

**AZ ENDOVANILLOID ÉS ENDOKANNABINOID RENDSZEREK  
SZEREPE AZ ELSŐDLEGES FÁJDALOMÉRZŐ IDEGSEJTEK  
ÉRZÉKENYSÉGÉNEK ÉS AKTIVITÁSÁNAK  
SZABÁLYOZÁSÁBAN**

Akadémiai doktori értekezés tézisei

Élettani Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem,  
Debrecen  
Department of Surgery and Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College  
London, London

Dr Nagy István  
2018

## BEVEZETÉS

Míg történelmi adatok alapján joggal feltételezzük, hogy az emberiség akár több ezer éve ismerheti a kapszaicin és a kannabisz élettani, többek között a fájdalmakra gyakorolt hatását, az endovanilloid és endokannabinoid rendszerek, amelyek receptorain a kapszaicin, illetve a kannabisz fő pszichoaktív és fájdalomcsökkentő molekulája, a D9-tetrahidrokannabinol fejt ki a hatását, a legrövidebb ideje ismert jelzőrendszerek közé tartoznak. Mivel mind az endovanilloid mind az endokannabinoid rendszer szoros kapcsolatot mutat a patológiás folyamatokat kísérő tartós fájdalmak kialakulásával, és ezeknek a fájdalmaknak a hatékony és jelentős mellékhatások nélküli csillapítása nem megoldott, mind az endovanilloid mind az endokannabinoid rendszer, felismerésük után szinte azonnal, az akadémiai és ipari fájdalomkutatások középpontjába került. Az Akadémiai Doktori Értekezésben bemutatott munkám ezen akadémiai aktivitás egy jelentős részét képezi.

A "klasszikus" nézet szerint az endokannabinoid és endovanilloid rendszerek a fájdalom kialakulásának "yin"-e "yang"-a. Míg az endovanilloid rendszer receptorának, a tranziens receptor potenciál ion csatorna, vanilloid alcsalád, egyes tagjának (TRPV1) az aktivitása fájdalmat vált ki, addig az endokannabinoid rendszerhez tartozó egyes típusú kannabinoid (CB1) receptor aktiválása csökkenti a fájdalmat. Az Értekezésben bemutatott munkám elkezdésekor rendelkezésre álló adatok azt mutatták, hogy a TRPV1 aktivitása elengedhetetlen a gyulladással járó kórképeket kísérő égő fájdalmak (hő hiperalgéria) kialakulásához. A rendelkezésre álló adatok azt is valószínűsítették, hogy a CB1 receptor és a TRPV1 közös kifejeződést mutathat a fájdalom kifejlődésében kulcsfontosságú fájdalomérző elsődleges érző idegsejteken. Ezen adatok alapján valószínűnek látszott,

hogy a CB1 receptor aktiválása az elsődleges érző idegsejteken gátolhatja a gyulladással járó hiperalgéria kialakulását, illetve csökkentheti annak mértékét.

Az egyértelműnek tűnő "klasszikus" nézetet illetve az abból származó következtetéseket azonban néhány adat árnyalta. A TRPV1 hosszantartó aktiválása, például kapszaicinnal, a TRPV1 illetve a TRPV1-t kifejező fájdalomérző elsődleges érző idegsejtek deszenzitizációjához, így a fájdalom csökkentéséhez vezet. Ennél fontosabbnak tűnt azonban, hogy az endokannabinoid molekulaként felismert anandamid, a CB1 receptor mellett a TRPV1-t is képes aktiválni. Így adótnak tűnt egy, a patológiás folyamatokat kísérő fájdalmak kialakulásában alapvető fontossággal bíró sejtcsoport, a fájdalomérző elsődleges érző idegsejtek, amelyek együttesen fejezik ki az anandamidra válaszoló excitatórikus hatást közvetítő TRPV1-t és a gátló hatást közvetítő CB1 receptort. Munkám célja ezen szokatlanul tűnő jelenségből kiindulva vezetett el az elsődleges érző idegsejtekben kifejeződő endokannabinoid és endovanilloid jelzőrendszer(ek) feltérképezéséhez és működésük jobb megértéséhez. Ezen munka során egy sor *in vitro* és *in vivo* kísérletet végeztünk, amelyek eredményeként leírtuk az endokannabinoid és endovanilloid rendszerekhez tartozó molekulák kifejeződési mintázatát, fiziológiai és farmakológiai jellemzőit, illetve a rendszereknek a szöveti gyulladást (cisztitisz) kísérő fájdalomra és húgyhólyag motoros hiperaktivitásra gyakorolt hatását. Munkatársaimmal egy sor jelentős és váratlan felfedezést tettünk, amelyek elvezethetnek az endokannabinoid és endovanilloid rendszerekben rejlő fájdalomcsillapító hatás kiaknázásához, illetve magyarázattal szolgálhatnak az elmúlt 20 évben kifejlesztett és a pre-klinikai vizsgálatokban biztatóan mutató vegyületeknek a klinikai teszteken történő elbukásának okaira.

## MÓDSZEREK

1. Kísérleteinkben Sprague-Dawley és Wistar patkányokat, valamint vad típusú és TRPV1 és CB1 gén hiányos egereket használtunk.
2. In vivo kísérleteinkben cisztometriás méréseket végeztünk, amelyek során a húgyhólyagot testhőmérsékletű fiziológiás sóoldattal perfundáltuk, és az intravezikális nyomást mértük a húgyhólyagnak a húgyhólyagot beidegző elsődleges érző idegsejtek aktivitásától függő motoros aktivitásának jellemzéséhez.
3. A húgyhólyag gyulladását, amely a húgyhólyagot beidegző elsődleges érző idegsejteken kifejeződő TRPV1-től függő motoros hiperaktivitáshoz vezet, intraperitoneális cyclophosphamid injekcióval váltottuk ki.
4. Az endokannabinoid és endovanilloid rendszerekhez tartozó molekulák gén kifejeződését reverz transzkriptáz polimeráz lánc reakcióval és *in situ* hibridizációval, a fehérjék kifejeződését immunoblot illetve immunhisztokémiai festés segítségével tanulmányoztuk. Ezekhez a szöveteket az elvéreztetett állatokból illetve elvéreztetett és szíven keresztül paraformaldehidet tartalmazó rögzítő oldattal perfundált állatokból távolítottuk el.
5. Elsődleges érző idegsejteket a hátsó gyöki dúc eltávolításával, majd annak enzimatikus kezelésével és a sejtek disszociációjával nyertünk. A sejteket tápfolyadékban tenyésztettük.
6. A tápfolyadékban tenyésztett sejtek különböző módon kiváltott válaszait teljes sejtjes vagy egyedi csatorna feszültségzárás elektrofiziológiai módszerrel, intracelluláris kalcium szint méréssel, kobalt festéssel vagy transzmitter (kalcitonin gén-rokon peptid, CGRP) felszabadulás mérésével tanulmányoztuk.

7. A szövetmintákhoz hasonlóan a tápfolyadékban tenyésztett sejteket is felhasználtuk gén és fehérje kifejeződés vizsgálatára a fentebb leírt módon.
9. A CB1 receptor és a TRPV1 feltételezett fehérje-fehérje kapcsolatát immunprecipitációt követő immunblot segítségével vizsgáltuk.
8. A CB1 receptor és a TRPV1 térbeli eloszlását a SDS-emésztett fagyasztva tört replica módszerrel végeztük a hátsó gyöki dűcből készített preparátumokon.
9. Az anandamid koncentrációját folyadék kromatográfia-tömeg spektrometria módszerrel határoztuk meg a szövetekből illetve sejtekből készített fehérjementes preparátumokból.
10. Adatainkat statisztikai módszerekkel analizáltuk.

## EREDMÉNYEK

1. A TRPV1 elsődleges érző idegsejteken történő kifejeződését a tápfolyadékban történő tenyésztés csak kis mértékben befolyásolja.
2. A TRPV1-t kifejező elsődleges érző idegrostok a patkány húgyhólyagjában jellegzetes megoszlást mutatnak.
3. Az emberi húgyhólyag átmeneti hámja működő TRPV1-t fejez ki.
4. Az elsődleges érző idegsejtek, hőérzékenységük alapján, két csoportba oszthatók: a kapszaicinre is érzékeny alacsony hőküszöbű sejtek csoportjára, és a kapszaicinre nem érzékeny magas hőküszöbű sejtek csoportjára.
5. Míg teljes sejt szinten az alacsony küszöbű hő és kapszaicin érzékenység 100%-os átfedést mutat, egyedi csatornák szintjén az érzékenység szétválik: az egyedi csatornák

túlnyomó többsége vagy csak kapszaicinnal vagy csak hővel kiváltott csatorna aktivitást mutat, csak kis számú csatorna mutat kettős érzékenységet.

6. Ugyan mind az alacsony küszöbű hővel és kapszaicinnal kiváltott válaszok a TRPV1 aktiválásával jönnek létre, a hővel és a kapszaicinnal kiváltott válaszok biofizikai és farmakológiai jellemzői jelentősen eltérnek.

7. A kobalt és kalcium beáramlás valamint a CGRP felszabadulás mérése megbízhatóan jellemzi a kapszaicinre érzékeny sejtek kapszaicinre adott válaszait.

8. A CB1 receptor az elsődleges érző idegsejtek egy jelentős részében kifejeződik mind az intakt hátsó gyöki dúcban, mind a tápfolyadékban történő tenyésztés után. A kifejeződés jellemzőit a tápfolyadékban történő tenyésztés lényegesen nem változtatja meg.

9. A CB1 receptor kifejeződését az idegnövekedési faktor vagy a glia eredetű növekedési faktor, legalább is a tápfolyadékban történő tenyésztés esetén, nem befolyásolja.

10. A CB1 receptor a patkány húgyhólyagot beidegző elsődleges érző idegrostok egy jelentős hányadán kifejeződik.

11. A TRPV1-t kifejező fájdalomérző elsődleges érző sejtek és nyúlványok szinte mindegyike kifejezi a CB1 receptort is.

12. Az anandamid fő hidrolizáló enzime, a zsírsav amid hidroláz (FAAH), a fájdalomérző elsődleges érző idegsejtek egy jelentős részében kifejeződik. A FAAH jelentős közös kifejeződést mutat a TRPV1-al.

13. Az anandamidot szintetizáló kalcium érzékeny N-acilfoszfatidiletanolamin specifikus foszfolipáz D (NAPE-PLD) az elsődleges érző idegsejtek egy jelentős részében kifejeződik és jelentős közös kifejeződést mutat mind a TRPV1-al, mind a CB1 receptorral mind a FAAH -al.

14. Szinte valamennyi, a ma ismert anandamidot szintetizáló kalciumra nem érzékeny enzim kifejeződik az elsődleges érző idegsejtek egy részében. A kalciumra nem érzékeny enzimek közül az foszfatidilinozitol-3,4,5-trifoszfát 5-foszfátáz 1 mutatja a legerősebb közös kifejeződést a TRPV1-al.

15. Az elsődleges érző idegsejtek anandamidot szintetizálnak mind kalcium függő mind kalcium független módon.

16. Az exogén anandamid az elsődleges érző idegsejtek egy jelentős csoportjában 1 $\mu$ M alatti koncentrációban CB1 receptor közvetített gátló hatást, míg 1 $\mu$ M feletti koncentrációban TRPV1 által közvetített serkentő hatást vált ki.

17. Az exogén anandamiddal kiváltott CB1 receptor aktivitás gátolja a TRPV1 aktivitását.

18. A gyulladáshoz mediátorok megnövelik az exogén anandamid TRPV1-on kifejtett excitatórikus hatását.

19. A gyulladáshoz mediátorok csökkentik a CB1 receptor TRPV1 aktivitást csökkentő hatását.

20. A FAAH gátlása TRPV1 által közvetített excitatórikus hatást vált ki az elsődleges érző idegsejtekben.

21. Az anandamid szintézis kiinduló molekulája a 20:4-N-acilfoszfatidiletanolamin, anandamid szintézisen keresztül, TRPV1 által közvetített excitatórikus hatást vált ki az elsődleges érző idegsejtekben.

22. Az anandamid és kapszaicin TRPV1-t aktiváló hatása elkülönül egymástól az elsődleges érző idegsejtek egy csoportján. Így, anandamidra és kapszaicinre érzékeny (ACR) illetve csak kapszaicinre érzékeny (COR) sejteket lehet megkülönböztetni.

23. A CB1 receptor szenzitizálja a TRPV1-t, de ez a szenzitizáló hatás csak az ACR típusú elsődleges érző idegsejtekben mérhető.

24. A CB1 receptort valamennyi ACR és a legtöbb COR sejt kifejezi.
25. A CB1 receptor és TRPV1 térbeli eloszlása kétféle mintázatot mutat az elsődleges érző idegsejtek membránján. A sejtek nagy részében, a CB1 receptor és a TRPV1 molekulák egy része 60 nm-en belüli távolságban vannak egymástól, ami az immunkomplexekben résztvevő molekulák mérete alapján lehetőséget teremt a CB1 receptor és a TRPV1 fehérje-fehérje kapcsolat létrejöttéhez.
26. A CB1 receptor és a TRPV1 az elsődleges érző idegsejtekben valóban fehérje-fehérje kölcsönhatásba lép.
27. A patkány húgyhólyag motoros aktivitását az anandamid TRPV1 által közvetített úton képes megemelni.
28. Az anandamid a TRPV1 aktiválásán keresztül, megemeli a gerincvelői cFos kifejeződést, ami a fájdalom kialakulására utal.
29. Húgyhólyag gyulladásban jelentősen megnő a húgyhólyag anandamid tartalma.
30. Az endogén anandamid szint további emelése FAAH gátlás útján tovább emeli a hólyag összehúzódnási gyakoriságát.

## **KÖVETKEZTETÉSEK ÉS MEGBESZÉLÉS**

Kezdeti eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a tápfolyadékban történő tenyésztés nincs jelentős hatással a CB1 receptor és a TRPV1 kifejeződésére az elsődleges érző idegsejtekben. Így feltételeztük, hogy a tápfolyadékban tenyésztett elsődleges érző idegsejtek felhasználásával nyert eredmények megbízhatóan jelzik az *in vivo* kísérletek lehetséges kimenetelét. Ezen következtetés helyességét *in vivo* kísérleteink eredményei valóban meg is erősítették.

A patkány húgyhólyagon végzett immunfestés eredményeiből arra következtettünk, hogy mind a CB1 receptor mind a TRPV1 jellegzetes kifejeződési mintázat mutat a patkány húgyhólyagot beidegző elsődleges érző idegsejtek nyulványain, így a patkány húgyhólyag alkalmas lehet az endovanilloid és endokannabinoid rendszereknek az elsődleges érző idegsejtek aktivitását befolyásoló hatásának vizsgálatára. Az *in vivo* kísérleteink eredményei ezt a feltevést is megerősítették.

A fájdalmat előidéző, potenciálisan szöveti károsodást okozó magas hőmérséklet detektálásában szerepet játszó elsődleges érző idegsejtek élettani és gyógyszer-tani vizsgálatainak az eredménye alapján feltételeztük, hogy legalább két, különböző elsődleges érző idegsejt csoporton kifejeződő, legalább két különböző molekula vesz részt a magas hőmérséklet detektálásában illetve a hőenergia elektromos energiává történő átalakításában: az alacsony hőküszöbű TRPV1 és egy magas hőküszöbű molekula. Későbbi adatok alapján ezt a magas hőküszöbű molekulát a TRPV2-vel azonosították, amely a kapszaicin érzékeny elsődleges érző idegsejtekénél nagyobb, CGRP tartalmú sejteken fejeződik ki. Míg a TRPV1 szerepe a fájdalom kialakulásában az elsődleges érző idegsejteken tisztázottnak tűnik, a TRPV2 szerepéről kevés adat áll rendelkezésre. Ezért a TRPV2 szerepének tisztázása fontos jövőbeli feladat.

Az egyedi TRPV1 csatornák vizsgálatait azt sugallták, hogy a csatorna alegység összetétele, az alegységek poszt-transzlációs módosulása vagy a TRPV1-t tartalmazó fehérje komplex összetétele szabhatja meg a csatorna érzékenységét a különböző aktivátorokkal szemben. Későbbi vizsgálatok eredményei mind a saját mind mások laboratóriumaiból megerősítették a feltevést, hiszen a TRPV1 molekula egy sor más TRP molekulával hozhat létre működő csatornát, illetve a TRPV1 fehérje komplexet alkot a CB1 receptorral. Az így létrejövő heterotetramer illetve TRPV1-CB1 receptor komplex

gyógyszertani tulajdonságai jelentősen eltérnek a TRPV1 homotetramerek tulajdonságaitól.

Eredményeink megmutatták, hogy a egymást kiegészítő módszerek, a kobalt és kalcium beáramlás, valamint a CGRP felszabadulás mérése alkalmasak az endovanilloid és endokannabinoid rendszerek hatásának vizsgálatára nagyszámú tápfolyadékban tenyésztett elsődleges érző idegsejten. Így, további vizsgálatainkban ezen módszereket is alkalmaztuk.

Az elsődleges érző idegsejten végzett immunfestés által kimutatott CB1 receptor, TRPV1, FAAH, NAPE-PLD és/vagy néhány kalciumra nem érzékeny anandamid szintetizáló enzim közös kifejeződése felveti egy autokrin endokannabinoid-endovanilloid jelzőrendszer létezését a fájdalomérző elsődleges érző idegsejtek egy jelentős csoportjában. Az elsődleges érző idegsejtekben kifejeződő autokrin endokannabinoid-endovanilloid jelzőrendszer létezését tovább erősíti, hogy az érző idegsejtek mind kalcium függő, mind kalcium független módon képesek anandamidot szintetizálni. Ez az autokrin jelzőrendszer a fájdalomérző elsődleges érző idegsejtek aktivitásának nagyon finom szabályozását teheti lehetővé.

Vizsgálataink eredménye megerősítette, hogy az anandamid valóban jelentős szerepet játszik a TRPV1 és a CB1 receptor aktiválásán keresztül a kapszaicin érzékeny elsődleges érző idegsejtek aktivitásának szabályozásában. A CB1 receptor aktivitása, pl. anandamid által, legalább két úton járul hozzá az elsődleges érző idegsejtek aktivitásának csökkenéséhez. Egyrészt gátolja a feszültségfüggő kalcium csatornák aktivitását, így a sejtekből történő transzmitter felszabadulást. Másrészt, a CB1 receptor képes a TRPV1 aktivitását is gátolni. Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az anandamidnak az elsődleges érző idegsejtek aktivitásának szabályozásában betöltött

szerepét a gyulladásozó folyamatok jelentősen befolyásolják. A gyulladásozó mediátorok megnövelik az anandamid TRPV1-t aktiváló hatását, míg jelentősen csökkentik a CB1 receptor aktivitását. Ezen eredmények alapján kérdéses, hogy az anandamid szint növelése valóban képes-e az elsődleges érző idegsejtek aktivitásának csökkentésével csökkenteni a fájdalmat. Ezen feltevésünket az értekezésben nem szereplő, de az értekezés elkészültekor már részben közölt *in vivo* adataink alátámasztják.

A fenti feltételezést támogatják azok az adataink is, amelyek azt mutatják, hogy a kapszaicin érzékeny elsődleges érző idegsejtekben termelődő illetve a FAAH gátlás során felhalmozódó endogén anandamid a CB1 receptoron és a TRPV1-on keresztül jelentős mértékben hozzájárulhat a sejtek aktivitásának a szabályozásához. Az endogén anandamid azonban a várt CB1 receptor közvetített gátló hatás helyett TRPV1 közvetített excitatórikus hatást fejt ki. Eredményeink azt is mutatják, hogy ehhez az excitatórikus hatáshoz a CB1 receptor is hozzájárul, hiszen a CB1 receptor a fájdalomérző elsődleges érző idegsejtek egy csoportjában szenzitizálja a TRPV1-t; mind konstitutív mind kiváltott szenzitizáló hatás nagymértékben hozzájárulhat az anandamid TRPV1 közvetített excitatórikus hatásához. A CB1 receptor által közvetített TRPV1 szenzitizáció alapja a két molekula fentebb már említett térbeli szoros kapcsolata, illetve a szoros kapcsolat adta lehetőség a fehérje-fehérje kapcsolat létrehozására. Ez a fehérje-fehérje kapcsolat a receptorok térbeli szerkezetének megváltoztatásán keresztül járulhat hozzá a TRPV1 szenzitizációhoz. Ezen *in vitro* adatainkkal összhangban, *in vivo* eredményeink azt mutatják, hogy a húgyhólyagban gyulladás során termelődő anandamid a TRPV1 aktiválásán keresztül valóban hozzájárul a gyulladás során kialakuló megnövekedett hólyag aktivitás és fájdalom létrejöttéhez.

Összességében eredményeink azt sugallják, hogy az endokannabinoid és endovanilloid rendszerek egy autokrin jelzőrendszert alkotnak a fájdalomérző elsődleges érző idegsejtek egy jelentős csoportjában. Ez a jelzőrendszer gyulladásoos megbetegedések során válik különösen fontossá, amikor az anandamid szintézis, CB1 receptor általi TRPV1 szenzitizáció és TRPV1 aktivitás alakul ki. Ezek a hatások jelentősen hozzájárulnak a gyulladásoos megbetegedéseket kísérő elsődleges érző idegsejt aktivitásához, amely fájdalom kialakulásához, illetve az üreges szervek esetén a szervek fokozott motoros aktivitásához vezetnek. Eredményeink alapján úgy vélem, hogy a gyulladásoos fájdalemak csökkentéséhez az anandamid szintézis gátlása illetve a CB1 receptornak a TRPV1 szenzitizáló hatásának gátlása szükséges.

### **KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS**

Köszönettel tartozom valamennyi graduális és posztgraduális egyetemi hallgatónak és posztdoktorális kutatónak, akik a laboratóriumomban dolgoztak és munkájukkal hozzájárultak az Akadémiai Doktori Értekezésemben ismertett adatok létrejöttéhez. Köszönettel tartozom továbbá kutatótársaimnak és mentoraimnak akik ötleteikkel és egy sor kísérletben való részvételükkel járultak hozzá az Értekezés elkészüléséhez.

## A ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ *IN EXTENSO* KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

1. Ahluwalia J, Rang H és Nagy I (2002a). The putative role of vanilloid receptor-like protein-1 in mediating high threshold noxious heat-sensitivity in rat cultured primary sensory neurons. *The European journal of neuroscience* 16: 1483-1489.
2. Ahluwalia J, Urban L, Bevan S, Capogna M és Nagy I (2002b). Cannabinoid 1 receptors are expressed by nerve growth factor- and glial cell-derived neurotrophic factor-responsive primary sensory neurones. *Neuroscience* 110: 747-753.
3. Ahluwalia J, Urban L, Bevan S és Nagy I (2003a). Anandamide regulates neuropeptide release from capsaicin-sensitive primary sensory neurons by activating both the cannabinoid 1 receptor and the vanilloid receptor 1 in vitro. *The European journal of neuroscience* 17: 2611-2618.
4. Ahluwalia J, Urban L, Capogna M, Bevan S és Nagy I (2000). Cannabinoid 1 receptors are expressed in nociceptive primary sensory neurons. *Neuroscience* 100: 685-688.
5. Ahluwalia J, Yaqoob M, Urban L, Bevan S és Nagy I (2003b). Activation of capsaicin-sensitive primary sensory neurones induces anandamide production and release. *Journal of neurochemistry* 84: 585-591.
6. Avelino A, Cruz C, Nagy I és Cruz F (2002). Vanilloid receptor 1 expression in the rat urinary tract. *Neuroscience* 109: 787-798.
7. Baiou D, Santha P, Avelino A, Charrua A, Bacskai T, Matesz K, Cruz F és Nagy I (2007). Neurochemical characterization of insulin receptor-expressing primary sensory neurons in wild-type and vanilloid type 1 transient receptor potential receptor knockout mice. *The Journal of comparative neurology* 503: 334-347.
8. Charrua A, Reguenga C, Cordeiro JM, Correiade-Sa P, Paule C, Nagy I, Cruz F és Avelino A (2009b). Functional transient receptor potential vanilloid 1 is expressed in human urothelial cells. *The Journal of urology* 182: 2944-2950.
9. Charrua A, Reguenga C, Paule CC, Nagy I, Cruz F és Avelino A (2008). Cystitis is associated with TRPV1b-downregulation in rat dorsal root ganglia. *Neuroreport* 19: 1469-1472.
10. Charrua AM, R; Oliveira, R; Marczylo, T; Nagy, I; Cruz F (2018). Fatty acid amide hydrolase inhibition normalises bladder function and reduces pain through normalising the anandamide/palmitoylethanolamine ratio in the inflamed bladder. *British Journal of Pharmacology*. Under revision.
11. Chen J, Varga A, Selvarajah S, Jenes A, Dienes B, Sousa-Valente J, Kulik A, Veress G, Brain SD, Baker D, Urban L, Mackie K és Nagy I (2016). Spatial Distribution of the Cannabinoid Type 1 and Capsaicin Receptors May Contribute to the Complexity of Their Crosstalk. *Scientific reports* 6: 33307.
12. Dinis P, Charrua A, Avelino A, Yaqoob M, Bevan S, Nagy I és Cruz F (2004b). Anandamide-evoked activation of vanilloid receptor 1 contributes to the development of bladder hyperreflexia and nociceptive transmission to spinal dorsal horn neurons in cystitis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24: 11253-11263.
13. Kulik A, Polgar E, Matesz C, Szucs P, Kothalawala S és Nagy I (1996). Sub-population of capsaicin sensitive primary afferent neurons in thoracic, lumbar and sacral dorsal root ganglion in young rats revealed by stimulated cobalt uptake. *Acta biologica Hungarica* 47: 251-259.
14. Laycock H, Valente J, Bantel C és Nagy I (2013). Peripheral mechanisms of burn injury-associated pain. *European journal of pharmacology* 716: 169-178.
15. Lever IJ, Robinson M, Cibelli M, Paule C, Santha P, Yee L, Hunt SP, Cravatt BF, Elphick MR, Nagy I és Rice AS (2009). Localization of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase in rat dorsal root ganglion cells and its regulation after peripheral nerve injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29: 3766-3780.
16. Mahmud A, Santha P, Paule CC és Nagy I (2009). Cannabinoid 1 receptor activation inhibits transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-mediated cationic influx into rat cultured primary sensory neurons. *Neuroscience* 162: 1202-1211.
17. Mistry S, Paule CC, Varga A, Photiou A, Jenes A, Avelino A, Buluwela L és Nagy I (2014). Prolonged exposure to bradykinin and prostaglandin E2 increases TRPV1 mRNA but does not alter TRPV1 and TRPV1b protein expression in cultured rat primary sensory neurons. *Neuroscience letters* 564: 89-93.
18. Nagy B, Fedonidis C, Photiou A, Wahba J, Paule CC, Ma D, Buluwela L és Nagy I (2009a). Capsaicin-sensitive primary sensory neurons in the mouse express N-Acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D. *Neuroscience* 161: 572-577.
19. Nagy I (2004). Sensory processing: primary afferent neurons/DRG. *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice*, eds: Evers and Maze: 187-197.

20. Nagy I, Friston D, Valente JS, Torres Perez JV és Andreou AP (2014). Pharmacology of the capsaicin receptor, transient receptor potential vanilloid type-1 ion channel. *Progress in drug research Fortschritte der Arzneimittelforschung Progres des recherches pharmaceutiques* 68: 39-76.
21. Nagy I, Pabla R, Matesz C, Dray A, Woolf CJ és Urban L (1993). Cobalt uptake enables identification of capsaicin- and bradykinin-sensitive subpopulations of rat dorsal root ganglion cells in vitro. *Neuroscience* 56: 241-246.
22. Nagy I, Paule CC és White JP (2009b). Molecular mechanisms of TRPV1-mediated pain. *Neuroimmune biology* 8: 75-99.
23. Nagy I és Rang H (1999a). Noxious heat activates all capsaicin-sensitive and also a sub-population of capsaicin-insensitive dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 88: 995-997.
24. Nagy I és Rang HP (1999b). Similarities and differences between the responses of rat sensory neurons to noxious heat and capsaicin. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19: 10647-10655.
25. Nagy I, Santha P, Jancso G és Urban L (2004). The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *European journal of pharmacology* 500: 351-369.
26. Nagy I, White JP, Paule CC, Maze M és Urban L (2008). Functional Molecular Biology of the TRPV 1 Ion Channel. In *Cannabinoids and the Brain*. Springer, pp 101-130.
27. Nagy I és Woolf CJ (1996). Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain* 64: 59-70.
28. Nagy I; Bevan, S; Urban, L és Yacoob, M (2011). Retraction. Activation of capsaicin-sensitive primary sensory neurones induces anandamide production and release. *Journal of neurochemistry* 119: 890.
29. Nagy I és Rice A (2003) Applied physiology of inflammatory pain. In: *Acute Pain, Clinical Pain Management*, eds: Rowbotham and Macintyre, Arnold, London, pp. 17-41.
30. Nerandzic V, Mrozkova P, Adamek P, Spicarova D, Nagy I és Palecek J (2018). Peripheral inflammation affects modulation of nociceptive synaptic transmission in the spinal cord induced by N-arachidonoylphosphatidylethanolamine. *Br J Pharmacol* 175: 2322-2336.
31. Rice AS, Farquhar-Smith WP és Nagy I (2002). Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 66: 243-256.
32. Santha P, Jenes A, Somogyi C és Nagy I (2010a). The endogenous cannabinoid anandamide inhibits transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-mediated currents in rat cultured primary sensory neurons. *Acta physiologica Hungarica* 97: 149-158.
33. Sathianathan V, Avelino A, Charrua A, Santha P, Matesz K, Cruz F és Nagy I (2003). Insulin induces cobalt uptake in a subpopulation of rat cultured primary sensory neurons. *The European journal of neuroscience* 18: 2477-2486.
34. Singh Tahim A, Santha P és Nagy I (2005). Inflammatory mediators convert anandamide into a potent activator of the vanilloid type 1 transient receptor potential receptor in nociceptive primary sensory neurons. *Neuroscience* 136: 539-548.
35. Soneji ND, Paule CC, Mlynarczyk M és Nagy I (2010). Effects of cannabinoids on capsaicin receptor activity following exposure of primary sensory neurons to inflammatory mediators. *Life Sci* 87: 162-168.
36. Sousa-Valente J, Andreou AP, Urban L és Nagy I (2014a). Transient receptor potential ion channels in primary sensory neurons as targets for novel analgesics. *Br J Pharmacol* 171: 2508-2527.
37. Sousa-Valente J, Varga A, Ananthan K, Khajuria A és Nagy I (2014b). Anandamide in primary sensory neurons: too much of a good thing? *The European journal of neuroscience* 39: 409-418.
38. Sousa-Valente J, Varga A, Torres-Perez JV, Jenes A, Wahba J, Mackie K, Cravatt B, Ueda N, Tsuboi K, Santha P, Jancso G, Tailor H, Avelino A és Nagy I (2017). Inflammation of peripheral tissues and injury to peripheral nerves induce differing effects in the expression of the calcium-sensitive N-arachidonoyl ethanolamine-synthesizing enzyme and related molecules in rat primary sensory neurons. *The Journal of comparative neurology* 525: 1778-1796.
39. Urban L, White JP és Nagy I (2011). Molecular structure of transient receptor potential vanilloid type 1 ion channel (TRPV1). *Current pharmaceutical biotechnology* 12: 115-121.
40. Varga A, Jenes A, Marczylo TH, Sousa-Valente J, Chen J, Austin J, Selvarajah S, Piscitelli F, Andreou AP, Taylor AH, Kyle F, Yaqoob M, Brain S, White JP, Csernoch L, Di Marzo V, Buluwela L és Nagy I (2014). Anandamide produced

by Ca(2+)-insensitive enzymes induces excitation in primary sensory neurons. Pflugers Archiv : European journal of physiology 466: 1421-1435.

41. Veress G, Meszar Z, Muszil D, Avelino A, Matesz K, Mackie K és Nagy I (2013). Characterisation of cannabinoid 1 receptor expression in the perikarya, and peripheral and spinal processes of primary sensory neurons. Brain Struct Funct 218: 733-750.
42. White JP, Calcott G, Jenes A, Hossein M, Paule CC, Santha P, Davis JB, Ma D, Rice AS és Nagy I (2011a). Xenon reduces activation of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) in rat dorsal root ganglion cells and in human TRPV1-expressing HEK293 cells. Life Sci 88: 141-149.
43. White JP, Urban L és Nagy I (2011b). TRPV1 function in health and disease. Current pharmaceutical biotechnology 12: 130-144.