

JUSTYNA OLSZEWSKA

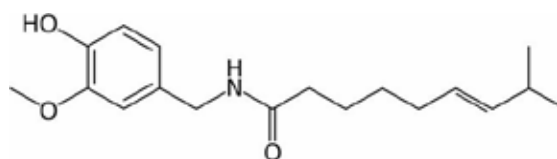
*Zakład Toksykologii Zwierząt
Instytut Biologii Ogólnej i Molekularnej
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Gagarina 9, 87-100 Toruń
e-mail: ojustyna@doktorant.umk.pl*

KAPSAICYNA – LEK CZY TRUCIZNA?

WPROWADZENIE

Kapsaicyna jest organicznym związkiem chemicznym z grupy alkaloidów, wytwarzanym przez rośliny z rodziny *Capsicum*, mającym szerokie zastosowanie między innymi w medycynie i przemyśle spożywczym. Związek ten odpowiada za ostry, piekący smak papryk (HAYMAN i KAM 2008). Ponieważ różne odmiany papryk wykazują różny stopień ostrości, dla porównania tego parametru utworzono tak zwaną skalę Scoville'a (ang. Scoville Heat Units, SHU), przykładowo jedna z najostrzejszych odmian papryk, habanero, posiada 100 000 SHU, podczas gdy czysta kapsaicyna oceniana jest na około 10 milionów SHU (CLAPHAM 1997). Substancja ta jest znana i wykorzystywana od wieków. Rdzenni Amerykanie stosowali suszone papryki chili do krótkotrwałego oślepiania wro-

gów oraz żuli je, aby uśmierzyć bóle zębów. Czysta kapsaicyna została wyizolowana przez Tresha w 1846 r., ale dopiero 73 lata później poznano strukturę chemiczną tego związku (Ryc. 1) (SZALLASI i BLUMBERG 1999). Stosun-



Ryc. 1. Wzór strukturalny kapsaicyny.

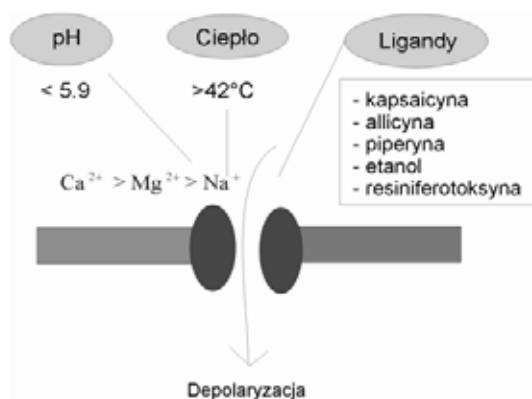
kowo niedawno odkryto receptor, na który działa kapsaicyna. Przyspieszyło to badania nad mechanizmami jej bardzo różnorodnego działania i umożliwiło wykorzystanie jej właściwości w badaniach i w lecznictwie.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Kapsaicyna wiąże się z receptorem waniloidowym TRPV1 (ang. transient receptor potential vanilloid subtype 1) (CROMER i MCINTYRE 2008). Receptor ten wiąże się nie tylko z kapsaicyną, ale jest wrażliwy na bardzo szeroki zakres bodźców. Jest on aktywowany przez inne substancje chemiczne, takie jak allicyna z czosnku (MACPHERSON i współaut. 2005), piperyna występująca w pieprzu czarnym (MCNAMARA i współaut. 2005), resiniferatoksyna (SZALLASI i BLUMBERG 1999), etanol (TREVISANI i współaut. 2002)

czy kamfora (XU i współaut. 2005). TRPV1 otwiera się także po przyłączeniu protonów (w niskim pH) oraz pod wpływem temperatury powyżej 42 °C (Ryc. 2.) (O'NEIL i BROWN 2003).

Receptor waniloidowy podtyp 1 jest kanałem kationowym, lepiej przepuszczalnym dla kationów dwuwartościowych niż jednowartościowych ($\text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Na}^+ \approx \text{K}^+ \approx \text{Cs}^+$), wykazuje więc relatywnie wysoki stosunek przepuszczalności jonów wapnia w stosunku do jonów sodu ($P_{\text{Ca}}/P_{\text{Na}}=9,60$; a $P_{\text{Mg}}/P_{\text{Na}}=4,99$)



Ryc. 2. Czynniki aktywujące receptor waniloidowy podtyp 1 (TRPV1) prowadzą do otwarcia nieselektywnego kanału kationowego, napływu kationów do wnętrza komórki i jej depolaryzacji.

(CATERINA i współaut. 1997). Receptor ten występuje w dużych ilościach na zakończeniach neuronów czuciowych, w zwojach nerwowych korzenia grzbietowego, oraz nerwu

trójdzielnego, znajduje się również w mózgu (podwzgórze), a także w wątrobie, pęcherzu moczowym, nerkach czy trzustce (O'NEIL i BROWN 2003).

Kapsaicyna, po związaniu się z receptorami zlokalizowanymi na zakończeniach neuronów, powoduje otwarcie kanału i napływ jonów do wnętrza komórki, co prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej (SZALLASI i BLUMBERG 1999). Wygenerowany w ten sposób potencjał czynnościowy jest przekazywany do rdzenia kręgowego i powoduje między innymi odczuwanie bólu oraz ciepła. Aktywacja zakończeń nerwowych objawia się również uwolnieniem prozapalnych neuropeptydów, takich jak substancja P (ważna w procesach transdukcji bólu) czy peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Peptyd ten odgrywa między innymi rolę w utrzymaniu spójności śluzówki przewodu pokarmowego. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że kapsaicyna zmniejszała uszkodzenie tkanek podczas zapalenia okrzynicy oraz chroniła przed powstawaniem wrzodów (SZALLASI 2002).

WPŁYW NA TERMOREGULACJĘ

Ponieważ receptor dla kapsaicyny jest również aktywowany przez wysokie temperatury (>42°C), zadziałanie tą substancją jest odczuwane przez organizm nie tylko jako ból, ale również jako ciepło. W związku z tym kapsaicyna ma wpływ na procesy termoregulacyjne. JANCÓS-GÁBOR i współaut. (1970) zaobserwowali, że po jednokrotnym podaniu małej dawki kapsaicyny u szczurów następuje hipotermia, połączona z rozszerzeniem skórnych naczyń krwionośnych. KOBAYASHI i współaut. (1998) wykazali, że kapsaicyna ma istotny wpływ na termoregulację. Podskórne podanie kapsaicyny u szczurów w dawce 5 mg/kg początkowo spowodowało uruchomienie procesów umożliwiających utratę ciepła. Następowoło rozszerzenie naczyń skórnych, zwiększone oddawanie ciepła i w konsekwencji spadek temperatury wnętrza ciała. Spadek ten utrzymywał się przez około dwie godziny od podania substancji. Z drugiej jednak strony, kapsaicyna spowodowała wzrost tempa metabolizmu badanych zwierząt, co w konsekwencji skutkowało wzrostem temperatury ciała, utrzymującym się przez około 10 godzin. Początkowo więc przeważały procesy rozpraszania ciepła ze względu na aktywację receptora waniloidowego, później na-

tomiast procesy produkcji ciepła. Warto podkreślić, że wzrost temperatury ciała związany jest z uwolnieniem katecholamin (adrenaliny i noradrenaliny) z rdzenia nadnerczy, co powoduje wzrost tempa metabolizmu. Podwyższenie temperatury ciała jest więc procesem niezależnym, nie wynikającym z tego, że wcześniej temperatura ciała spadła, tylko z działania adrenaliny. Mechanizm działania kapsaicyny na procesy termoregulacyjne jest prawdopodobnie związany z jej działaniem na receptory TRPV1 zlokalizowane na zakończeniach nerwowych, z których informacja przekazywana jest rdzeniem kręgowym do ośrodków termoregulacyjnych podwzgórza (CATERINA 2007).

Wielokrotne podawanie kapsaicyny ma już inne działanie na termoregulację. Zaobserwowano mianowicie, że częsta aplikacja kapsaicyny powoduje utratę zdolności odczuwania wysokich temperatur otoczenia. Zjawisko takie udokumentowano u szczurów i świnek morskich, które po dużych dawkach kapsaicyny przestawały odczuwać wysokie temperatury otoczenia i nie chroniły się przed przegrzaniem (JANCÓS-GÁBOR i współaut. 1970). Proces ten związany jest z odwrażliwieniem receptora waniloidowego,

które w konsekwencji pozbawia wrażliwości na ciepło. Odwrażliwienie TRPV1 jest przynajmniej w części procesem zależnym od wapnia i jest związane z defosforylacją kanału przez kalcyneurynę (NUMAZAKI i współaut. 2003, MOHAPATRA i NAU 2003). Kalcyneuryna,

to białko enzymatyczne o aktywności fosfatazy, które tworzy w komórkach kompleks z wapniem i kalmoduliną. Utworzenie tego kompleksu prowadzi do uaktywnienia kalcyneuryny, która powoduje defosforylację kanału (HOGAN i LI 2005).

KAPSAICYNA A BÓL

Pobudzenie receptorów na zakończeniach nerwowych przez kapsaicynę powoduje uwalnianie różnych neuropeptydów, między innymi substancji P. Jej uwalnianie powoduje w konsekwencji odczuwanie bólu (TOMINAGA i JULIUS 2000). Większe znaczenie praktyczne w przypadku kapsaicyny ma jednak jej działanie analgetyczne, czyli mające na celu zniesienie czucia bólu. Związane jest ono z odwrażliwieniem receptora waniloidowego. Po kilkukrotnym zadziałaniu kapsaicyny na receptor następuje jego odwrażliwienie, w związku z czym inne bodźce (w tym bólowe) nie mogą już spowodować wydzielania neuropeptydów, co w konsekwencji powoduje blokadę przewodzenia bodźców bólowych do rdzenia kręgowego i zredukowanie odczuwania bólu (WINTER i współaut. 1995). Kapsaicyna znalazła szerokie zastosowanie w tym zakresie. Maści o działaniu miejscowym stosuje się na nerwobóle i neuropatię cukrzycową, chorobę zwyrodnieniową stawów czy reumatoidalne zapalenie stawów. Substancja ta stosowana jest również u chorych na łuszczycę i w zaburzeniach pracy pęcherza moczowego w celu zmniejszenia bólu związanego z tymi dolegliwościami (MASON i współaut. 2004). Właściwości analgetyczne kapsaicyny zostały wykorzystane w nowym leku Adlea (ALRGX-4975), który jest na etapie badań. W II fazie badań kli-

nicznych wykazano, że pojedyncza iniekcja tego leku zmniejsza w istotny sposób ból u pacjentów z artretyzmem oraz pacjentów po operacji stawu kolanowego. Mechanizm działania oparty jest właśnie na procesie odwrażliwienia receptorów (REMADEVI i SZALLASI 2008). Ze względu na to samo zjawisko, kapsaicyna została zakwalifikowana jako doping w jeździectwie i zakazana. Na Olimpiadzie w Pekinie w 2008 r. czterech jeźdźców zostało zdyskwalifikowanych po tym, jak w moczu ich koni wykryto kapsaicynę, stosowaną w celu zwiększenia wydajności organizmu tych zwierząt (artykuł na stronie BBC *Olympic horses fail drugs tests*, 21 sierpnia 2008). Warto jednak zwrócić uwagę, że wpływ kapsaicyny na zmniejszenie czucia bólu i utratę zdolności odczuwania wysokich temperatur otoczenia oparte są na tym samym mechanizmie odwrażliwienia receptora waniloidowego. Dlatego też podawanie tego alkaloidu (w dawkach prowadzących do odwrażliwienia receptora TRPV1) lub antagonistów tego receptora jako środka przeciwbólowego daje u pacjentów efekt uboczny – przemieszczające podwyższenie temperatury ciała. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest do końca jasne, w związku z czym kapsaicyna prawdopodobnie nie powinna być podawana pacjentom z gorączką (SZALLASI i współaut. 2006).

KAPSAICYNA JAKO ZWIĄZEK PRZECIWNOWOTWOROWY

Duże zainteresowanie i duże nadzieje badaczy wiążą się z działaniem chemoprewencyjnym oraz antynowotworowym kapsaicyny. Poprzez chemoprewencję rozumiemy stosowanie nietoksycznych dawek leków bądź środków obecnych w pożywieniu, które mogą zapobiegać powstawaniu nowotworów poprzez spowolnienie procesu karcynogenezy (SZUMIŁO 2009).

Udowodniono, że ten alkaloid pikantności wykazuje działanie chemoprewencyjne poprzez modulowanie metabolizmu związków rakotwórczych i mutagenów oraz ich

oddziaływań na DNA. Kapsaicyna chroni przed metabolizowaniem, wiązaniem z DNA oraz działaniem mutagennym takich związków rakotwórczych, jak: nitrozoamina czy aflatoksyna B₁ (SURH i LEE 1996). Nitrozoamina jest zawartym w tytoniu związkiem rakotwórczym, który aktywowany jest przez enzymy mikrosomalne wątroby. Wykazano, że kapsaicyna poprzez hamowanie działania tych enzymów chroniła przed tworzeniem mutagennych metabolitów nitrozoaminy (MILLER i współaut. 1993). Aflatoksyna, mykotoksyna wytwarzana przez grzyby z rodza-

ju *Aspergillus* (kropidlak), jest mutagenem i karcynogenem. Substancja ta podczas metabolizowania przez wątrobę ulega aktywacji, po czym wiąże się z komórkowym DNA i powoduje jego uszkodzenia (D'ANDREA i HASELTINE 1978). Kapsaicyna zmniejszała wiązanie aflatoksyny B₁ do DNA poprzez modyfikowanie aktywności enzymów wątroby u szczurów (TEEL 1991). Miejscowe podawanie kapsaicyny u myszy zapobiega również karcynogenezie zachodzącej w komórkach skóry, wywołanej karbaminianem winylu. Rakotwórczy metabolit tej substancji powstaje podczas jej metabolizmu z udziałem cytochromu P450E1, którego aktywność hamowana jest przez kapsaicynę (SURH i LEE 1996). Chemo-prewencyjne działanie kapsaicyny związane jest więc przede wszystkim z wpływem na funkcjonowanie enzymów wątroby, które odgrywają kluczową rolę w aktywacji lub detoksykacji różnych mutagenów i związków rakotwórczych (SURH i LEE 1995). Wykazano także, że kapsaicyna hamuje wzrost komórek nowotworu prostaty u myszy (MORI i współaut. 2006).

Zdolność kapsaicyny do hamowania wzrostu komórek nowotworowych wiąże się z indukowaniem przez tę substancję apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki. Zachodzi ona w wyniku hamowania ostatnie-

go etapu procesu oddychania komórkowego zachodzącego w mitochondriach. Wpływ kapsaicyny na oddychanie może być dwojaki. Z jednej strony substancja ta może być inhibitorem enzymu transportującego elektrony z oksydoreduktazy dinukleotydu nikotyno-adeninowego (NADH) do ubichinonu (kompleks I łańcucha oddechowego). Poza tym, kapsaicyna prawdopodobnie może także wiązać się bezpośrednio z koenzymem Q, co spowoduje zmianę kierunku przepływu elektronów i powstawanie reaktywnych form tlenu w nadmiarze, a w konsekwencji do rozproszenia transbłonowego potencjału w mitochondriach (SURH 2002). Potencjał transbłonowy jest częścią składową gradientu protonowego powstającego podczas przepływu elektronów przez łańcuch oddechowy i ma podstawowe znaczenie dla funkcjonowania mitochondriów. Pierwszym sygnałem dla komórki do rozpoczęcia apoptozy jest właśnie załamanie potencjału transbłonowego (POTARGOWICZ i współaut. 2005). Powstanie reaktywnych form tlenu połączone z inhibicją enzymów może prowadzić w rezultacie do stresu oksydacyjnego i uszkodzenia struktury oraz funkcjonowania mitochondriów, i w konsekwencji do śmierci komórki (SURH 2002).

TOKSYCZNOŚĆ KAPSAICYNY

Kapsaicyna wykazuje właściwości lecznicze tylko w małych dawkach. W wysokich dawkach jest substancją wysoce toksyczną. Zjawisko, w którym substancja w małych dawkach działa korzystnie, a w dużych szkodliwie na organizm, nazywa się hormezą. Dawka LD₅₀ (droga dootrzewnowa) jest różna dla różnych gatunków, przykładowo dla świnki morskiej jest to 1,1 mg/kg masy ciała, szczura – 9,5 mg/kg, królika >50 mg/kg, a dla chomika aż powyżej 120 mg/kg (CHANDA i współaut. 2005). Przyczyny dla czego duże dawki kapsaicyny są śmiertelne, nie zostały całkowicie poznane, prawdopodobnie wiąże się to jednak z paraliżem oddechowym. Natomiast kapsaicyna podawana doustnie odznacza się bardzo małą toksycznością, co związane jest aktywnością enzymów przewodu pokarmowego, które ją hydrolizują (SURH i LEE 1995).

Kapsaicyna jest substancją neurotoksyczną. Wykazano, że jej systematyczne podawanie nowo narodzonym szczurom powoduje

trwały ubytek niemielinowanych aksonów obwodowych neuronów czuciowych korzenia grzbietowego oraz ciał neuronów w zwojach czuciowych (SUGIMOTO i współaut. 1998). Przyczyną tego zjawiska jest pozbawienie neuronów czynnika wzrostu nerwów (ang. nerve growth factor, NGF). Kapsaicyna zaburza transport tego czynnika do ciał komórek nerwowych, w związku z czym prowadzi do degeneracji neuronów. Tą hipotezę potwierdza fakt, iż zastosowanie NGF zaraz po wstrzyknięciu kapsaicyny zapobiega śmierci komórek (SZÖKE i współaut. 2002). U ludzi, śródskórne podanie kapsaicyny powoduje szybki zanik włókien nerwowych w naskórku, ale tylko tych, które miały bezpośredni kontakt z tym alkaloidem (SIMONE i współaut. 1998). Neurotoksyczne działanie kapsaicyny u dorosłych osobników może wiązać się z dużym wzrostem stężenia wapnia wewnątrz komórki (który napływa poprzez otwarty kanał TRPV1). Nadmiar wapnia uaktywniałby wtedy zależne od niego

proteazy, takie jak kalpaina, która może brać udział w degradacji niektórych kanałów jonowych, enzymów czy białek cytoszkieletu.

Zablokowanie napływu wapnia do wnętrza komórki przez czerwień rutenową zapobiega śmierci komórek (CHARD i współaut. 1995).

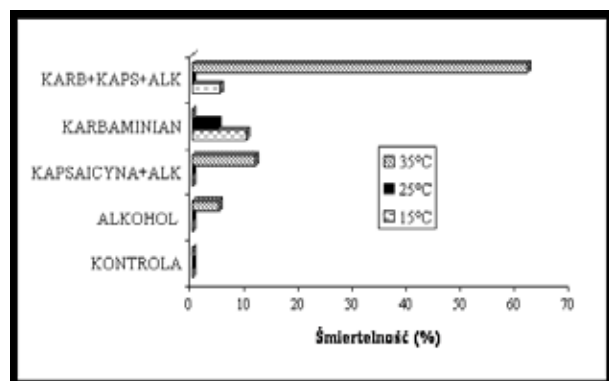
KAPSAICYNA JAKO REPELENT

Kapsaicyna znalazła szerokie zastosowanie jako środek odstraszający ssaki. Stosuje się ją przeciwko ssakom leśnym, które mogą wyrządzać szkody w szkołkach leśnych. Jej skuteczne działanie udowodniono dla wielu gatunków ssaków, między innymi niedźwiedzi, jeleni wirgińskich, kotów, psów czy wiewiórki szarej (ROGERS 1984). Kapsaicyna poprzez działanie na receptory nocycetywne na zakończeniach nerwu trójdzielnego w błonach oczu, nosa, ust i przewodu pokarmowego wywołuje uczucie pieczenia i bólu, co jest odstraszające dla ssaków (WAGNER i NOLTE 2000). Co ciekawe, kapsaicyna nie działa odstraszająco w stosunku do ptaków. Zakłada się, że ptaki nie posiadają specyficznych receptorów, z którymi mogłaby wiązać się kapsaicyna, bądź też są wyposażone w receptory waniloidowe, ale niewrażliwe na kapsaicynę. Warto zwrócić uwagę, że u ssaków tylko jeden receptor (TRPV1) jest wrażliwy na kapsaicynę, natomiast pozostałe pięć obecnie znanych (TRPV2-TRPV6) nie reaguje na tę substancję w ogóle. Podskórne podanie kapsaicyny u epoletnika krasnoskrzydłego (*Agelaius phoeniceus*) wywołało jednak reakcję – zaburzenie procesów termoregulacyjnych i pracy serca, nie spowodowało natomiast miejscowych zmian wrażliwości na ten alkaloid. Dawki dla gołębi, które powodowały ból, okazały się być 3–4 rzędy wielkości wyższe niż te dla świnek morskich (FITZGERALD i współaut. 1995).

Kapsaicynę stosuje się również jako repelent w stosunku do bezkręgowców. Jej działanie w tym zakresie wykorzystywane jest przeciwko szkodnikom bawełny oraz włośnikowi kukurydzowemu (*Sitophilus zeamais*) (SPURR i MCGREGOR 2003). Udowodniono także, że skutecznie odstrasza ślinika luzytańskiego (*Arion lusitanicus* Mabille), ważniejszego szkodnika rzepaku (KOZŁOWSKI i współaut. 2008).

Dodatkowo, prowadzono wstępne badania nad zastosowaniem tej substancji jako insektycydu. Kapsaicyna wykazała toksyczne działanie w stosunku larw komara *Anopheles stephensi*, prawdopodobnie działając neurotoksycznie (MADHUMATHY i współaut. 2007). Wzrasta także zainteresowanie kapsaicyną jako synergetykiem dla insektycydów, czyli substancją, która wzmacnia toksyczne działanie insektycydów w stosunku do owadów, jednocześnie nie będąc szkodliwą dla ssaków. Już niewielkie stężenia kapsaicyny mogą działać synergistycznie, a dawki te nie są szkodliwe dla kręgowców i co najważniejsze, człowieka. Powszechnie wiadomo, że aktywność owadobójcza insektycydów zależy od temperatury (TĘGOWSKA 2003). Wstępne wyniki badań pokazują, że łączne zastosowanie kapsaicyny w stężeniu 10^{-3} M oraz roztworu insektycydu karbaminianowego w wysokich temperaturach (35°C) zwiększa jego działanie owadobójcze co najmniej sześciokrotnie w stosunku do larw mącznika młynarka *Tenebrio molitor* (Ryc. 3) (OLSZEWSKA i współaut. 2009). Badania w tym zakresie mają bardzo duże znaczenie ze względu na zanieczyszczenie środowiska pestycydami oraz wzrastającą oporność owadów na stosowane już od wielu lat insektycydy.

W najbliższych latach możemy spodziewać się dalszego rozwoju badań nad zastosowaniem kapsaicyny w wielu różnych dziedzinach medycyny i gospodarki. Substancja ta, ze względu na tak różnorodne działanie, cieszy się ogromnym zainteresowaniem wielu badaczy.



Ryc. 3. Śmiertelność (%) larw mącznika młynarka po podaniu kapsaicyny i insektycydu karbaminianowego (za OLSZEWSKA i współaut. 2009).

Serdecznie dziękuję Pani Prof. Eugenii Tęgowskiej za cenne uwagi i komentarze w

trakcie pisanie tej pracy. Praca Naukowa finansowana ze środków na Naukę w latach

2008-2011 jako projekt badawczy (umowa nr 3039/B/P01/2008/34).

CAPSAICIN – CURE OR POISON?

Summary

Capsaicin, an organic compound produced by plants from the *Capsicum* family, is responsible for the spicy taste of pepper. It is widely applied in the medicine and as the food additive. The biological activities and pharmacological actions have been widely studied for the latest years. Capsaicin acts on vanilloid receptors located in dorsal root and trigeminal ganglia, which is perceived as pain and heat. This substance exerts an influence on thermoregu-

lation in organism, causing activation of both heat dissipation and production processes. Capsaicin is widely used as analgesic, and its chemopreventive and anticarcinogenic activity is now extensively studied. On the other hand, capsaicin is also used as a repellent against mammals and insects. This review summarizes recent information about molecular targets and the usage of capsaicin.

LITERATURA

- CATERINA M. J., 2007. *Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation*. Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 292, 64–76.
- CATERINA M. J., SCHUMACHER M. A., TOMINAGA M., ROSEN T. A., LEVINE J. D., JULIUS D., 1997. *The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway*. Nature 389, 816–824.
- CHANDA S., MOULD A., ESMAIL A., BLEY K., 2005. *Toxicity studies with pure trans-capsaicin delivered to dogs via intravenous administration*. Regul. Toxicol. Pharmacol. 43, 66–75.
- CHARD P. S., BLEAKMAN D., SAVIDGE J. R., MILLER R. J., 1995. *Capsaicin – induced neurotoxicity in cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of calcium – activated proteases*. Neuroscience 65, 1099–1108.
- CLAPHAM D. E., 1997. *Some like it hot: spicing up ion channels*. Nature 389, 783–784.
- CROMER B. A., MCINTYRE P., 2008. *Painful toxins acting at TRPV1*. Toxicon. 51, 163–173.
- D'ANDREA A. D., HASELTINE W. A., 1978. *Modification of DNA by aflatoxin B₁ creates alkali-labile lesions in DNA At positions of guanine and adenine*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, 4120–4124.
- FITZGERALD C. S., CURTIS P. D., RICHMOND M. E., DUNN J. A., 1995. *Effectiveness of capsaicin as a repellent to birdseed consumption by gray squirrels*. [W:] *Repellents in Wildlife Management: Proceedings of a Symposium*. MASON J. R. (red.). National Wildlife Research Center, Fort Collins, Colo, 169–83.
- HAYMAN M., KAM P. C. A., 2008. *Capsaicin: A review of its pharmacology and clinical applications*. Curr. Anaesth. Crit. Care 19, 338–343.
- HOGAN P. G., LI H., 2005. *Calcineurin*. Curr. Biol. 15, 442–443.
- JANCSÓ-GÁBOR A., SZOLCSÁNYI J., JANCSÓ N., 1970. *Irreversible impairment of thermoregulation induced by capsaicin and similar pungent substances in rats and guinea-pigs*. J. Physiol. 206, 495–507.
- KOBAYASHI A., OSAKA T., NAMBA Y., INOUE S., LEE T. H., KIMURA S., 1998. *Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats*. Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 275, 92–98.
- KOZŁOWSKI J., KAŁUSKI T., JASKULSKA M., 2008. *Badania laboratoryjne nad ograniczeniem uszkodzeń roślin rzepaku przez ślinika luzytańskiego (Arion lusitanicus Mabille)*. Postępy w Ochronie Roślin 48, 889–892.
- MACPHERSON L. J., GEIERSTANGER B. H., VISWANATH V., BANDELL M., EID S. R., HWANG S., PATAPOUTIAN A., 2005. *The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin*. Curr. Biol. 15, 929–934.
- MADHUMATHY A. P., AIVAZI A.-A., VIJAYAN V. A., 2007. *Larvicidal efficacy of Capsicum annum against Anopheles stephensi and Culex quinquefasciatus*. J. Vect. Borne Dis. 44, 223–226.
- MASON L., MOORE A., DERRY S., EDWARDS J. E., MCQUAY H. J., 2004. *Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain*. BMJ, doi:10.1136/bmj.38042.506748.EE
- MCNAMARA F. N., RANDALL A., GUNTORPE M. J., 2005. *Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1)*. Br. J. Pharmacol. 144, 781–790.
- MILLER C. H., ZHANG Z., HAMILTON S. M., TEEL R. W., 1993. *Effects of capsaicin on liver microsomal metabolism of the tobacco-specific nitrosoamine NNK*. Cancer Lett. 75, 45–52.
- MOHAPATRA D. P., NAU C., 2003. *Desensitization of capsaicin-activated currents in the vanilloid receptor TRPV1 is decreased by the cyclic AMP-dependent protein kinase pathway*. J. Biol. Chem. 278, 50080–50090.
- MORI A., SÖREN L., O'KELLY J., KUMAGAI T., DESMOND J. C., PERVAN M., MCBRIDE W. H., KIZAKI M., KOEFFLER H. P., 2006. *Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells*. Cancer Res. 66, 3222–3229.
- NUMAZAKI M., TOMINAGA T., TAKEUCHI K., MURYAMA N., TOYOOKA H., TOMINAGA M., 2003. *Structural determinant of TRPV1 desensitization interacts with calmodulin*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 8002–8006.
- O'NEIL R. G., BROWN R. C., 2003. *The vanilloid receptor family of calcium-permeable channels: molecular integrators of microenvironmental stimuli*. News Physiol. Sci. 18, 226–231.
- OLSZEWSKA J., ADAMKIEWICZ B., GRAJPEL B., TĘGOWSKA E., 2009. *Kapsaicyna zwiększa toksyczność insektycydów karbaminianowych w stosunku do larw mącznika młynarka Tenebrio monitor*. Mechanizmy służące utrzymaniu życia i regulacji fizjologicznych, XXIII Ogólnopolskie Seminarium pod redakcją Henryka Lacha, Kraków 2009, 97–99.
- POTARGOWICZ E., SZERSZENOWICZ E., STANISZEWSKA M., NOWAK M., 2005. *Mitochondria jako źródło re-*

- aktywnych form tlenu. Postępy Hig. Med. Dośw. 59, 259–266.
- REMADEVI R., SZALLASI A., 2008. *Adlea (ALGRX-4975) an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for long-lasting pain relief*. IDrugs 11, 120–132.
- ROGERS L. L., 1984. *Reactions of free-ranging black bears to capsaicin spray repellent*. Wildl. Soc. Bull 12, 59–61.
- SIMONE D. A., NOLANO M., JOHNSON T., WENDELSCHAFER-CRABB G., KENNEDY W., 1998. *Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function*. J. Neurosci. 18, 8947–8959.
- SPURR E. B., MCGREGOR P. G., 2003. *Potential invertebrate antifeedants for toxic baits used for vertebrate pest control*, Science for Conservation 232.
- SUGIMOTO T., XIAO C., ICHIKAWA H., 1998. *Neonatal primary neuronal death induced by capsaicin and axotomy involves an apoptotic mechanism*. Brain Research 807, 147–154.
- SURH Y.-J., 2002. *More than spice: capsaicin in hot chili pepper makes tumor cells commit suicide*. J. Natl. Cancer Inst. 94, 1263–1265.
- SURH Y.-J., LEE S. S., 1995. *Capsaicin, a double edge sword: toxicity, metabolism and chemopreventive potential*. Life Sciences 56, 1845–1855.
- SURH Y.-J., LEE S. S., 1996. *Capsaicin in hot chili pepper: carcinogen, co-carcinogen or anticarcinogen?* Fd. Chem. Toxic. 34, 313–316.
- SZALLASI A., 2002. *Vanilloid (capsaicin) receptors in health and disease*. Am. J. Clin. Pathol. 118, 110–121.
- SZALLASI A., BLUMBERG P. M., 1999. *Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms*. Pharmacol. Rev. 51, 160–211.
- SZALLASI A., CRUZ F., GEPPETTI P., 2006. *TRPV1: a therapeutic target for novel analgesic drugs?* Trends Mol. Med. 12, 545–554.
- SZÖKE É., SERESS L., SZOLCSÁNYI J., 2002. *Neonatal capsaicin treatment results in prolonged mitochondria damage and delayed cell death of B cells in the rat trigeminal ganglia*. Neuroscience 113, 925–937.
- SZUMIŁO J., 2009. *Środki pochodzenia naturalnego w chemoprewencji raka płaskonabłonkowego przetyku – badania doświadczalne*. Pol. Merk. Lek. 26, 156–161.
- TEEL R. W., 1991. *Effect of capsaicin on rat liver S9-mediated metabolism and DNA binding of aflatoxin*. Nutr. Cancer 15, 27–32.
- TEGOWSKA E., 2003. *Insecticides and thermoregulation in insects*. Pestycydy 1–4, 47–75.
- TOMINAGA M., JULIUS D., 2000. *Capsaicin receptor in the pain pathway*. Jpn. J. Pharmacol. 83, 20–24.
- TREVISANI M., SMART D., GUNTHORPE M. J., TOGNETTO M., BARBIERI M., CAMPI B., AMADESI S., GRAY J., JERMAN J. C., BROUGH S. J., OWEN D., SMITH G. D., RANDALL A. D., HARRISON S., BIANCHI A., DAVIS J. B., GEPPETTI P., 2002. *Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1*. Nat. Neurosci. 5, 546–551.
- WAGNER K. K., NOLTE D. L., 2000. *Evaluation of Hot Sauce as a repellent for forest mammals*. Wildl. Soc. Bull 28, 76–83.
- WINTER J., BEVAN S., CAMPBELL E. A., 1995. *Capsaicin and pain mechanisms*. Br. J. Anaesth. 75, 157–168.
- XU H., BLAIR N. T., CLAPHAM D. E., 2005. *Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism*. J. Neurosci. 25, 8924–8937.