



Sustancia P en la inflamación articular

Rosa Elda Barbosa-Cobos,¹ María Teresa Ramos-Cervantes,² Alberto De Montesinos-Sampedro,³ Diana Casandra Rodríguez-Ballesteros,⁴ Sigfrid Leonardo García-Moreno-Mutio,⁵ Joel Jaimes-Santoyo,⁶ Gustavo Esteban Lugo-Zamudio,⁷ Lizbeth Teresa Becerril-Mendoza,⁸ Laura Virginia González-Ramírez,⁹ María Esther Ocharán-Hernández,¹⁰ Olga Beltrán-Ramírez,¹¹ Julia Toscano-Garibay¹²

RESUMEN

La sustancia P (SP) es un neuropéptido miembro de la familia de las taquicinas, cuya acción se ejerce mediante la unión al receptor neurocinina-1 perteneciente a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, se sintetiza en el cuerpo celular de los nervios periféricos y posteriormente se distribuye en el sistema nervioso central y periférico, también se produce en células no neuronales como células endoteliales, macrófagos, granulocitos, linfocitos y células dendríticas. Este neuropéptido es un potente mediador de la inflamación neurogénica que está involucrado en el eje neuroinmune y en reacciones inflamatorias de distintos órganos y sistemas. Se ha demostrado su participación en modelos experimentales de artritis y se ha documentado un incremento en los niveles del líquido sinovial, plasma y suero de pacientes con artritis reumatoide. En esta revisión se presentan los hallazgos que sugieren que la SP juega un papel crítico en la inflamación articular.

Palabras clave: Sustancia P, receptor de neurocinina 1, inflamación neurogénica, artritis.

ABSTRACT

P substance (PS) is a neuropeptide, member of the tachykinins family that activates the receptor to neurokinin 1 (NKR-1). NKR-1 is a G-protein coupled receptor synthesized in the cellular body of periferic nerves and distributed throughout the entire nervous system. It is also produced by non-neurologic cells such as epithelial cells, macrophages, granulocytes, lymphocytes and dendritic cells. PS is a potent mediator of neurogenic inflammation and it is involved in the neuroimmune axis regulating inflammatory reactions of diverse tissues. It has been demonstrated in animal models that levels of PS are increased in synovial liquid, plasma and serum of patients with reumathoid arthritis. In this review, a brief description of the findings suggesting that PS may play a crital role in articular inflammation is presented.

Key words: P substance, neurokinin receptor 1, neurogenic inflammation, arthritis.

¹ Jefa del Servicio de Reumatología, Hospital Juárez de México. Alumna de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

² Encargada de la División de Investigación, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, IMSS. Alumna de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

³ Médico adscrito al Servicio de Neurocirugía, Hospital Juárez de México. Alumno de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

⁴ Bióloga. Alumna de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

⁵ Biólogo experimental. Alumno de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

⁶ Biólogo. Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México. Alumno de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

⁷ Jefe de la División de Medicina, Hospital Juárez de México.

⁸ Médico adscrito al Servicio de Reumatología, Hospital Juárez de México.

⁹ Reumatóloga. Alumna del Diplomado en Ecografía Musculoesquelética y Articular, Instituto Nacional de Rehabilitación.

¹⁰ Directora de la Maestría en Ciencias de la Salud, INP.

¹¹ Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México. Profesor de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

¹² Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México. Coordinadora de sede de la Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

INTRODUCCIÓN

En 1931 von Euler y Gaddum identificaron en el cerebro e intestino equino un factor hipotensor y espasmogénico al cual se le llamó preparación P, posteriormente se identificó como proteína y se le denominó sustancia P (SP). En 1970 el grupo de Leeman aisló la SP del hipotálamo bovino y la caracterizó.¹

La SP es un neuropéptido que actúa como un potente mediador de la inflamación neurogénica de diferentes órganos y sistemas.

En esta revisión se realiza una descripción breve de los hallazgos que han vinculado a la SP con la fisiopatología de la inflamación articular.

ESTRUCTURA DE LA SUSTANCIA P Y DEL RECEPTOR NEUROKININA-1

Las taquicinas son una familia de neuropéptidos que comparten la secuencia Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂ en el extremo carboxilo terminal, donde X es un aminoácido aromático (Tyr o Phe) o hidrofóbico (Val o Ile). Esta secuencia es esencial para la interacción con el receptor y su activación, la secuencia aminoterminal es diversa y provee la especificidad por el receptor.¹ Se han identificado cinco neuropéptidos tipo taquicinas en mamíferos, incluyendo la SP, neurokinina A, neurokinina B,² neuropéptido-g y neuropéptido K.¹ El gen que codifica para la SP es conocido como preprotagucina A (PPT-A),³ cuyo producto es pro-

cesado para generar un undecapéptido con la estructura Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂.⁴

Para ejercer sus acciones biológicas la SP se une preferentemente al receptor neurokinina-1 (NK-1R) y presenta menor afinidad por los receptores neurokinina-2 y neurokinina-3.⁵ El NK-1R es una glicoproteína conformada por 407 aminoácidos perteneciente a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G,⁶ estructurada en siete segmentos transmembranales con estructura de α -hélices, la terminación amino es extracelular y la carboxílica es intracelular (Figura 1). Los dominios transmembranales II y III están involucrados en la unión agonista/antagonista mientras que la tercera asa citoplásmica (a3c) es responsable de la interacción con las proteínas G. Adicionalmente la secuencia citoplásmica carboxiterminal contiene residuos de serina y treonina susceptibles a fosforilación, regulando la desensibilización del receptor en respuesta al estímulo repetido del agonista.⁷

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA SUSTANCIA P

La unión de la SP al NK-1R da lugar a una rápida endocitosis e internalización del receptor. La estimulación agonista del NK-1R, mediante la unión a proteínas Gq, causa activación de la fosfolipasa C, la cual cataliza la hidrólisis de fosoinositol 4,5 bifosfato a inositol 1, 4, 5 trifosfato y diacilglicerol. Estos segundos mensajeros son responsables tanto de la movilización de iones calcio desde los depósitos reticulares internos como de la activación de la proteína cinasa C (Figura 2A). Adicionalmente, la unión SP/NK-1R activa a la adenilato ciclasa mediante la unión a proteínas Gi, dando lugar a la formación de AMP cíclico.^{7,8} (Figura 2B).

PAPEL DE LA SP EN LA INFLAMACIÓN ARTICULAR

La SP se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y periférico y se sintetiza en el cuerpo celular de los nervios periféricos localizados en los ganglios de la raíz dorsal, después de su síntesis se distribuye en las terminales nerviosas centrales y periféricas por medio de un sistema de transporte axonal rápido.⁹ Se ha propuesto su participación en el sistema nervioso central durante las respuestas de comportamiento, en la regulación de la supervivencia y degeneración neuronal, en la regulación de la función cardiovascular y respiratoria, así como en la activación del reflejo del vómito. En la médula espinal está involucrada en la neurotransmisión del dolor causado por estímulos nocivos y modula los reflejos autónomos, incluyendo la

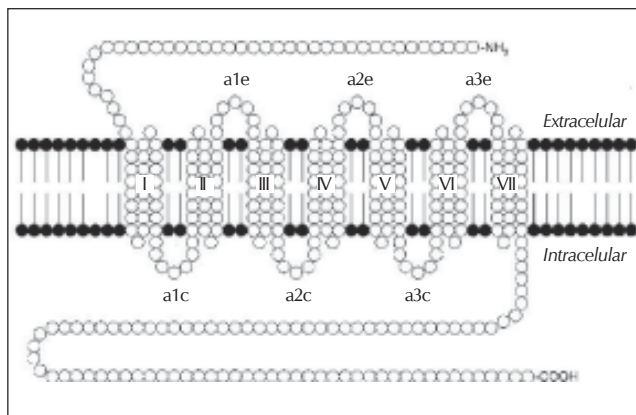


Figura 1. Representación gráfica del receptor de neurokinina 1 (NK-1R). Los números I-VII en los recuadros representan los segmentos transmembranales α -helicoidales; las expresiones -NH₂ y -COOH a los extremos amino- y carboxilo-terminal; los términos a1c/a2c/a3c indican las asas citoplásmicas 1, 2 y 3, respectivamente; a1e/a2e/a3e indican las asas extracelulares 1, 2 y 3. Figura modificada de O'Connor y cols.¹

micción. En el sistema periférico se localiza en las neuronas sensoriales primarias e intrínsecas de los sistemas gastrointestinal, respiratorio y genitourinario.¹

Se considera a la SP como un potente mediador de la inflamación neurogénica.^{2,10} Ésta resulta de la liberación de sustancias como la SP y el péptido relacionado con el

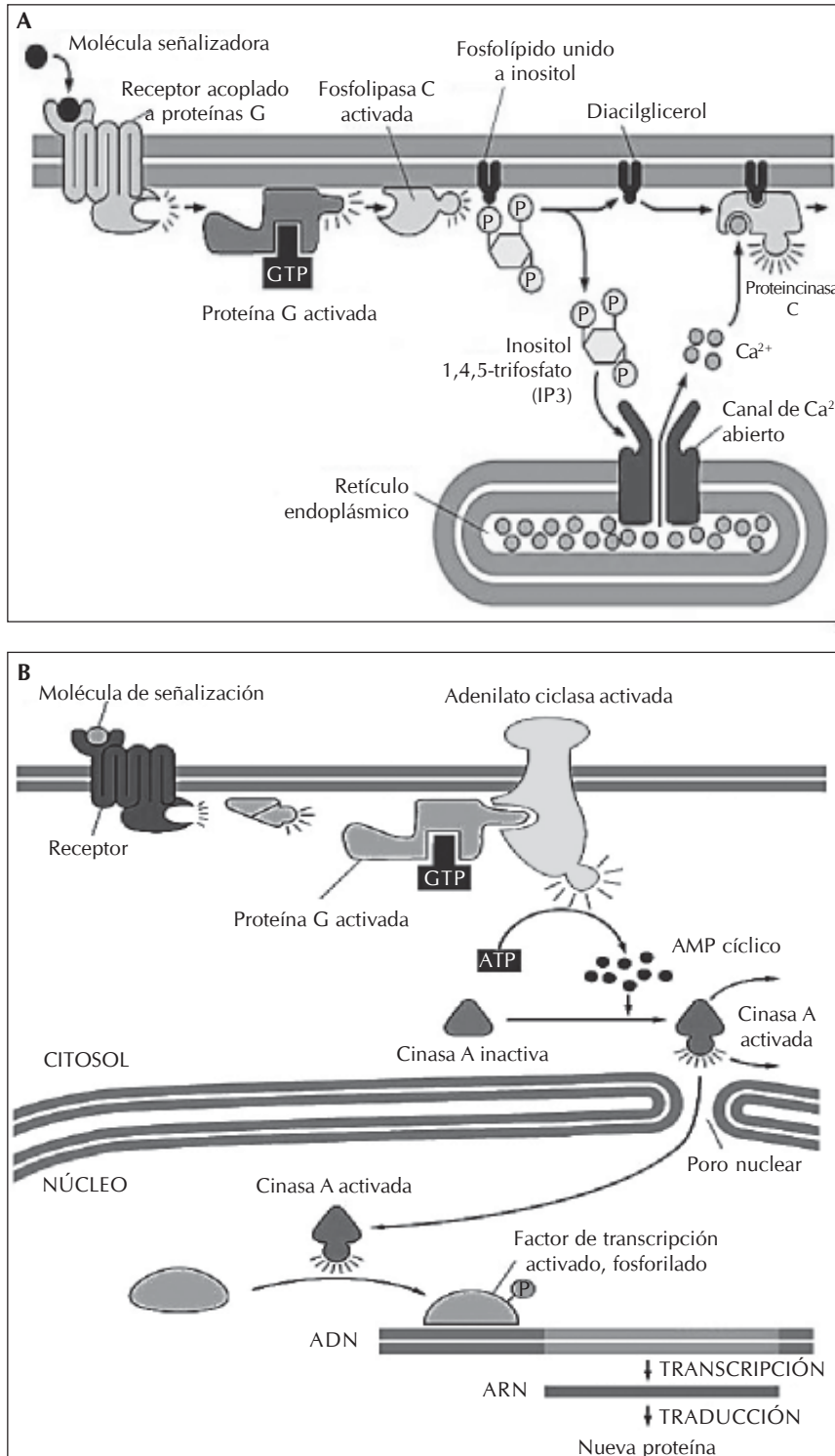


Figura 2. Vías de señalización de la SP. **A.** Activación de la vía de la fosfolipasa C. **B.** Activación de la vía de la adenilato ciclasa. Figura adaptada de Garland Publishing® 1998.

gen de la calcitonina desde las terminales nerviosas sensitivas primarias, las cuales se activan por despolarización local, reflejos axonales o reflejos de la raíz dorsal. La SP se localiza en un subgrupo de pequeñas células del ganglio de la raíz dorsal espinal, las cuales dan lugar a fibras A delta mielinizadas y C no mielinizadas; las fibras C liberan SP en la médula espinal y en la periferia e interactúan con mastocitos, células inmunes, células endoteliales y músculo liso dando lugar a inflamación caracterizada por rubor y calor (secundario a vasodilatación), tumefacción (secundaria a extravasación plasmática) e hipersensibilidad (secundaria a alteraciones en la excitabilidad de un grupo de neuronas sensitivas),¹¹ entre otras respuestas.² Además, la SP afecta la permeabilidad vascular de dos maneras, por un lado activa los receptores endoteliales NK-1R para incrementar la fuga plasmática y por otro mediante la degranulación de células mastocíticas para inducir la liberación de aminas inductoras de edema.²

Sin embargo, el neuropéptido SP está también involucrado en el eje neuroinmune que es una vía bidireccional de comunicación en la que el sistema inmunológico afecta la función neuronal a la vez que la actividad neuronal modifica la función inmunológica.⁵ Esta comunicación está mediada por un lenguaje bioquímico de ligandos compartidos como las citocinas, los neuropéptidos y sus receptores. Aunque clásicamente la SP se describe como un péptido de origen neuronal, también se produce en células no neuronales como células endoteliales, macrófagos, granulocitos, linfocitos y células dendríticas.^{1,12} Se propone que diversas células inmunológicas utilizan las taquicinas como un mecanismo de señalización paracrino o autocrino para propagar la inflamación.³ Las citocinas como la interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (FNT) dan lugar *in vitro* a hiperalgesia e incrementan la liberación de SP evocada por calor o capsaicina.¹¹

Se ha establecido que la SP aumenta la proliferación de linfocitos, induce quimiotaxis de linfocitos, monocitos, neutrófilos y fibroblastos y degranulación de neutrófilos,^{1,12} promueve la adhesión leucocito/célula endotelial, la producción de inmunoglobulinas y la secreción de citocinas inflamatorias a partir de los linfocitos, monocitos, macrófagos y células mastocíticas,¹ incluyendo IL-1, IL-6, FNT, interferón- γ y proteína inflamatoria de macrófagos.¹² También induce la liberación de otros mediadores inflamatorios como radicales de oxígeno, compuestos derivados del ácido araquidónico e histamina.¹

En modelos animales de enfermedad inflamatoria se ha observado un aumento del nivel de SP y de las fibras nerviosas, la expresión aberrante de NK-1R en tejido afectado, así como un efecto benéfico de los antagonistas de NK-1R, efecto que se conserva en cepas carentes de NK-1R (*knoc-*

kout); lo anterior sustenta el papel de la SP en la patofisiología de la inflamación.¹ La SP ha sido implicada en reacciones de inflamación de distintos órganos en diversas enfermedades tales como asma,¹³ enfermedad obstructiva crónica,¹⁴ enfermedad inflamatoria intestinal,¹⁵ rosácea,^{16,17} psoriasis, dermatitis atópica^{18,19} e inflamación local superficial en los ojos.²⁰ Finalmente, existe evidencia de que la SP contribuye con la fisiopatología de la inflamación articular¹ puesto que se ha identificado una correlación positiva de la expresión de SP con la velocidad de sedimentación globular pre- y postoperatoria, así como con los niveles de marcadores de inflamación en mujeres con trauma articular.¹⁰

En lo que respecta a su participación en tejido articular, se conoce que la membrana sinovial tiene una innervación compleja con fibras nerviosas que contienen neuropéptidos²¹ involucrados en funciones de vasorregulación y control de la secreción sinovial; además, la sinovia es una fuente de mediadores de inflamación articular.⁵ La presencia de un sistema nervioso intacto es importante para la expresión completa de diferentes patologías articulares inflamatorias como artritis reumatoide (AR), gota y artropatías seronegativas dado que se ha observado que las lesiones de neurona motora superior e inferior disminuyen su progresión (flogosis, progresión radiográfica, tofos).¹¹

En un modelo murino de artritis inducida por adyuvantes se encontró un aumento significativo en la expresión de PPT-A en los ganglios de la raíz dorsal espinal y que las articulaciones que desarrollaron artritis severa tenían una innervación más densa de neuronas sensoriales con un alto contenido de SP, demostrando con esto la presencia de inflamación neurogénica.²² La infusión de SP dentro de la rodilla exacerbó la severidad de la artritis experimental. Por otro lado, en estudios en rodillas de conejo inyectadas con IL-1 β o FNT- α se han reportado niveles elevados de SP y degradación acelerada de cartílago.¹

En AR la SP estimula la liberación de PGE2 y colagenasa por los sinoviocitos e incrementa su proliferación, lo que sustenta su participación en la destrucción del cartílago, el desarrollo de lesión ósea y formación de *pannus*. El ARN mensajero (ARNm) del receptor NK-1R se expresa en sinoviocitos de pacientes con AR, pero no en sinoviocitos sanos.¹² En el mismo sentido, otros autores han sugerido que la expresión del gen NK-1R en AR se relaciona con la progresión de la enfermedad, debido a que estudios de histoquímica revelan una relación positiva entre los niveles del ARNm de NK-1R, los de proteína C reactiva y la severidad radiográfica.⁵ Estas observaciones se relacionan con lo identificado en artritis inducida por carragenina donde las inyecciones intrarticulares de antagonistas de NK-1R atenúan la flogosis y la hiperalgesia,²³ fenómeno



que se replica en ratones knockout para NK-1R que presentan además menor hiperplasia sinovial e infiltrado celular inflamatorio comparados con ratones tipo silvestre.³

La SP en altos niveles actúa en los sinoviocitos parecidos a fibroblastos (FLS) para inducir y aumentar la adhesión celular, potenciando el efecto de las citocinas proinflamatorias sobre la expresión de VCAM-1. En el mismo modelo de inducción de AR también se ha detectado la producción de óxido nítrico (ON) y otros radicales libres de oxígeno, los cuales han sido implicados como mediadores de los efectos proinflamatorios de la SP.^{5,24}

La SP es un mitógeno de células del músculo liso, fibroblastos, células endoteliales y sinoviocitos,¹ por lo que se ha propuesto su participación en la angiogénesis, factor clave para la inflamación persistente.²⁵

En humanos se ha documentado un incremento de los niveles de SP en el líquido sinovial, plasma y suero de pacientes con AR.²⁶ Un estudio reportó que los pacientes con este padecimiento tienen en promedio valores séricos de SP de 0.41 ng/mL que en contraste con el grupo control (0.18 ng/mL) fue significativamente diferente. De manera independiente, otro grupo de investigación encontró que la concentración sérica promedio en pacientes con AR era de 1.53 ng/mL.²⁷

Todos estos datos sugieren un papel importante de la SP en la neuroinmunomodulación de la AR, ya que los niveles de SP en el líquido sinovial y en el suero se correlacionan con los niveles de citosinas proinflamatorias,²⁸ colocando a la SP como un potencial blanco terapéutico.²⁹

REFERENCIAS

- O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201: 167-80.
- Fernandes ES, Schmidhuber SM, Brain SD. Sensory-nerve-derived neuropeptides: possible therapeutic targets. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 194: 393-416.
- Chadwick D, Goode J (edS). *Osteoarthritic joint pain*. UK: JohnWiley & Sons Ltd;2004.
- Brain SD, Cox HM. Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl. 1): S202-s211.
- O'Shaughnessy MC, Vetsika EK, Inglis JJ, Carleson J, Haigh R, Kidd BL, Winyard PG. The effect of substance P on nitric oxide release in a rheumatoid arthritis model. *Inflamm Res* 2006; 55: 236-40.
- Cattaruzza F, Poole DP, Bunnett NW. Arresting inflammation: contributions of plasma membrane and endosomal signalling to neuropeptide-driven inflammatory disease. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 137-43.
- Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2321-34.
- Roux BT, Cottrell GS. G protein-coupled receptors: what a difference a 'partner' makes. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 1112-42.
- Garrett NE, Mapp PI, Cruwys SC, Kidd BL, Blake DR. Role of substance P in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1014-8.
- Zhang B, Muneta T, Yagishita K, Sekiya I. Substance P immunoreactive fibers of synovial tissue in patients with anterior cruciate ligament injury. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 404-10.
- Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 839-45.
- Verdrengh M, Tarkowski A. The impact of substance P signalling on the development of experimental staphylococcal sepsis and arthritis. *Scand J Immunol* 2008; 67: 253-9.
- Ramalho R, Soares R, Couto N, Moreira A. Tachykinin receptors antagonism for asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 41.
- Vatrella A, Montagnani S, Calabrese C, Parrella R, Pelaia G, Biscione GL, et al. Neuropeptide expression in the airways of COPD patients and smokers with normal lung function. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010; 24: 425-32.
- Tavano F, di Mola FF, Latiano A, Palmieri O, Bossa F, Valvano MR. Neuroimmune interactions in patients with inflammatory bowel diseases: disease activity and clinical behavior based on Substance P serum levels. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 563-70.
- Peters EM, Ericson ME, Hosoi J, Seiffert K, Hordinsky MK, Ansel JC, et al. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1937-47.
- Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 33-9.
- Mijouin L, Hillion M, Ramdani Y, Jaouen T, Duclairoir-Poc C, Follet-Gueye ML, et al. Effects of a skin neuropeptide (substance p) on cutaneous microflora. *PLoS One* 2013; 8: e78773.
- Teresiak-Mikolajczak E, Czamecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Neurogenic markers of the inflammatory process in atopic dermatitis: relation to the severity and pruritus. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 286-92.
- Mantelli F, Micera A, Sacchetti M, Bonini S. Neurogenic inflammation of the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(5): 498-504.
- Kidd BL, Mapp PI, Blake DR, Gibson SJ, Polak JM. Neurogenic influences in arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 649-52.
- Bulling DG1, Kelly D, Bond S, McQueen DS, Seckl JR. Adjuvant-induced joint inflammation causes very rapid

- transcription of beta-preprotachykinin and alpha-CGRP genes in innervating sensory ganglia. *J Neurochem* 2001; 77: 372-82.
23. Makino A, Sakai A, Ito H, Suzuki H. Involvement of tachykinins and NK1 receptor in the joint inflammation with collagen type II-specific monoclonal antibody-induced arthritis in mice. *J Nippon Med Sch* 2012; 79: 129-38.
 24. Tanabe T, Otani H, Mishima K, Ogawa R, Inagaki C. Mechanisms of oxyradical production in substance P stimulated rheumatoid synovial cells. *Rheumatol Int* 1996; 16: 159-67.
 25. Seegers HC, Hood VC, Kidd BL, Cruwys SC, Walsh DA. Enhancement of angiogenesis by endogenous substance P release and neurokinin-1 receptors during neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 8-12.
 26. Hernanz A, De Miguel E, Romera N, Perez-Ayala C, Gijon J, Arnalich F. Calcitonin gene-related peptide II, substance P and vasoactive intestinal peptide in plasma and synovial fluid from patients with inflammatory joint disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 31-5.
 27. Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, et al. Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 244-50.
 28. Grimsholm O, Rantapää-Dahlqvist S, Forsgren S. Levels of gastrin-releasing peptide and substance P in synovial fluid and serum correlate with levels of cytokines in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R416-R426.
 29. Green PG. Gastrin-releasing peptide, substance P and cytokines in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 111-3.
- Solicitud de sobreiros:**
- Dra. Rosa Elda Barbosa-Cobos
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México D.F.
Correo electrónico: rebcob@yahoo.com