A TRPV1-et a kapszaicinen kívül fájdalmas hőinger ($>43\text{ }^{\circ}\text{C}$) és protonok ($\text{pH} < 6,0$), valamint többféle gyulladás- és fájdalomkeltő endogén molekula aktivál (pl. N-arachidonoil-dopamin: NADA, lipoxigenáz termékek, anandamid), vagy a perifériás idegvégződésen szenzitizál (pl. bradikinin, adenzin-trifoszfát: ATP, idegi növekedési faktor: NGF), illetve exogén vanilloidok aktiválnak [5,6]. Az utóbbi agonistacsoportba tartozó kapszaicin és ultrapotens analógja, a reziniferatoxin (RTX) a receptor intracelluláris és transzmembrán régióján hat dóziszfüggő módon [7]. Az RTX kémiai szerkezete magyarázza ultrapotens tulajdonságát [8]. A TRPV1 izgatásával generált akciós potenciál következménye az érzőműködés és a nocicepció kialakulása. Így egyfelől különböző szenzoros modalitások (fájdalom, viszketés, hőérzékelés, stb.) jelátvitelét közvetítik (*afferens funkció*). Másrészt a kapszaicin-érzékeny szenzoros rostok aktiválása többféle, főleg gyulladáskeltő szenzoros neuropeptid felszabadulásához vezet (*lokális efferens funkció*) [9,10]. Az aktivált perifériás végződésekből olyan neuropeptidok szabadulnak fel (P anyag, neurokinin A: NKA, neurokinin B: NKB, kalcitonin gén-rokon peptid: CGRP), amelyek az arteriolák erőteljes tágulatát, a venulákból lokális plazmafehérje-kiáramlást, valamint gyulladásos sejtek aktivációját okozzák a beidegzési területen [11]. Az így létrejövő neurogén gyulladás számos betegség kialakulásában szerepet játszik, úgy mint asthma bronchiale, allergiás rhinitis, conjunctivitis és dermatitis, ekcéma, rheumatoid arthritis, migrén, gyulladásos bélbetegségek [12–14]. Munkacsoportunk korábban bizonyította, hogy ezzel párhuzamosan az aktivált, szenzoros idegvégződésből

gyulladáscsökkentő hatású szomatosztatin is felszabadul, amely a szisztémás keringésbe is bekerül (*szenzokrin* hatás) [10,15].

TRPV1 deszenzitizáció

A kapszaicin nem csak szelektíven aktiválja, hanem hosszabb vagy ismétlődő kezelés után deszenzitizálja a TRPV1-et expresszáló C-polimodális nociceptorokat [1,10]. Az így létrejövő *kemoanalgeszia* jelenségét használják ki kísérleti eszközként, amikor a szenzoros TRPV1 funkció hiányát kívánják vizsgálni [10]. Szisztémás TRPV1 deszenzitizációs kísérletekben az RTX-et részesítik előnyben a kapszaicin helyett, mivel előbbi az állatok jobban tolerálják [8]. Az RTX a kapszaicinhez képest 1000-szeres hatékonysággal képes deszenzitizációt kiváltani: a szisztémás RTX dózis a 150-200 µg/kg, míg a kapszaicin dózisa a 150-200 mg/kg tartományba esik [1,8,16–18]. Aktiváláskor a TRPV1 elsősorban kalciumionokat enged át a pórusán, amely az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció és vele a membrán depolarizáció növekedéséhez vezet. Lokálisan vagy szisztémásan alkalmazott nagy dózisú kapszaicin kezelés reverzibilis, de hosszantartó analgéziát vált ki, többszöri vagy nagy dózis esetén a szenzoros idegvégződés fizikailag is károsodik [1,10,19]. A kapszaicinnal így módon deszenzitizált állatoknál káros kémiai anyagok hatására nem alakul ki védőreflex vagy neurogén gyulladás, amely arra utal, hogy a gyulladásos mediátorok (P-anyag, NKA, CGRP) kiürülnek a fájdalomérző idegvégződésekből. A szenzoros rostok gyulladásban betöltött szerepét (neurogén komponens) vizsgáló állatkísérletekben a szisztémás RTX előkezelést szelektív farmakológiai eszközként alkalmazzák a TRPV1-pozitív érzőideg-végződések deszenzitizációjára [10]. A nem-neuronális TRPV1 csatornák felfedezésével adódik a kérdés: az évtizedek óta alkalmazott RTX deszenzitizáció vajon továbbra is szelektív kísérleti eszköznek tekinthető-e, amely kizárólag a szenzoros neuronokat érinti, de a nem-neuronális sejtekre nincs hatással? Mivel a krónikus, súlyos fájdalommal járó állapotok kezelésében az eddigi TRPV1 antagonisták nem jutottak túl a II-es fázisú klinikai vizsgálatokon mellékhatásaik (elsősorban a fájdalmas hőküszöb emelkedése) miatt, előtérbe került a kapszaicin-érzékeny idegvégződések deszenzitizációja terápiás eszközként is (pl. Qutenza transzdermális tapasz).

A TRPA1 receptor

A Transiens Receptor Potenciál Ankyrin 1 (TRPA1) a TRPV1-hez hasonló receptor-ioncsatorna molekulaszervezet, funkció és lokalizáció szempontjából [20]. A TRPA1 és a TRPV1 nagymértékben koexpresszálódik a peptiderg, afferens Aδ- és C-rostok egy alpopulációjában,

amelyek sejttestje a dorzális, trigeminális ganglionokban és bolygóideg érződucaiban (ggl. jugulare, ggl. nodosum) találhatóak [21–24]. A TRPV1-et kifejező neuronok 30-50%-a tartalmaz TRPA1-et is, míg utóbbi ritkán található meg a TRPV1 nélküli neuronokban [25,26]. Az agy több régiójában kimutatták a TRPV1-et [27–30] és a TRPA1 jelenlétére utaló adatok is ismertek [29,31,32]. A TRPA1, TRPV1 általában nem-neuronális sejtekben is együtt fordul elő (pl. epithelium, keratinociták) [6]. A TRPA1 nem szelektív Ca^{2+} -csatornaként számos sejtszintű folyamatban tölt be szerepet a szenzoros funkcióktól a homeosztázis fenntartásáig. A receptort az alacsony hőmérséklet ($<17\text{ }^{\circ}\text{C}$), mechanikai ingerek, számtalan elektrofil, irritáns, csípős vegyület aktiválja, közülük több a táplálékban is megtalálható (pl. fahéjaldehid, mentol, allil-izotiocianát, allicin, stb.) [33]. A receptort a gyulladás, oxidatív stressz és szövetkárosodás során felszabaduló endogén agonisták is képesek szenzitizálni/aktiválni [34–37]. A TRPA1 receptor lokalizációja és funkcionális tulajdonságai alapján kulcsszerepet játszik akut és krónikus fájdalomban, gyulladásban. Patofiziológiai jelentősége, potenciális gyógyszercélpont szerepe felmerült többek között a légutak, a kardiovaszkuláris rendszer és a bél gyulladásos betegségeiben [33].

A PACAP

A kapszaicin-érzékeny idegvégződéseken a gyulladáskeltő neuropeptidek mellett (pl. CGRP, P-anyag, egyéb tachykininek, stb.) gyulladáscsökkentő peptidek is expresszálódnak, például a hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP). Utóbbi két különböző molekulaformában létezik: PACAP-27 és PACAP-38, túlnyomóan az utóbbi van jelen az emlős szövetekben [38]. A PACAP a vazoaktív intesztinális peptid (VIP)/szekretin/glukagon peptid szupercsalád leginkább konzervált szerkezetű tagja [38]. A PACAP specifikus receptora a PAC1, amely mind G_s , mind G_q proteinekhez kapcsolódhat, előbbi révén az adenilát-cikláz (AC) jelátviteli útvonalat, utóbbin keresztül a foszfolipáz C (PLC) utat aktiválja. A VPAC1 és VPAC2 receptorok hasonló mértékben kötik a PACAP-ot és VIP-et, és az adenilát ciklázt aktiválják, amely megnövekedett cAMP termeléshez vezet [42]. A PACAP és receptorai széles körben előfordulnak a szervezetben [38], ezáltal számtalan fiziológiai és patofiziológiai folyamatban játszanak szerepet. A peptid alapvetően gyulladáscsökkentő, neuroprotektív funkcióiról ismert. Ugyanakkor a gyulladás, fájdalomkeletkezés irányába is mediálhatja a patofiziológiai folyamatokat a különböző sejteken, receptorvariánsokon/típusokon azonosított, ill. eddig nem ismert splice variánsokon feltételezett "kombinatorikusan"

pleiotróp hatásától függően [38,41,42,45–53]. Munkacsoportunk a közelmúltban bizonyította, hogy a PACAP-38 felszabadul *in vitro* a kapszaicin-érzékeny afferensek stimulált perifériás végződéseiből [54] és *in vivo* a szisztémás keringésbe [46]. A PACAP emberi bőrben való lokalizációját leírták a dermális-epidermális határhoz közeli dermális idegrostokban, szőrtüszőkben, véredényekben, és izzadságmirigyekben [38]. Továbbá, a nagy affinitással bíró PAC1 receptort is kimutatták. Kifejezett PACAP és PAC1 upregulációt figyeltek meg psoriasisos betegekben, amely a PACAP szerepére utal a bőr gyulladásos folyamataiban [55].

Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel diseases, IBD) a bélrendszer leggyakrabban előforduló krónikus gyulladásos rendellenességei. Közéjük tartozik a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség. A UC csak a vastagbelet érinti, míg a Crohn-betegségben az egész gasztrointesztinális traktust érintheti a krónikusan fennálló gyulladt állapot, de leggyakrabban a vékonybél disztális szakasza, a csípőbél és a vastagbél érintett. Az IBD fő klinikai tünetei a hasi fájdalom, hasmenés, gasztrointesztinális vérzés és testúlycsökkenés [56]. A dextrán nátrium-szulfát sója (DSS) által kiváltott egér colitis az egyik leggyakrabban alkalmazott, nem genetikai IBD modell. A DSS kémiai úton károsítja a bélnyálkahártyát (epitheliális *barriert*), vastagbélgyulladást és fekélyesedést idéz elő, amely a nyálkahártyában a Lieberkühn-féle kripták progresszív elvesztéséhez, a béllumen baktériumösszetételének megváltozásához, valamint a gyulladásos sejtek aktiválásához vezetnek [57,58]. Az IBD az emésztőrendszer fájdalmas, az életminőséget jelentősen rontó, akár életveszélyes betegségévé válhat. Az elérhető immunszuppresszív terápiák komoly mellékhatásokkal járhatnak, és a betegek egy csoportja visszaeső vagy kiújuló betegségtől szenved. Mindez arra sarkall, hogy megértsük az összetett kórélettani mechanizmusokat, kulcsmediátorokat azonosítsunk, és új terápiás célpontokat találjunk [59]. A kapszaicin-érzékeny idegrostok [10,60] az emésztőcsatornát is sűrűn beidegzik [61,62]. Itt is peptid transzmitterek (pl. P-anyag, NKA, CGRP) szabadulnak fel ezekből a rostokból a TRPV1 aktiválás hatására [63]. Az emésztőtraktusban a TRPA1 különböző rendszerekben fordul elő: *extrinsic* elsődleges afferens neuronok, *intrinsic* enterikus neuronok, ill. a nyálkahártya endokrin és epithelsejtjei [20,61,62]. A TRPA1 a béllumenben környezeti kemoszenzorként működik, és gasztrointesztinális funkciókat modulál: fájdalomérzékelés, gyomortónus, fűszeres ételek által kiváltott telítettségérzés, motilitás, szekréció [20]. A TRPA1-aktiváció gyulladásos

neuropeptidek felszabadulásához vezet (tachykininek: P-anyag, NKA; CGRP) a szenzoros idegvégződésekből [64] és neurogén gyulladást váltanak ki. A CGRP szerepe protektívnek bizonyult vastagbélgyulladásban [65,66]. A P-anyag colitist kiváltó és fenntartó szerepű a DSS modellben, valamint colitis ulcerosában szenvedő betegekben [65,67,68]. A TRPA1 aktiváció P-anyag felszabadulást idéz elő, ugyanakkor colitis egérmodellben a receptor *gyulladáskeltő, gyulladáscsökkentő* szerepét vagy *hatás hiányát* egyaránt leírták [65,69–71]. A receptor aktiváció hatására felszabaduló CGRP szerepe protektív vastagbélgyulladásban [65,66]. Munkacsoportunk kimutatta a 90-es években, hogy a szenzoros TRPA1 aktivációja gyulladáscsökkentő peptidek, pl. szomatosztatin felszabadulásához vezet, amely egy ellenregulációs „szenzokrin” hatást vált ki [72,73]. A téma összetettségéhez hozzájárul, hogy a nem-neuronális TRPA1 csatornák élettani szerepét nem ismerjük [6].

CÉLKITŰZÉSEK

1. A kapszaicin/RTX deszenzitizáció károsítja-e az extraneuronális TRPV1 csatornákat?

Fájdalom- és gyulladás állatkísérletes modelljeiben a szenzoros neuronok szerepét kapszaicin vagy RTX kezeléssel történő deszenzitizálással vizsgálják. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a kísérleti módszer valóban szelektív-e a TRPV1-pozitív szenzoros neuronokra és nem károsítja az extraneuronális TRPV1 receptorokat? RTX-deszenzitizált és összehasonlításként sebészileg denervált patkányok bőr és szájnyálkahártya mintáiban terveztünk TRPV1 fehérje- és génexpressziós vizsgálatokat.

2. A kapszaicin által kiváltott bőrgyulladásban milyen szerepe van a TRPV1 és a PACAP közötti kapcsolatnak?

Ismert, hogy *a)* a specifikus TRPV1 agonista kapszaicin neurogén gyulladást vált ki a bőrben, és hogy *b)* a PACAP szerepet játszik akut vazodilatációban gyulladásos folyamatok során. Nem ismert azonban e kettő közti kapcsolat, és hogy a PACAP-nak és specifikus PAC1R receptorának milyen szerepe van ebben a folyamatban. A PACAP és a PAC1R fehérje és mRNS szintű expresszióját vizsgáltuk ezért a talpi, lábháti és háti bőrben, valamint a TRPV1 és PACAP génhiányos egerekben kapszaicinnal kiváltott neurogén, ill. összehasonlításként Komplette Freund adjuváns (CFA) segítségével indukált sejtes immunválaszon alapuló gyulladásban.

3. Milyen szerepet játszik a TRPA1 gyulladásos bélbetegségben?

Elsőként a TRPA1 és a TRPV1 receptor lokalizációjára voltunk kíváncsiak az intakt és gyulladt egér vastagbélben és humán klinikai mintákban, különös tekintettel azok extraneuronális előfordulására. Majd Trpa1 KO egerekben dextrán-szulfát nátrium sójával (DSS) kiváltott colitisben kívántuk vizsgálni a receptor szerepét, ill. a mögöttes mechanizmusok felderítésére a lokális neuropeptid útvonalakat, valamint citokinek/kemokinek szintézisét a disztális vastagbélben.

KÍSÉRLETI MODELLEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Sebészi denerválás patkányban

6 hím Wistar patkány (tömeg: kb. 300 g) jobb hátsó lábán denerválást végeztünk (*n. ischiadicus* és a *n. saphenust* átvágása comb magasságában, nátrium-pentobarbitál altatás alatt), amellyel az idegrostok degenerálódását idéztük elő. Öt nappal később a nátrium-pentobarbitállal túlaltatott állatokat feláldoztuk. A denervált és kontroll hátsó lábak dorzális (szőrrel borított) és plantáris (szőrtelen) bőrét kimetszettük, két darabra vágtuk kvantitatív qPCR és immunhisztokémiai vizsgálatok céljára.

RTX deszenzitizáció patkányban

Öt hím patkányt deszenzitizáltunk RTX kezeléssel: 30, 70, és 100 µg/ttkg RTX s.c., három egymást követő napon [74]. Öt állat fiziológiás sóoldatot kapott kontrollként. Az állatokat két héttel később feláldoztuk, a hátsó lábak dorzális és plantáris bőr-, és szájnyálkahártya mintáit kimetszettük qPCR és immunhisztokémiai jelölés céljából.

Akut bőrgyulladás kiváltása egérben

Kísérleteinket hím CD1 (25-35g) és a CD1 törzsből létrehozott PACAP (Adcyap1) génhiányos, ill. C57Bl/6 és Trpv1 KO egereken végeztük. Az altatást ketamin-xilazinnal (100 mg/kg ketamin *i.p.*) végeztük, majd a gerincvelő megszakításával leöltük az állatokat és kimetszettük a bőrmintákat. A szövetmintákat három darabra vágtuk, az egyik RNAlater folyadékba került molekuláris biológiai vizsgálatokra, egy másikat lefagyasztottunk -20°C-on radioimmunassay mérésekhez, a fennmaradó részt formaldehidben fixáltuk. *Neurogén*, ill. *vegyes típusú* gyulladásos reakciót váltottunk ki 50 µl kapszaicin (100 µg/ml) intraplantáris injekciójával, ill. teljes Freund-adjuvánssal (complete Freund's adjuvant: CFA; elölt *Mycobacterium tuberculosis* szuszpenziója paraffinolajban; 50 µl, 1 mg/ml) a bal hátsó lábba.

A megfelelő oldószert azonos térfogatra került befecskendezésre az ellenoldali lábba. Az egereket mélyaltatásban kivéztettük 24 órával a kapszaicin vagy CFA adása után. A hátsó lábból származó talpi és lábhati, valamint hati bórdrabokat, ill. kontrollként fül, agyalapi mirigy és hipotalamusz szövetmintákat kettévágtuk. A kapszaicin és CFA által kiváltott lábduzzadás mértékének meghatározására a láb térfogatát pletizmométer segítségével mértük meg (Ugo Basile Type 7140), a gyulladás kiváltása előtt és utána többször. Az ödémát a kezdeti kontroll %-ában fejeztük ki (n=6-8 csoportonként) [75].

Krónikus vastagbélgyulladás kiváltása egérben

Krónikus vastagbélgyuladást (colitis) váltottunk ki WT és Trpa1 KO hím egerek ivóvizébe 10 napon keresztül adagolt 2% dextrán-szulfáttal (DSS). A vad és KO állatokat véletlenszerűen osztottuk be egy csapvizet ivó kontrollcsoportra (1-1 kontrollcsoport/genotípus, n=5/csoport) és DSS-t kapó csoportokra (n=9 WT és n=9 KO). 3-3 vad és génhiányos egeret választottunk ki véletlenszerűen a DSS-kezelés 3., 7. és 10. napján, amelyet előző éjjeli ételmegvonás után, ketamin-xilazin mélyaltatásban leöltünk. A vastagbél disztális harmadát kimetszettük a további vizsgálatok céljára. *Betegségaktivitási Index meghatározása:* a colitis klinikai tünetei (testtömeg-változás, székletkonzisztencia, széklet vértartalma) a kezelés 1-10. napján pontozásra került. A széklet vértartalmát Hemocare teszttel határoztuk meg. A 3 paraméter pontszámait átlagoltuk az egyes egerek esetében, amellyel megkaptuk a Betegségaktivitási Index (Disease Activity Index, DAI) értékét [76]. *Szöveti elemzés:* a disztális vastagbél mintákat 40 mg/ml pufferelt formaldehidben fixáltuk, metszeteket készítettünk (5 µm), majd hematoxin-eozin festést végeztünk. Digitális mikrofotókat készítettünk Olympus BX51 mikroszkóp és Olympus DP50 fényképezőgép segítségével. A gyulladásos elváltozásokat patológus szakértő értékelte és pontozta [76], aki nem vett részt a kísérletben.

Klinikai minták

A vastagbél biopsziás mintavétel a PTE Klinikai Központ I.sz. Belgyógyászati Klinikán három betegcsoportból történt: 1. nem gyulladásos bélbetegség vagy szűrővizsgálatra érkezett egyén (n=5); 2. vastagbél tumor (polypus coli, adenocarcinoma, n=8); 3. colitis ulcerosa vagy Crohn betegség (n=10). A mintákat RNALater folyadékban tároltuk -80°C-on a qPCR vizsgálatokhoz. Az immunhisztokémiai mintákat formaldehidben tároltuk.

mRNS kifejeződés vizsgálata

A szövetmintákat 1 ml TRI reagensben homogenizáltuk és a gyártó utasításainak megfelelően teljes RNS-t izoláltunk belőlük. Az izolált RNS mennyiségét és tisztaságát Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer segítségével határoztuk meg. Mintánként 1 µg totál RNS-t írtunk át reverz transzkripcióval cDNS-re. A cDNS-ből hagyományos PCR és gél alapú detektálás (Gapdh, PACAP/Adcyap1, PAC1R/Adcyap1r1 specifikus primerek) vagy kvantitatív PCR módszerrel (TRPV1, TRPA1, TNFα, IL-1rn, M-csf, BLC/Cxcl13, szomatosztatin, Tac1, Tacr1, Tac3, GAPDH, GUSB, Hprt1 specifikus primerek vagy TaqMan próbák) vizsgáltuk a génkifejeződést.

Szövettani, immunhisztokémiai vizsgálatok

A talpi bőrszövet mintákat 4%-os paraformaldehidben fixáltuk. A morfológiai vizsgálatokhoz hematoxilin-eozin festést alkalmaztunk. *Patkány denerválás szövetmintái:* a metszeteket előbb 1:1000-es hígításban nyúl poliklonális anti-TRPV1 antitesttel inkubáltuk 1 órán keresztül, majd másodlagos torna-peroxidázzal konjugált EnVision system anti-nyúl szekunder antitesttel, végül a TRPV1 receptorok immunlokalizációját diamino-benzidinnel (DAB) hívtuk elő 10 percre, magfestést hematoxilinnal végeztünk. Az immunpozitivitását szemikvantitatív pontozással határoztuk meg egy, a kísérletekben részt nem vevő patológus segítségével. Image Pro Plus 4.5 szoftverrel analizáltuk a TRPV1 pozitív keratinociták számát. *Bőrgyulladás modell mintái:* a metszeteket inkubáltuk nyúlban termeltetett anti-PAC1 antitesttel (1:100), a megfelelő Alexa Fluor "568" másodlagos antitesttel (1:1000). Digitális fényképeket készítettünk egy CCD kamerával felszerelt Nikon Eclipse 80i mikroszkóp és a Spot software package segítségével. A szemikvantitatív immunfluoreszcencia meghatározásához a PAC1 intenzitást ImageJ 1.440 szofverrel mértük. *Colitis model és colitis klinikai minták:* a poliklonális elsődleges antitestek: anti-CD68 (KP1): ab125212 1:300 hígításban; egér és humán TRPA1 antitest: ab68847 1:300 hígításban, a specificitását teszteltük az immunizáló peptiddel történő preadszorpcióval (ab150297, 1:100 hígításban); egér TRPV1 antitest ab74813 1:300 hígításban, a specificitását teszteltük az immunizáló peptiddel történő preadszorpcióval (ab190844 1:100 hígításban; humán TRPV1 antitest: GP14100 1:100 hígításban, a specificitását teszteltük az immunizáló peptiddel történő preadszorpcióval (P14100 1:10 hígításban, Neuromics). Másodlagos antitest: torna-peroxidázzal konjugált EnVision system megfelelő anti-nyúl vagy anti-tengerimalac ntitesttel (Dako-Cytomation). Előhívás: diamino-benzidin (DAB), magfestést: hematoxilin.

Radioimmunassay

A PACAP-38-szerű immunreaktivitás (PACAP-38-LI) meghatározása egy specifikus és érzékeny RIA technikával történt laboratóriumunkban [77]. A kimetszett bőrminták tömegét lemértük, és steril foszfát-pufferelt fiziológiás sóoldatban (PBS) homogenizáltuk. A PACAP 24-38 peptidszármazék ^{125}I jódízotóppal való jelölését saját laboratóriumunkban végeztük. 4°C-on 48-72 óráig történt inkubáció után az antitesthez kötött jelölt peptidet tartalmazó frakciót elválasztottuk a szabad jelölt peptidektől. A szénhez kötött szabad peptidfrakció radioaktivitását NZ310 típusú gamma számlálóval mértük. Ebből következtettünk az ellenanyaghoz kötött radioaktivitás értékére, majd a kalibrációs görbéről leolvastuk az ismeretlen minta neuropeptid koncentrációját.

Luminex RNS assay

QuantiGene 2.0 Plex Assay (Plex Set 21491 MOUSE 8 plex Magnetic Beads; kat. szám: 321491; Affymetrix Inc./Panomics) segítségével kvantifikáltuk 1 referenciagén (beta-aktin) és 7 célgén (Trpv1, Trpa1, Sstr1, Sstr4, Adcyap1r1, Vipr1, Vipr2) mRNS szintjét az egér disztális vastagbél mintákból izolált totál RNS-ből a gyártó instrukcióinak megfelelően.

Luminex Multiplex Immunassay

A kimetszett és -80°C-on tárolt egér disztális vastagbél szövetmintákat a mérés megkezdése előtt kiolvasztottuk, lemértük a tömegüket, és azonnal proteáz inhibitor (10 mg/ml fenil-metil-szulfonil-fluorid: PMSF) tartalmazó PBS oldatba helyeztük, majd homogenizáltuk. Ezután Triton X-100-at adtunk a mintákhoz és centrifugáltuk a sejttörmelék eltávolításához. Az assay a következő analitokra specifikus esődleges antitesteket tartalmazta mikrogöngyhöz konjugáltan: 1. interleukin-1 β (IL-1 β); 2. monocita chemotaktikus protein-1 (MCP-1, más néven chemokine /C-C motif/ ligand 2: CLC2); 3. *monokine induced by gamma interferon* (MIG, más néven chemokine, C-X-C motif ligand 9: CXCL9); 4. *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES, más néven chemokine /C-C motif/ ligand 5: CCL5).

Statisztika

Az eredményeket átlag $\pm$ SEM formában fejeztük ki. Az állatok egy csoportban egyszerre elemzett számának (n=3-6 állat/csoport) megfelelően nem paraméteres statisztikai próbákat alkalmaztunk (Kruskal-Wallis és Mann-Whitney próba). Betegségaktivitási Index: a két genotípus összehasonlításakor az egyszerre vizsgált nagyobb elemszám (n=14/genotípus)

miatt, a normálosztás tesztelése után (Kolmogorov-Smirnov próba): kétutas ANOVA és Bonferroni *post hoc* próba. A bőrgyulladásos kísérletekből (ödémakeletkezés, PAC1 immunreaktivitás) származó adatok: ANOVA, Bonferroni *post hoc* próba. A statisztikai számításokat GraphPad Prism 5.02 for Windows szoftverrel végeztük. $p < 0,05$ -t fogadtunk el szignifikánsnak minden esetben.

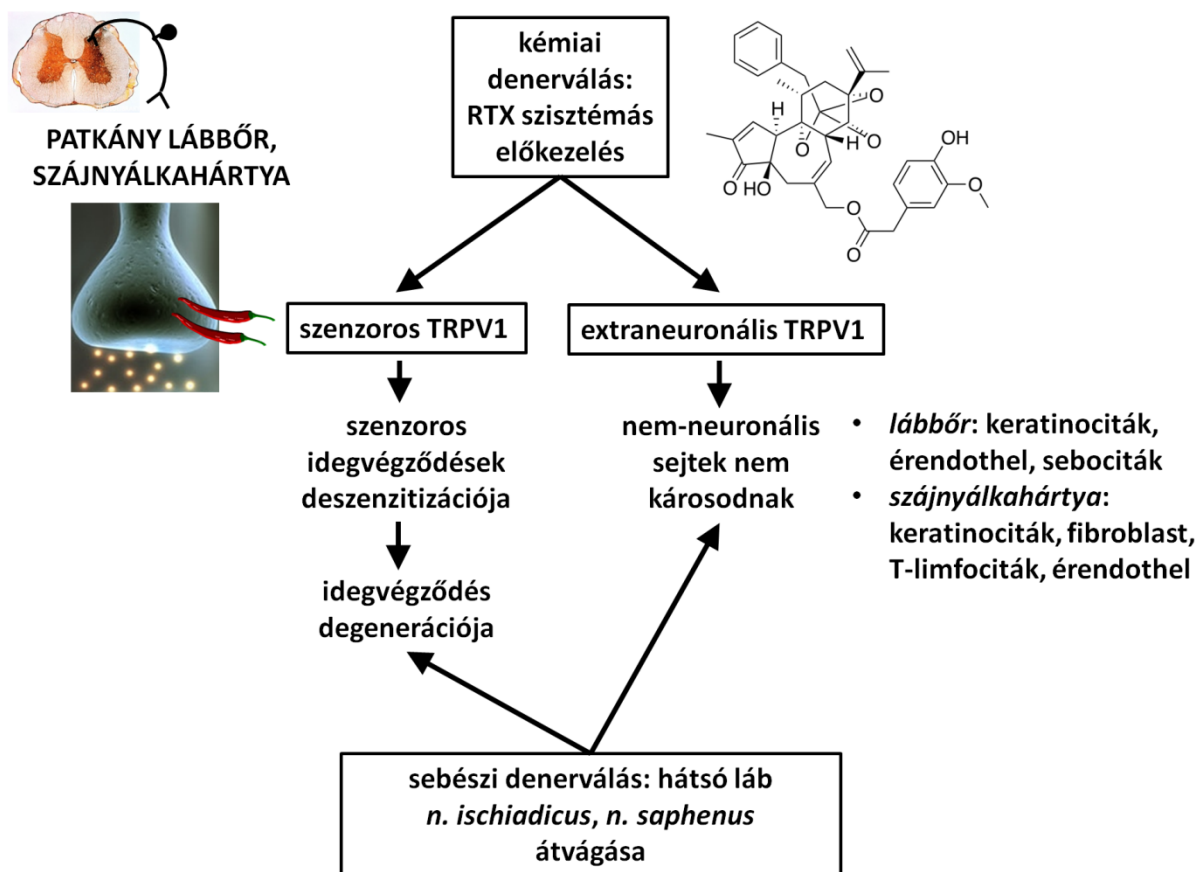
EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉSEK

1. A kémiai és sebészi denerváció hatása a nem-neuronális TRPV1 kifejeződésére patkány szájnyálkahártyában és bőrben

- a.** A Trpv1 receptor mRNS az előzetes várakozásaink szerint kimutatható volt qPCR-al a lábhati és talpi bőrben, valamint a szájnyálkahártyában.
- b.** A relatív Trpv1 mRNS expresszió nem változott sem a kémiai (RTX) deszenzitizáció, sem a sebészi denerválás hatására a lábhati és a talpi bőrben.
- c.** A szövettípusok közül a szájnyálkahártya mutatja a legmagasabb mértékű Trpv1 génexpressziót, amelyet a dorzális és plantáris bőr követ.
- d.** TRPV1 protein immunfestődést detektáltunk a lábi bőr keratinocitákon, a talpbőr kapilláris endothel sejteken, a dorzális bőrben sebocitákon, továbbá szájnyálkahártyában keratinocitákon, a kötőszövetben fibroblastokon, limfocitákon és érendothel sejteken.
- e.** A TRPV1 immunfestődés intenzitása nem mutatott különbséget a három szöveti régióban és nem változott RTX deszenzitizáció vagy sebészi denerválás hatására.

Eredményeink alapján az RTX előkezelés kizárólag a kapszaicin-szenzitív neuronokra citotoxikus, nem károsítja az extraneuronális TRPV1 receptorokat a patkány talpi, lábhati bőrben és szájnyálkahártyában. A Ca^{2+} -toxicitás hiánya nem-neuronális sejteken a kisebb TRPV1 receptorsűrűsége, eltérő sejtstruktúrára (pl. külső sejtmembrán lipid raft összetétel; intracelluláris komplexek), az ioncsatorna eltérő érzékenysége utalhat. Továbbra is szelektív farmakológiai eszközként tekinthetünk az RTX/kapszaicin-deszenzitizációra, amellyel a szenzoros TRPV1 funkciók vizsgálhatók kísérletesen. Adataink az sugallják, hogy az

RTX/kapszaicin deszenzitizáción alapuló terápiák nem károsítják extraneuronálisan a TRPV1-et, ill. az ioncsatornát kifejező nem-neuronális sejteket.



1. ábra. Eredményeink összefoglalása.

2. A TRPV1 és a PACAP közötti kapcsolat hatása a kapszaicin által kiváltott bőrgyulladásban

a. A PACAP-38 immunreaktivitás (IR) kimutatható a különböző egér bőrminták homogenizátumában. A koncentrációja hasonló volt (20 és 25 fmol/mg nedves szövet) a talpi és lábháti bőrben és a fülben, míg kifejezetten kisebb (7-8 fmol/mg) a háti bőrben.

b. A PACAP-IR jelenléte mellett a peptid a bőrben mRNS szinten is kimutatható volt, a Gapdh referenciagénhez mért relatív expressziója hasonló volt a vizsgált bőrrégiókban.

c. A PACAP specifikus receptora, a PAC1 szintén kimutatható volt az egér bőrben. A PAC1 (Adcyap1r1) mRNS viszonylag állandó expressziót mutatott a különböző bőrterületeken, a PAC1-IR kimutatható volt a talpbőr papilláris rétegében.

d. A kapszaicin szignifikáns, több, mint kétszeres PACAP-38-IR növekedést idézett elő a talpi bőrben 24 órával a beadása után, míg a kontralaterális, nem gyulladt oldalon nem volt változás. Ezzel ellentétben a láb talpi felszínbe adott CFA injekció nem befolyásolta a PACAP-IR-t.

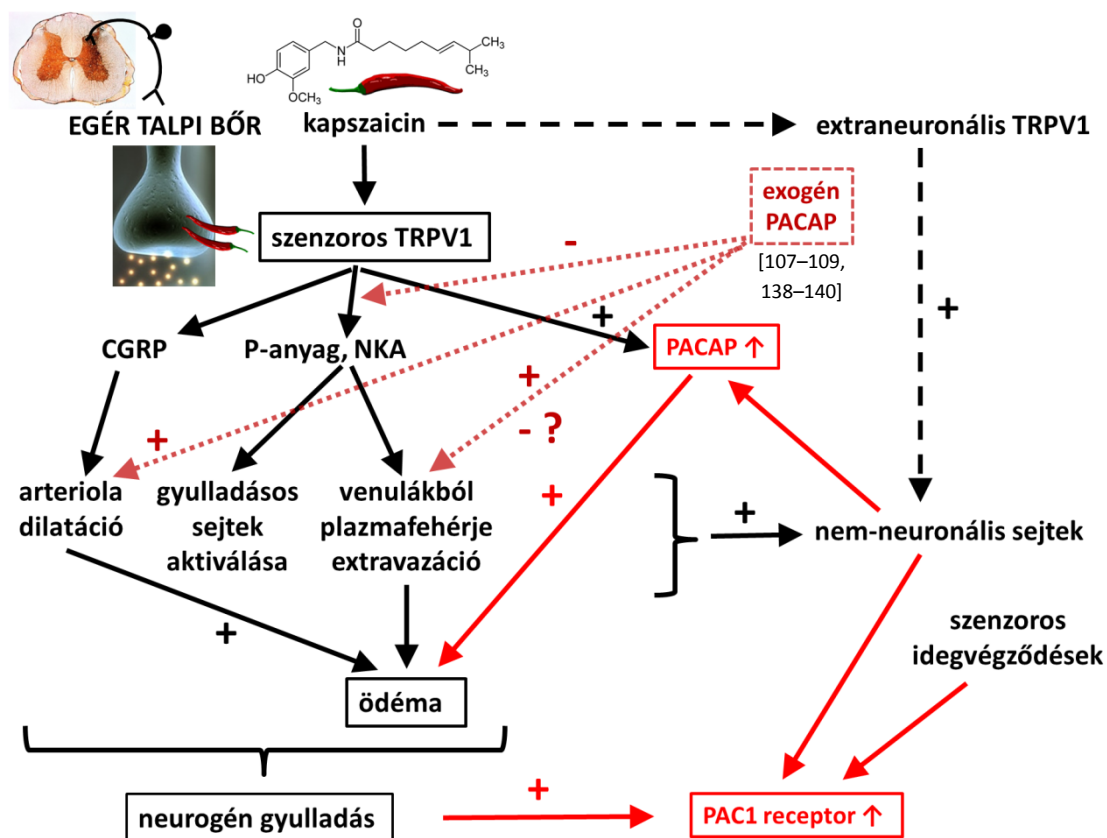
e. A PACAP (Adcyap1) mRNS expresszió a gyulladt talpi bőrben szignifikánsan magasabb volt 24 órával a kapszaicinkezelés után, míg a CFA injekciót követően nem változott. A PAC1 receptor (Adcyap1r1) mRNS szintén upregulálódott a kapszaicinre, de nem a CFA-ra adott válaszként. A lábháti bőrben a PACAP és PAC1 mRNS változatlan maradt.

f. Az immunhisztokémiai eredményeink alapján vad típusú egerekben a kapszaicin kiváltotta talpi bőrduzzadás hatására jelentősen megnövekedett a PAC1 receptorfehérje jelenléte.

g. A kapszaicin által kiváltott neurogén gyulladáshoz való válasz PACAP és TRPV1 hiányos egerekben szignifikánsan kisebb volt, mint a vad típusú megfelelőikben.

h. Intraplantáris CFA adása szintén a láb duzzadását eredményezte, de nem volt különbség a CFA-kiváltotta ödéma között sem a PACAP (Adcyap1), sem a Trpv1 génhíányos egerekben a megfelelő vad típusú csoportokhoz képest.

Kimutattuk a PACAP és a PAC1 receptor kifejeződését és kapszaicin közvetítette upregulációját egér bőrben, mRNS és peptid szinten egyaránt. PACAP-hiányos egerekkel kimutattuk továbbá a peptid funkcionális jelentőségét: a PACAP a TRPV1 aktiváció által kiváltott akut neurogén ödémaképződés, de nem a CFA kiváltotta sejtes dominanciájú gyulladás fontos mediátora. Ennek hátterében a PACAP arteriola dilatációt és plazmafehérje extravazációt növelő hatása állhat.

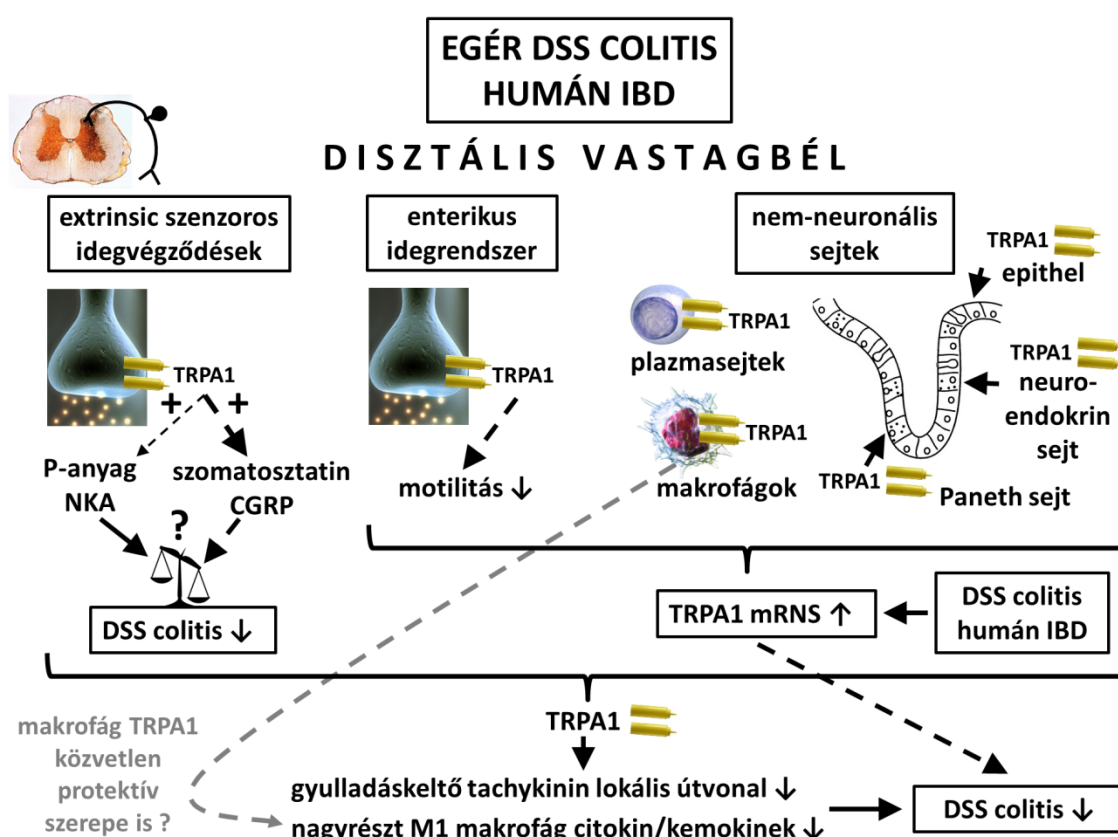


2. ábra. Eredményeink összefoglalása.

3. A TRPA1 kifejeződése és szerepe colitisben

- a. Egér colitisben és humán gyulladásos bélbetegségben számos neuronális (szenzoros és autonóm idegrendszer) és nem-neuronális sejt (bélepithel, neuroendokrin, makrofág, plazmasejt) expresszálja a TRPA1 receptort.
- b. A TRPA1 jelenléte protektív DSS-colitis egérmodellben a szövettani pontozás és a Betegségaktivitási Index értékei alapján.
- c. A TRPA1 mRNS klinikai vastagbél mintákban (aktív IBD) és egér colitis modellben egyaránt upregulálódott.
- d. Egér DSS-colitisben TRPA1 jelenlétében szignifikánsan csökkent a lokális tachykinin rendszer (P-anyag, NKA, NKB, NK1 receptor) és számos citokin/kemokin (TNF α , IL-1 β , MCP-1, MIG, BLC) mRNS vagy fehérjeszinten mért kifejeződése.

Egér DSS-colitis modellben a TRPA1 receptor aktivációja csökkentette a lokális, gyulladásokeltő tachykinin rendszer, továbbá számos citokin/kemokin szintjét, többek között a klasszikus módon aktivált M1 makrofágok által termelt mediátorokat. Ebben fontos szerepet játszhat a makrofágfunkciók gátlása, amelyben az ezeken a sejteken általunk kimutatott TRPA1 közvetlen funkciója is lehetséges. A TRPA1 protektív hatásában szerepet játszhat a receptoraktiváció hatására a szenzoros neuronokból felszabaduló szomatosztatin és CGRP. A TRPA1 ígéretes célpont lehet a gyulladásos bélbetegségek kutatásában.

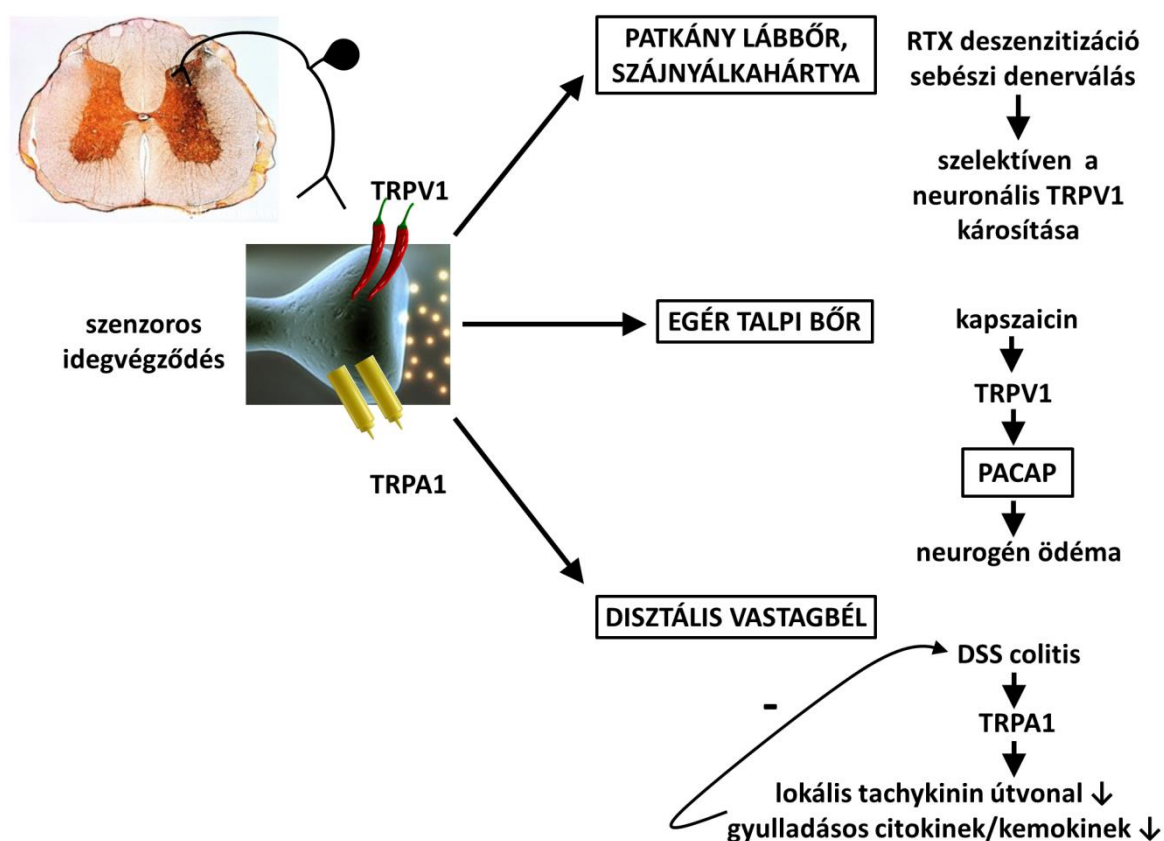


3. ábra. Eredményeink összefoglalása.

A DOLGOZAT LEGFONTOSABB EREDMÉNYEINEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Dolgozatom legfontosabb eredményeinek összefoglalásaként elmondható, hogy

- 1) az RTX előkezelés kizárólag a kapszaicin-szenzitív neuronokra citotoxikus;
- 2) a TRPV1 aktiváció által kiváltott akut neurogén ödémaképződés fontos mediátora a PACAP;
- 3) a TRPA1 receptor protektív egér DSS-colitis modellben.



4. ábra. Eredményeink összefoglalása.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném hálámat kifejezni témavezetőmnek, Helyes Zsuzsanna professzornak, hogy bevezetett a kutatás világába és szakmai, személyes példamutatásával, pozitív szemléletével korábban nem remélt távlatok elérésére sarkallt. Hálás köszönetem Pintér Erika professzornak, intézetvezetőnek, Doktori Iskola és Programvezetőnek, aki gyakorlatilag szintén témavezetőmként, kutatói és emberi értékek átadásával ösztönzött. Köszönöm Szolcsányi János Professzor Úrnak, hogy mindvégig figyelemmel kísérte munkámat és iránymutatásokkal látott el.

Köszönöm Dr. Kemény Ágnes és Dr. Szőke Éva lelkes segítségét. Külön köszönöm Hírné Perkecz Anikónak és Bagoly Teréznek a nélkülözhetetlen munkát, és nem utolsósorban odaadó asszisztensemnek, Buzási Ádámné Annának az együtt töltött vidám perceket. Köszönöm Dr. Szitter István, Dr. Sándor Katalin, Dr. Tékus Valéria és Olaszné Zádor Csilla állatkísérletekben való közreműködését. Köszönet illeti továbbá a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet valamennyi munkatársát, az összes kutatót, PhD hallgatót, az asszisztenseket és állatgondozókat, hogy munkámat kivételesen segítőkész, támogató légkörben végezhettem.

Eredményeim nem jöhettek volna létre külső együttműködők nélkül. Köszönöm Dr. Bíró Tamásnak (Debreceni Egyetem) az értékes kooperációt, Dr. Szabadfi Krisztinának (TTK Kísérletes Állattani és Neurobiológiai Tanszék), Dr. Kereskai Lászlónak (Pathológiai Intézet) és Dr. Gaszner Balásznak (Anatómiai Intézet) a szövettani munkában nyújtott segítséget. Köszönettel tartozom a klinikai mintákért Dr. Szabó Imrének, Dr. Vincze Áronnak és Dr. Gódi Szilárdnak (I. sz. Belgyógyászati Klinika), továbbá a metodikai segítségért az Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet munkatársainak: Dr. Polgár Beátának, Dr. Palkovics Tamásnak és Kiss Áginak. Külön köszönöm Nagy Ágnes és Kovács Sándor (PTE SzKK Növénybiológiai Csoport) szakmai és baráti támogatását.

Végül, nem lehetek eléggé hálás családomnak, akik mindvégig támogattak és megfelelő háttérrel biztosítottak a munkámhoz.

Köszönöm a Nemzeti Kiválóság Program Apáczai Csere János Doktoranduszi Ösztöndíj (TÁMOP 4.2.4.A/1-11-1-2012-0001) támogatását.

I. Irodalomjegyzék

1. Jancsó N, Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J (1967) Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol Chemother* 31: 138–151.
2. Jancsó N (1960) Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull Millard Fill Hosp*: 53–77.
3. Szolcsányi J, Jancso-Gabor A (1975) Sensory effects of capsaicin congeners. Part II: Importance of chemical structure and pungency in desensitizing activity of capsaicin-type compounds. *Arzneimittelforschung* 26: 33–37.
4. Caterina MJ, Schumacher M a, Tominaga M, Rosen T a, Levine JD, et al. (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816–824.
5. Starowicz K, Nigam S, Di Marzo V (2007) Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. *Pharmacol Ther* 114: 13–33.
6. Fernandes ES, Fernandes M a, Keeble JE (2012) The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol* 166: 510–521.
7. Calixto JB, Kassuya C a L, André E, Ferreira J (2005) Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. *Pharmacol Ther* 106: 179–208.
8. Szallasi A, Blumberg PM (1999) Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms. *Pharmacol Rev* 51: 159–211.
9. Szolcsányi J (1996) Capsaicin-sensitive sensory nerve terminals with local and systemic efferent functions : facts and scopes of an unorthodox neuroregulatory mechanisms. *Prog Brain Res* 113: 343–359.
10. Szolcsányi J (2004) Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 38: 377–384.
11. Holzer P (1998) Implications of Tachykinins and Calcitonin Gene-Related Peptide in. *Digestion* 43: 269–283.
12. Maggi CA (1995) Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiol* 45: 1–98.
13. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S (2008) The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int* 101 Suppl : 2–6.
14. Geppetti P, Holzer P (1996) Neurogenic inflammation. CRC Press.
15. Helyes Z, Pinter E, Szolcsanyi J (2009) Regulatory role of sensory neuropeptides in inflammation. In: Kovacs M, Merchantahler I, editors. *Neuropeptides and Peptide Analogs*. Kerala, India: Research Signpost, Vol. 661. pp. 111–141.
16. Sugimoto T, Xiao C, Ichikawa H (1998) Neonatal primary neuronal death induced by capsaicin and axotomy involves an apoptotic mechanism. *Brain Res* 807: 147–154.

17. Ohtori S, Chiba T, Takahashi K, Ino H, Yamagata M, et al. (2000) Neonatal capsaicin treatment decreased substance P receptor immunoreactivity in lamina III neurons of the dorsal horn. *Neurosci Res* 38: 147–154.
18. Maggi C, Patacchini R, Tramontana M, Amann R, Giuliani S, et al. (1990) Similarities and differences in the action of resiniferatoxin and capsaicin on central and peripheral endings of primary sensory neurons. *Neuroscience* 37: 531–539.
19. Jancsó G, Kiraly E, Jancsó-Gábor A (1977) Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature* 270: 741–743.
20. Nilius B, Appendino G, Owsianik G (2012) The transient receptor potential channel TRPA1: from gene to pathophysiology. *Pflugers Arch* 464: 425–458.
21. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, et al. (2003) ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112: 819–829.
22. Jordt S, Bautista DM, Chuang H, Meng ID, Julius D (2004) Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 427: 260–264.
23. Nagata K, Duggan A, Kumar G, Garcia-Añoveros J (2005) Nociceptor and hair cell transducer properties of TRPA1, a channel for pain and hearing. *J Neurosci* 25: 4052–4061.
24. Spahn V, Stein C, Zöllner C (2014) Modulation of transient receptor vanilloid 1 activity by transient receptor potential ankyrin 1. *Mol Pharmacol* 85: 335–344.
25. Kobayashi K, Fukuoka T, Obata K, Yamanaka H, Dai Y, et al. (2005) Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with delta/c-fibers and colocalization with trk receptors. *J Comp Neurol* 493: 596–606.
26. Storti B, Bizzarri R, Cardarelli F, Beltram F (2012) Intact microtubules preserve transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) functionality through receptor binding. *J Biol Chem* 287: 7803–7811.
27. Steenland HW, Ko SW, Wu L-J, Zhuo M (2006) Hot receptors in the brain. *Mol Pain* 2: 34.
28. Han P, Korepanova A V, Vos MH, Moreland RB, Chiu ML, et al. (2013) Quantification of TRPV1 protein levels in rat tissues to understand its physiological roles. *J Mol Neurosci* 50: 23–32.
29. Nilius B, Szallasi A (2014) Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. *Pharmacol Rev* 66: 676–814.
30. Tóth A, Boczán J, Kedei N, Lizanecz E, Bagi Z, et al. (2005) Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 135: 162–168.
31. Doihara H, Nozawa K, Kawabata-Shoda E, Kojima R, Yokoyama T, et al. (2009) Molecular cloning and characterization of dog TRPA1 and AITC stimulate the gastrointestinal motility through TRPA1 in conscious dogs. *Eur J Pharmacol* 617: 124–129.
32. De Moura JC, Noroes MM, Rachetti VDPS, Lobão-Soares B, Preti D, et al. (2014) The blockade of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) signaling mediates antidepressant- and anxiolytic-like actions in mice. *Br J Pharmacol* 1: 1–26.
33. Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M (2013) TRPA1: A gatekeeper for inflammation. *Annu Rev Physiol* 75: 181–200.
34. Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, et al. (2004) Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 41: 849–857.

35. Taylor-Clark TE, McAlexander M a, Nassenstein C, Sheardown S a, Wilson S, et al. (2008) Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononanal. *J Physiol* 586: 3447–3459.
36. Takahashi N, Mizuno Y, Kozai D (2008) Molecular characterization of TRPA1 channel activation by cysteine-reactive inflammatory mediators. *Channels* 2: 1–12.
37. Takahashi N, Mori Y (2011) TRP Channels as Sensors and Signal Integrators of Redox Status Changes. *Front Pharmacol* 2: 58.
38. Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, Basille M, Burel D, et al. (2009) Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and Its Receptors: 20 Years after the Discovery. *Pharmacol Rev* 61: 283–357.
39. Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minaminot N, Ueharas A, et al. (1989) ISOLATION OF A NOVEL 38 RESIDUE-HYPOTHALAMIC POLYPEPTIDE WHICH STIMULATES ADENYLATE CYCLASE IN PITUITARY CELLS. *Biochem Biophys Res Commun* 164: 567–574.
40. Arimura A (1998) Perspectives on pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the neuroendocrine, endocrine, and nervous systems. *Jpn J Physiol* 48: 301–331.
41. Arimura A (2007) PACAP: the road to discovery. *Peptides* 28: 1617–1619.
42. Dickson L, Finlayson K (2009) VPAC and PAC receptors: From ligands to function. *Pharmacol Ther* 121: 294–316.
43. Somogyvari-Vigh A, Reglodi D (2004) Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide : A Potential Neuroprotective Peptide. *Curr Pharm Des* 10: 2861–2889.
44. Tan Y-V, Waschek J a (2011) Targeting VIP and PACAP receptor signalling: new therapeutic strategies in multiple sclerosis. *ASN Neuro* 3.
45. Reglodi D, Kiss P, Szabadfi K, Atlasz T, Gabriel R, et al. (2012) PACAP is an endogenous protective factor-insights from PACAP-deficient mice. *J Mol Neurosci* 48: 482–492.
46. Helyes Z, Pozsgai G, Börzsei R, Németh J, Bagoly T, et al. (2007) Inhibitory effect of PACAP-38 on acute neurogenic and non-neurogenic inflammatory processes in the rat. *Peptides* 28: 1847–1855.
47. Kemény A, Reglodi D, Cseharovszky R, Hashimoto H, Baba A, et al. (2010) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide deficiency enhances oxazolone-induced allergic contact dermatitis in mice. *J Mol Neurosci* 42: 443–449.
48. Cardell LO, Stjärne P, Wagstaff SJ, Agustí C, Nadel J a (1997) PACAP-induced plasma extravasation in rat skin. *Regul Pept* 71: 67–71.
49. Tamas A, Reglodi D, Farkas O, Kovesdi E, Pal J, et al. (2012) Effect of PACAP in Central and Peripheral Nerve Injuries. *Int J Mol Sci* 13: 8430–8448.
50. Markovics A, Kormos V, Gaszner B, Lashgarara A, Szoke E, et al. (2012) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice. *Neurobiol Dis* 45: 633–644.
51. Yadav M, Huang M-C, Goetzl EJ (2011) VPAC1 (vasoactive intestinal peptide (VIP) receptor type 1) G protein-coupled receptor mediation of VIP enhancement of murine experimental colitis. *Cell Immunol* 267: 124–132.
52. Chen Y, Zhou Z, Wang Z, Gao H, Zheng X (2004) On PACAP-aggravated experimental acute pancreatitis. *J Biomed Eng* 21: 964–969.

53. El Zein N, Badran B, Sariban E (2008) The neuropeptide pituitary adenylate cyclase activating polypeptide modulates Ca²⁺ and pro-inflammatory functions in human monocytes through the G protein-coupled receptors VPAC-1 and formyl peptide receptor-like 1. *Cell Calcium* 43: 270–284.
54. Németh J, Reglödi D, Pozsgai G, Szabó A, Elekes K, et al. (2006) Effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-38 on sensory neuropeptide release and neurogenic inflammation in rats and mice. *Neuroscience* 143: 223–230.
55. Steinhoff M, McGregor GP, Radleff-Schlimme A, Steinhoff A, Jarry H, et al. (1999) Identification of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and PACAP type 1 receptor in human skin: expression of PACAP-38 is increased in patients with psoriasis. *Regul Pept* 80: 49–55.
56. Rubin DC, Shaker A, Levin MS (2012) Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol* 3: 107.
57. Solomon L, Mansor S, Mallon P, Donnelly E, Hoper M, et al. (2010) The dextran sulphate sodium (DSS) model of colitis: an overview. *Comp Clin Path* 19: 235–239.
58. Perše M, Cerar A (2012) Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks. *J Biomed Biotechnol* 2012: 718617.
59. McLean MH, Neurath MF, Durum SK (2014) Targeting Interleukins for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease-What Lies Beyond Anti-TNF Therapy? *Inflamm Bowel Dis* 20: 389–397.
60. Szolcsányi J (1982) Capsaicin type pungent agents producing pyrexia. *Pyretics and Antipyretics*. pp. 437–478.
61. Holzer P (2011) TRP channels in the digestive system. *Curr Pharm Biotechnol* 12: 24–34.
62. Holzer P (2011) Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol Ther* 131: 142–170.
63. Holzer P (1992) Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 121: 49–146.
64. Trevisani M, Siemens J, Materazzi S, Bautista DM, Nassini R, et al. (2007) 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. *PNAS* 104: 13519–13524.
65. Engel M a, Leffler A, Niedermirtl F, Babes A, Zimmermann K, et al. (2011) TRPA1 and substance P mediate colitis in mice. *Gastroenterology* 141: 1346–1358.
66. Engel M a, Khalil M, Siklosi N, Mueller-Tribbensee SM, Neuhuber WL, et al. (2012) Opposite effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in oxazolone colitis. *Dig Liver Dis* 44: 24–29.
67. Engel MA, Becker C, Reeh PW, Neurath MF (2011) Role of sensory neurons in colitis: increasing evidence for a neuroimmune link in the gut. *Inflamm Bowel Dis* 17: 1030–1033.
68. Bernstein C, Robert M, Eysselein E (1993) Rectal Substance P Concentrations Are Increased in Ulcerative Colitis But Not in Crohn 's Disease . *Am J Gastroenterol* 88: 908–913.
69. Romano B, Borrelli F, Fasolino I, Capasso R, Piscitelli F, et al. (2013) The cannabinoid TRPA1 agonist cannabichromene inhibits nitric oxide production in macrophages and ameliorates murine colitis. *Br J Pharmacol* 169: 213–229.

70. Pozsgai G, Helyes Z, Pinter E (2013) P42 Intricate regulatory role of hydrogen sulfide in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Nitric Oxide* 31: S53–S54.
71. Cattaruzza F, Spreadbury I, Miranda-Morales M, Grady EF, Vanner S, et al. (2010) Transient receptor potential ankyrin-1 has a major role in mediating visceral pain in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298: G81–G91.
72. Szolcsányi J, Helyes Z, Oroszi G, Németh J, Pinter E (1998) Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of sensory fibres of rat sciatic nerve. *Br J Pharmacol* 123: 936–942.
73. Szolcsányi J, Pinter E, Helyes Z, Petho 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.
74. Bánvölgyi A, Pálkás L, Berki T, Clark N, Grant AD, et al. (2005) Evidence for a novel protective role of the vanilloid TRPV1 receptor in a cutaneous contact allergic dermatitis model. *J Neuroimmunol* 169: 86–96.
75. Boros M, Kemény Á, Sebők B, Bagoly T, Perkecz A, et al. (2013) Sulphurous medicinal waters increase somatostatin release: It is a possible mechanism of anti-inflammatory effect of balneotherapy in psoriasis. *Eur J Integr Med* 5: 109–118.
76. Szitter I, Pintér E, Perkecz A, Kemény A, Kun J, et al. (2014) Role of neurokinin 1 receptors in dextran sulfate-induced colitis: studies with gene-deleted mice and the selective receptor antagonist netupitant. *Inflamm Res* DOI 10.1007.
77. Jakab B, Reglodi D, Józsa R, Hollósy T, Tamás A, et al. (2004) Distribution of PACAP-38 in the central nervous system of various species determined by a novel radioimmunoassay. *J Biochem Biophys Methods* 61: 189–198.
78. Abu-Hamdan MD, Drescher MJ, Ramakrishnan N a, Khan KM, Toma VS, et al. (2006) Pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its receptor (PAC1-R) in the cochlea: evidence for specific transcript expression of PAC1-R splice variants in rat microdissected cochlear subfractions. *Neuroscience* 140: 147–161.
79. Dalsgaard T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Larsen CR, Ottesen B (2003) VIP and PACAP display different vasodilatory effects in rabbit coronary and cerebral arteries. *Regul Pept* 110: 179–188.
80. Hannibal J, Fahrenkrug J (2000) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in intrinsic and extrinsic nerves of the rat pancreas. *Cell Tissue Res* 299: 59–70.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

Az értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények

Kun József, Helyes Zsuzsanna, Perkecz Anikó, Bán Ágnes, Polgár Beáta, Szolcsányi János, Pintér Erika

Effect of Surgical and Chemical Sensory Denervation on Non-neural Expression of the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Receptors in the Rat.

JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 48:(3) pp. 795-803. (2012)

IF: 2,504

Helyes Zsuzsanna, **Kun József**, Dobrosi Nóra, Sándor Katalin, Németh József, Perkecz Anikó, Pintér Erika, Szabadfi Krisztina, Gaszner Balázs, Tékus Valéria, Szolcsányi János, *Capsaicin induces skin inflammation via Transient Receptor Potential Vanilloid-1-mediated up-regulation of Pituitary Adenylate-Cyclase Activating Polypeptide*

Közlésre benyújtva a Journal of Investigative Dermatology folyóirathoz, a bírálók kérdéseire a válaszadás folyamatban.

IF: 6,372

Kun József, Szitter István, Kemény Ágnes, Perkecz Anikó, Kereskai László, Pohóczky Krisztina, Vincze Áron, Gódi Szilárd, Szabó Imre, Szolcsányi János, Pintér Erika, Helyes Zsuzsanna *Upregulation of the Transient Receptor Potential Ankyrin 1 ion channel in the inflamed human and mouse colon and its protective roles*

PLoS ONE, megjelenés: 2014. szeptember 29., DOI: 10.1371/journal.pone.0108164

IF: 3,534

Az értekezés alapját képező közlemények kumulatív impakt faktora: 6,038.

Független idézők száma: 4.

Egyéb teljes közlemények

Szitter István, Pintér Erika, Perkecz Anikó, Kemény Ágnes, **Kun József**, Kereskai László, Claudio Pietra, John P. Quinn, Andreas Zimmer, Alexandra Berger, Christopher J. Paige, Helyes Zsuzsanna

Role of neurokinin 1 receptors in dextran sulfate-induced colitis: studies with gene-deleted mice and the selective receptor antagonist netupitant

Inflamm. Res. (2014) 63:399–409

IF: 2,143

Markovics Adrienn, Kormos Viktória, Gaszner Balázs, Arvin Lashgarara, Szőke Éva, Sándor Katalin, Szabadfi Krisztina, Tuka Bernadett, Tajti János, Szolcsányi János, Pintér Erika, Hitoshi Hashimoto, **Kun József**, Reglődi Dóra, Helyes Zsuzsanna

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice.

NEUROBIOLOGY OF DISEASE 45: pp. 633-644. (2012)

IF: 5,403, független idézők: 15.

Az értekezés alapját képező konferencia bemutatók

J. Kun, I. Szitter, Á. Kemény, A. Perkecz, L. Kereskai, Krisztina Pohóczky, Áron Vincze, Szilárd Gódi, Imre Szabó, János Szolcsányi, Erika Pintér, Zsuzsanna Helyes

UPREGULATION OF THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 RECEPTOR IN THE INFLAMED HUMAN AND MOUSE COLON

The 8th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/ Organoprotection and IUPHAR Meeting of the 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Budapest, 2014. szeptember 24-26. (poszter)

J. Kun, I. Szitter, Á. Kemény, A. Perkecz, L. Kereskai, Krisztina Pohóczky, Áron Vincze, Szilárd Gódi, Imre Szabó, János Szolcsányi, Erika Pintér, Zsuzsanna Helyes
UPREGULATION OF THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 ION CHANNEL IN THE INFLAMED HUMAN AND MOUSE COLON AND ITS PROTECTIVE ROLES
The 8th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/ Organoprotection and IUPHAR Meeting of the 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Budapest, 2014. szeptember 24-26. (előadás)

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Á. Kemény, É. Szőke, É. Sághy, D. Ernst, T. Bagoly, A. Perkecz, K. Pohóczky, A. Markovics, V. Tékus, E. Pintér
TRPA1 RECEPTOR HAS A PROTECTIVE ROLE IN DEXTRANE-SULFATE INDUCED MOUSE COLITIS BY DECREASING TACHYKININ AND INFLAMMATORY CYTOKINE EXPRESSIONS
Simmelweis Symposium 2013: Molecular mechanisms and therapeutic targets in inflammatory diseases, Budapest, 2013. november 7-9. (poszter)

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Á. Kemény, D. Ernst, É. Szőke, É. Sághy, T. Kovács, A. Bognár, K. Pohóczky, T. Bagoly, A. Markovics, A. Perkecz, Z. Sándor, E. Pintér
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOR HAS A PROTECTIVE ROLE IN DEXTRANE-SULFATE INDUCED MOUSE COLITIS
Magyar Immunológiai Társaság 42. Vándorgyűlése, Pécs, 2013. október 16-18. (poszter)

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Á. Kemény, D. Ernst, É. Szőke, É. Sághy, T. Kovács, A. Bognár, K. Pohóczky, T. Bagoly, A. Markovics, A. Perkecz, Z. Sándor, E. Pintér
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOR KNOCKOUT MICE ARE MORE SUSCEPTIBLE TO DEXTRANE-SULFATE INDUCED COLITIS
Horvát Élettani Társaság Konferenciája – Élettani Társaságok 1. Regionális Konferenciája, 2013. szeptember 13-15., Fiume, Horvátország (poszter)

Zs. Helyes, **J. Kun**, N. Dobrosi, K. Sandor, J. Nemeth, A. Perkecz A, E. Pinter, K. Szabadfi, V. Tekus, J. Szolcsanyi, A. Baba, D. Reglodi, T. Biro
CAPSAICIN INDUCES SKIN INFLAMMATION VIA TRPV1- MEDIATED UP-REGULATION OF PACAP
The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2013.08.27-2013.08.31. Pécs. (előadás)

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Sz. Gódi, I. Szabó, Á. Kemény, K. Pohóczky, A. Perkecz, E. Pintér
A tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) és vanilloid 1 (TRPV1) receptor mRNS expresszió gyulladásos bélbetegségben (IBD) és dextrán-szulfát (DSS) által indukált egér colitis modellben
A Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaságok 2013. évi közös Tudományos Kongresszusa, 2013.június 5-8., Budapest, Semmelweis Egyetem Testnevelési és Sporttudományi Kar (poszter)

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Sz. Gódi, I. Szabó, Á. Kemény, K. Pohóczky, A. Perkecz, E. Pintér
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) AND VANILLOID 1 (TRPV1) RECEPTOR mRNA EXPRESSION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) AND DEXTRAN SULFATE-INDUCED COLITIS IN MICE
Joint Meeting of The European Neuropeptide Club (ENC) Meeting and Summer Neuropeptide Conference, 2013. május 29 – június 1., Gdynia, Lengyelország (poszter)

J. Kun, E. Pintér, I. Szitter, I. Szabó, Sz. Gódi, A. Perkecz, Zs. Helyes
A TRANZIENS RECEPTOR POTENCIÁL ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOR EXPRESSZIÓVÁLTOZÁSA GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN (IBD) ÉS DEXTRÁN-SZULFÁT ÁLTAL INDUKÁLT EGÉR COLITIS MODELLBEN
Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, 2012. június 10-13. (poszter)

J. Kun, Zs. Helyes, A. Perkecz, Sz. Gódi, I. Szabó, E. Pinter
A tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) receptor expresszióváltozása gyulladásos bélbetegségben (IBD) és dextrán-szulfát kiváltotta egér colitisben
Kisfaludy Lajos Alapítvány előadóülés, Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, 2013. április 15. (előadás)

J. Kun, Zs. Helyes, A. Perkecz, Sz. Gódi, I. Szabó, E. Pinter
EXPRESSION CHANGE OF THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOR IN
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) AND DEXTRAN SULFATE-INDUCED COLITIS IN MICE
6th European Congress of Pharmacology (EPHAR), Granada, Spanyolország, 2012. július 17-20. *(poszter)*

J. Kun, Zs. Helyes, A. Perkecz, Á. Bán, B. Polgár, J. Szolcsányi, E. Pintér
EFFECT OF SURGICAL AND CHEMICAL SENSORY DENERVATION ON NON-NEURAL EXPRESSION OF THE
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL VANILLOID 1 (TRPV1) RECEPTORS IN THE RAT
International Brain Research Organization IBRO 2012 Workshop, 2012. január 19-21, Szeged *(poszter)*

J. Kun, E. Pintér, A. Perkecz, J. Szolcsányi: "EFFECT OF SURGICAL AND CHEMICAL SENSORY DENERVATION ON
NON-NEURAL EXPRESSION OF THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL VANILLOID 1 (TRPV1) RECEPTORS IN THE
RAT"
The 8th International Medical Postgraduate Conference, Károly Egyetem Orvostudományi Kar, Hradec Kralove,
Cseh Köztársaság, 2011. november 10-12. *(előadás)*

Egyéb konferencia prezentációk

E. Tóth, J. Kun, A. Perkecz, Z. Piski, I. Gerlinger, J. Szolcsányi, E. Pintér
Nem-neurális tranziens receptor potenciál VANILLOID 1 (TRPV1) - azaz kapszaicin receptor - és ANKYRIN 1
(TRPA1) receptorok jelenléte orrpolipózisban, asztmás betegcsoporton
A MAGYAR FÜL-, ORR-, GÉGE ÉS FEJ-, NYAKSEBÉSZ ORVOSOK EGYESÜLETE 43.
KONGRESSZUSA, TAPOLCA, 2014. OKTÓBER 15-18. *(előadás)*

A. Kemeny, Zs. Hajna, I. Szitter, **J. Kun**, E. Pinter, Zs. Helyes
Role of TRPV1 and TRPA1 ion channels in cigarette smoke-induced chronic airway inflammation model of the
mouse
20th International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP2014), Kiotó, Japán, 2014. szeptember 7-10.
(poszter)

K. Pohóczky, J. Kun, B. Szalontai, K. Kovács, J. Garai, A. Garami, A. Perkecz, Zs. Helyes
Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) and Vanilloid 1 (TRPV1) ion channels are expressed and
upregulated in response to estrogen in the rat endometrium
20th International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP2014), Kiotó, Japán, 2014. szeptember 7-10.
(poszter)

J. Kun, D. Feller, I. Szitter, Zs. Hajna, Á. Kemény, A. Perkecz, V. Csöngéi, D. Ernst, T. Kovács, J. E. Pongrácz, Zs.
Helyes
CIGARETTE SMOKE-INDUCED UPREGULATION OF THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 ION
CHANNEL IN THE MOUSE LUNG AND IN A HUMAN PULMONARY TISSUE 3-DIMENSIONAL MODEL
20th International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP2014), Kiotó, Japán, 2014. szeptember 7-10.
(poszter)

J. Kun, D. Feller, I. Szitter, Zs. Hajna, Á. Kemény, A. Perkecz, V. Csöngéi, D. Ernst, T. Kovács, J. Pongrácz, Zs.
Helyes
CIGARETTE SMOKE-INDUCED UPREGULATION OF THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 ION
CHANNEL IN THE MOUSE LUNG AND IN A HUMAN PULMONARY TISSUE 3-DIMENSIONAL MODEL
Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological
Society, Budapest, 2014. August 27-30. *(poszter)*

E. Toth, J. Kun, A. Perkecz, T. Tornoczky, I. Gerlinger, J. Szolcsányi, E. Pinter
EXPRESSION OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL VANILLOID 1 (TRPV1) AND ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTORS
IN CHRONIC RHINOSINUSITIS
25th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with 32nd International Symposium of Infection
& Allergy of the Nose; Amszterdam, Hollandia, 2014. június 22-26. *(előadás)*

K. Pohóczky, J. Kun, J. Garai, A. Garami, A. Perkecz, Zs. Helyes
Expression and hormone-mediated upregulation of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) and Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in the rat endometrium
Horvát Élettani Társaság Konferenciája – Élettani Társaságok 1. Regionális Konferenciája, 2013. szeptember 13-15., Fiume, Horvátország (poszter)

A. Markovics, V. Kormos, B. Gaszner, A. Lashgarara, E. Szoke, K. Sandor, K. Szabadfi, B. Tuka, J. Tajti, J. Szolcsanyi, E. Pinter, H. Hashimoto, J. Kun, D. Reglodi, Zs. Helyes
Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice
NEUROINFLAMMATION: A satellite symposium to the regional FENS meeting. Konferencia helye, ideje: Prága, Csehország, 2013.09.08-2013.09.11. (poszter)

A. Markovics, V. Kormos, B. Gaszner, A. Lashgarara, E. Szoke, K. Sandor, K. Szabadfi, B. Tuka, J. Tajti, J. Szolcsanyi, E. Pinter, H. Hashimoto, J. Kun, D. Reglodi, Zs. Helyes
PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING POLYPEPTIDE PLAYS A KEY ROLE IN NITROGLYCEROL-INDUCED TRIGEMINOVASCULAR ACTIVATION IN MICE
The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2013.08.27-2013.08.31. (poszter)

K. Pohóczky, J. Kun, J. Garai, A. Garami, A. Perkecz, Zs. Helyes
A TRANZIENS RECEPTOR POTENCIÁL VANILLOID 1 (TRPV1) RECEPTOR ÉS A MAKROFÁG MIGRÁCIÓT GÁTLÓ FAKTOR (MIF) HORMONFÜGGŐ EXPRESSZIÓ-VÁLTOZÁSAI PATKÁNY ENDOMETRIUMBAN
A Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaságok 2013. évi közös Tudományos Kongresszusa, 2013.június 5-8., Budapest, Semmelweis Egyetem Testnevelési és Sporttudományi Kar (poszter)

I. Szitter, E. Pintér, A. Perkecz, Á. Kemény, J. Kun, C. Pietra, J. Quinn, A. Zimmer, A. Berger, Zs. Helyes.
ROLE OF NEUROKININ 1 (NK1) RECEPTORS IN DEXTRAN SULFATE-INDUCED COLITIS: STUDIES WITH GENE-DELETED MICE AND A SELECTIVE RECEPTOR ANTAGONIST
Joint Meeting of The European Neuropeptide Club (ENC) Meeting and Summer Neuropeptide Conference 2013. május 29 – június 1., Gdynia, Lengyelország (poszter)

D. Feller, Zs. Helyes, J. Rapp, J. Kun, D. Ernst, T. Kovács, E. J. Pongrácz
Changes in expression levels of Wnt signalling molecules in cigarette smoke- induced experimental model systems.
9th János Szentagothai Inredisciplinary Conference and Student Competition, Pécs, Hungary, 3-4 May 2013 (poszter)

D. Feller, Zs. Helyes, J. Rapp, J. Kun, E. J. Pongrácz
Expression levels of Wnt5a and Wnt11 molecules in cigarette smoke-exposed in vitro and in vivo inflammation models.
The Student Scientific Conference on Biotechnology and Biomedicine. Brno, Czech Republic, 10-12 April 2013 (előadás)

J. Kun, K. Pohóczky, J. Garai, A. Garami, A. Perkecz, Zs. Helyes
The presence and estrogen-mediated upregulation of the TRPV1 receptor in rat endometrium
Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE), a Magyar Genetikusok Egyesülete (MAGE) és a Sejt- és Fejlődésbiológiai Szakosztály közös konferenciája: Molekuláris Élettudományi Konferencia, 2013. április 5-7, Siófok (poszter)

D. Feller, J. Rapp, J. Kun
Changes in expression levels of Wnt signalling molecules in cigarette smoke-exposed experimental model systems. 9th International Biomedical Croatian Student Summit, University of Zagreb, Croatia, 20-23 March 2013 (előadás)

D. Feller, Zs. Helyes, J. Rapp, J. Kun, T. Kovács, V. Csöngéi, J. Pongrácz
A Wnt szignálmolekulák expressziójának vizsgálata dohányfüst indukálta in vivo és in vitro kísérleti modellrendszerekben. XVIII. Bolyai Konferencia, Budapest, 2013. március 23-24. (poszter)

Zs. Hajna, É. Borbély, V. Tékus, I. Tóth, A. Berger, C. J. Paige, E. Pintér, **J. Kun**, J. Szolcsányi, Zs. Helyes
Hemokinin-1 induces hyperalgesia in inflammatory and neuropathic pain models of the mouse
A Magyar Idegtudományi Társaság XIV. Konferenciája, 2013. január 17-19., Budapest (poszter)

K. Pohóczky, **J. Kun**, J. Garai, A. Garami, A. Perkecz, Zs. Helyes
A TRPV1 receptor jelenléte és ösztrogén kezelés hatására történő expresszió-növekedése patkány
endometriumban
A Magyar Idegtudományi Társaság XIV. Konferenciája, 2013. január 17-19., Budapest (poszter)

E. Tóth, **J. Kun**, A. Perkecz, T. Tornóczky, I. Gerlinger, J. Szolcsányi, E. Pintér
NEM-NEURÁLIS TRANZIENS RECEPTOR POTENCIÁL VANILLOID 1 (TRPV1)-AZAZ KAPSZAICIN RECEPTOR- ÉS
ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOROK JELENLÉTE KRÓNIKUS RHINOSINUSITISBEN
Magyar Fül-, Orr-, Gége és Fej-, Nyaksebész Orvosok Egyesülete 42. Kongresszusa, Pécs, 2012. okt. 17-20.
(előadás)

D. Feller, Zs. Helyes, **J. Kun**, T. Kovács, V. Csöngéi, J. Rapp, M. Avdičević, E. Kiss, E. J. Pongrácz
The expression of the wnt11 and wnt5a signal molecules in cigarette smoke-exposed airway inflammation
models.
Janos Szentagothai Memorial Conference and Student Competition, Pécs, Hungary, 29-30 October
2012 (poszter)

V. Tékus, Zs. Helyes, Zs. Hajna, Á. Horváth, **J. Kun**, K. Bölcskei, E. Pintér, J. Szolcsányi
Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1), but not Ankyrin 1 (TRPA1) ion channels mediate mustard oil-
induced hyperalgesia in mice
1st International Doctoral Workshop on Natural Sciences, Pécsi Tudományegyetem, 2012. október 3. (előadás)

Á. Bán, **J. Kun**, A. Perkecz, E. Pintér
A tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1) és a tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1)
receptorok expressziójának összehasonlítása orális lichen planusban
Magyar Fogorvosok Egyesülete, Árkövy Vándorgyűlés, Pécs, 2012. szeptember 20-22. (előadás)

D. Feller, Zs. Helyes, **J. Kun**, T. Kovács, V. Csöngéi, J. Rapp, M. Avdičević, E. Kiss, E. J. Pongrácz
THE EXPRESSION OF THE WNT11 AND WNT5A SIGNAL MOLECULES IN CIGARETTE SMOKE-INDUCED AIRWAY
INFLAMMATION MODELS
The 22nd Annual BioCity Symposium - PERSONAL GENOMICS FROM TECHNOLOGIES TO APPLICATIONS, Turku,
Finnország, 2012. augusztus 23-24. (poszter)

V. Tékus, Zs. Helyes, Zs. Hajna, Á. Horváth, **J. Kun**, K. Bölcskei, E. Pintér, J. Szolcsányi
A TRANZIENS RECEPTOR POTENCIÁL VANILLOID 1 (TRPV1) ÉS ANKYRIN 1 (TRPA1)
IONCSATORNÁK SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA MUSTÁROLAJJAL KIVÁLTOTT NOCIFENZÍV
VISELKEDÉSBEN ÉS AKUT GYULLADÁSOS HIPERALGÉZIÁBAN
Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar
Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, 2012. június 10-13. (poszter)

Zs. Hajna, É. Borbély, V. Tékus, I. Tóth, A. Berger, **J. Kun**, E. Pintér, J. Szolcsányi, Zs. Helyes
A HEMOKININ-1 FONTOS SZEREPET JÁTSZIK A HIPERALGÉZIA KIALAKULÁSÁBAN KÜLÖNBÖZŐ GYULLADÁSOS ÉS
DEGENERATÍV KÓRKÉPEK EGÉRMODELLJEIBEN
Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar
Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, 2012. június 10-13. (poszter)

Á. Bán, **J. Kun**, A. Perkecz, E. Pinter
COMPARISON OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL VANILLOID 1 (TRPV1) AND TRANSIENT RECEPTOR
POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOR EXPRESSION IN ORAL LICHEN PLANUS
Europerio 7 – Conference of the European Federation of Periodontology, Bécs, Ausztria, 2012. június 6-9.
(poszter)

V. Tékus, Zs. Hajna, Á. Horváth, **J. Kun**, K. Bölcskei, J. Szolcsányi, Zs. Helyes
ROLE OF THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL VANILLOID 1 AND ANKYRIN 1 (TRPV1 AND TRPA1) ION CHANNELS IN THERMONOCICEPTION IN MICE
International Brain Research Organization IBRO 2012 Workshop, 2012. január 19-21, Szeged (*poszter*)

P. Kiss, J. Farkas, A. Matkovits, G. Horváth, Zs. Helyes, **J. Kun**, H. Hitoshi, B. Akemichi, L. Welke, A. Tamás, D. Reglődi
NEUROBEHAVIOURAL DEVELOPMENT IN PACAP KNOCKOUT NEWBORN MICE
International Brain Research Organization IBRO 2012 Workshop, 2012. január 19-21, Szeged (*poszter*)

J. Kun, E. Tóth, A. Perkecz, T. Tornoczky, I. Gerlinger, J. Szolcsanyi, E. Pinter
NEM-NEURÁLIS TRANZIENS RECEPTOR POTENCIÁL VANILLOID 1 (TRPV1) ÉS ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOROK JELENLÉTE RHINOSINUSITISBEN
Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs, Élettani Társaságok közös tudományos konferenciája (FAMÉ), PTE ÁOK, Pécs, 2011. június 8-11 (*poszter*)

J. Kun, E. Toth, A. Perkecz, T. Tornoczky, I. Gerlinger, J. Szolcsanyi, E. Pinter
EXPRESSION OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL RECEPTORS VANILLOID 1 (TRPV1) AND ANKYRIN 1 (TRPA1) IN NASAL POLYPOSIS
The 8th Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the American Summer Neuropeptide Conference, Boston, 2011. május 22-25. (*poszter*)

J. Kun, T. Palkovics, A. Perkecz, T. Laszlo, E. Pinter, J. Szolcsanyi, P. Nagy, B. Polgar, L. Jakab, T. F. Molnar, Zs. Helyes
EXPRESSION OF SOMATOSTATIN RECEPTOR SUBTYPE 1 (SST1) IN DIFFERENT TYPES OF LUNG CANCER
The 7th Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the American Summer Neuropeptide Conference, Pécs, 2010. június 21 - 24. (*poszter*)

Idézhető kivonatok (absztraktok)

E. Tóth, **J. Kun**, A. Perkecz, T. Tornoczky, I. Gerlinger, J. Szolcsányi, E. Pinter
Expression of transient receptor potential Vanilloid 1 (TRPV1) and Ankyrin 1 (TRPA1) receptors in chronic rhinosinusitis
Rhinology (2014) 52:S25:625; **IF: 2,8**

J. Kun, D. Feller, I. Szitter, Zs. Hajna, Á. Kemény, A. Perkecz, V. Csöngéi, D. Ernst, T. Kovács, J. E. Pongrácz, Zs. Helyes
CIGARETTE SMOKE EXPOSURE UPREGULATES TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 ION CHANNELS IN THE MOUSE LUNG AND IN A HUMAN PULMONARY TISSUE 3-DIMENSIONAL MODEL
J Mol Neurosci (2014) 53:S175; **IF: 2,757**

A. Kemeny, Zs. Hajna, I. Szitter, **J. Kun**, E. Pinter, Zs. Helyes
ROLE OF TRPV1 AND TRPA1 ION CHANNELS IN CIGARETTE SMOKE-INDUCED CHRONIC AIRWAY INFLAMMATION MODEL OF THE MOUSE
J Mol Neurosci (2014) 53:S174; **IF: 2,757**

K. Pohóczky, **J. Kun**, B. Szalontai, K. Kovács, J. Garai, A. Garami, A. Perkecz, Zs. Helyes
Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) and Vanilloid 1 (TRPV1) ion channels are expressed and upregulated in response to estrogen in the rat endometrium; J Mol Neurosci (2014) 53:S179; **IF: 2,757**

A. Markovics, V. Kormos, B. Gaszner, A. Lashgarara, E. Szoke, K. Sandor, K. Szabadfi, B. Tuka, J. Tajti, J. Szolcsanyi, E. Pinter, H. Hashimoto, **J. Kun**, D. Reglodi, Zs. Helyes
PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING POLYPEPTIDE PLAYS A KEY ROLE IN NITROGLYCEROL-INDUCED TRIGEMINOVASCULAR ACTIVATION IN MICE
J Mol Neurosci (2013) 51:S220; **IF: 2,757**

Zs. Helyes, **J. Kun**, N. Dobrosi, K. Sandor, J. Nemeth, A. Perkecz A, E. Pinter, K. Szabadfi, V. Tekus, J. Szolcsanyi, A. Baba, D. Reglodi, T. Biro
CAPSAICIN INDUCES SKIN INFLAMMATION VIA TRPV1-MEDIATED UP-REGULATION OF PACAP
J Mol Neurosci (2013) 51:S190; **IF: 2,757**

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Sz. Gódi, I. Szabó, Á. Kemény, K. Pohóczky, A. Perkecz, E. Pintér
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) AND VANILLOID 1 (TRPV1) RECEPTOR mRNA EXPRESSION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) AND DEXTRAN SULFATE-INDUCED COLITIS IN MICE
J Mol Neurosci (2013) 51:S159; **IF: 2,757**

I. Szitter, E. Pintér, A. Perkecz, Á. Kemény, **J. Kun**, C. Pietra, J. Quinn, A. Zimmer, A. Berger, Zs. Helyes
ROLE OF NEUROKININ 1 (NK1) RECEPTORS IN DEXTRAN SULFATE-INDUCED COLITIS: STUDIES WITH GENE-DELETED MICE AND A SELECTIVE RECEPTOR ANTAGONIST
J Mol Neurosci (2013) 51:S165; **IF: 2,757**

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Á. Kemény, D. Ernszt, É. Szőke, É. Sághy, T. Kovács, A. Bognár, K. Pohóczky, T. Bagoly, A. Markovics, A. Perkecz, Z. Sándor, E. Pintér
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOR KNOCKOUT MICE ARE MORE SUSCEPTIBLE TO DEXTRANE-SULFATE INDUCED COLITIS
PERIODICUM BIOLOGORUM 115:(2) p. 38. (2013); **IF: 0,2**

K. Pohóczky, **J. Kun**, J. Garai, A. Garami, A. Perkecz, Zs. Helyes
Expression and hormone-mediated upregulation of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) and Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in the rat endometrium
PERIODICUM BIOLOGORUM 115:(2) p. 46. (2013); **IF: 0,2**

J. Kun, Zs. Helyes, I. Szitter, Á. Kemény, D. Ernszt, É. Szőke, É. Sághy, T. Kovács, A. Bognár, K. Pohóczky, T. Bagoly, A. Markovics, A. Perkecz, Z. Sándor, E. Pintér
TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 (TRPA1) RECEPTOR HAS A PROTECTIVE ROLE IN DEXTRANE-SULFATE INDUCED MOUSE COLITIS
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE V:(3) p. 32. (2013); **IF: 0**

P. Kiss, J. Farkas, A. Matkovits, G. Horváth, Zs. Helyes, **J. Kun**, H. Hitoshi, B. Akemichi, L. Welke, A. Tamás, D. Reglodi
Neurobehavioral development in PACAP knockout newborn mice
JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 48:(1) p. S164. 1 p. (2012); **IF: 2,504**

J. Kun, E. Toth, A. Perkecz, T. Tornoczky, I. Gerlinger, J. Szolcsanyi, E. Pinter
Expression of transient receptor potential receptors vanilloid 1 (TRPV1) and ankyrin 1 (TRPA1) in nasal polyposis
JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 48:(1) pp. S197-S198. (2012); **IF: 2,504**

B. Sandor, D. Hobor, P. Kiss, K. Szabadfi, D. Makovics, A. Matkovics, J. Farkas, M. Wlaschits, A. Jungling, B. Kaszas, **J. Kun**, A. Nagy, R. Gabriel, D. Reglodi, A. Tamas
Comparative examination of tooth development in wild type and PACAP deficient mice
JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 48:(1) p. S164. 1 p. (2012); **IF: 2,504**

V. Tékus, Zs. Hajna, Á. Horváth, **J. Kun**, K. Bölcskei, J. Szolcsányi, Zs. Helyes
Role of the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 and Ankyrin 1 (TRPV1 and TRPA1) ion channels in
thermonociception in mice.
CLINICAL NEUROSCIENCE 65:(1) p. 68. (2012); **IF: 1,247**

J. Kun, E. Tóth, A. Perkecz, T. Tornoczky, I. Gerlinger, J. Szolcsanyi, E. Pinter
THE PRESENCE OF NON-NEURAL TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL RECEPTORS VANILLOID 1 (TRPV1) AND
ANKYRIN 1 (TRPA1) IN RHINOSINUSITIS
ACTA PHYSIOLOGICA 202:(S683) pp. 64-65. (2011); **IF: 0,453**

J. Kun, T. Palkovics, A. Perkecz, T. Laszlo, E. Pinter, J. Szolcsanyi, P. Nagy, B. Polgar, L. Jakab, T. F. Molnar, Zs.
Helyes
EXPRESSION OF SOMATOSTATIN RECEPTOR SUBTYPE 1 (SST1) IN DIFFERENT TYPES OF LUNG CANCER
NEUROPEPTIDES 44:(6) p. 542. (2010); **IF: 2,036**

Az összes publikáció (teljes közlemények és kivonatok) kumulatív impakt faktora

IF: 47,331; Független idézők: 19