

Rola i znaczenie substancji P

Role and significance of substance P

Barbara Lisowska

Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Streszczenie

Substancja P jest neuropeptydem szeroko rozpowszechnionym w centralnym i obwodowym układzie nerwowym mającym istotne znaczenie w etiologii wielu chorób.

SP jest uwalniana przez komórki nerwowe i komórki zapalne jak makrofagii, granulocyty, limfocyty i komórki dendrytyczne, których działanie ma związek z neurokininowym receptorem NK-1. SP ma działanie prozapalne i bierze udział w chorobach zapalnych układu oddechowego, przewodu pokarmowego, mięśniowo-szkieletowego i chorobach psychicznych.

W artykule omówiono rolę i znaczenie substancji P. *Geriatrics 2007; 1: 18-21.*

Słowa kluczowe: substancja P

Summary

Substance P (SP) is a neuropeptide which is widely distributed in the periphery and the central nervous system and it has been found to be possibly involved in the etiology of many disorders. In recent years our knowledge of the role of neuropeptides in the pathogenesis of many diseases has expanded.

Substance P (SP) is secreted by nerves and inflammatory cells such as macrophages, eosinophils, lymphocytes, and dendritic cells and acts by binding to the neurokinin-1 receptor (NK-1R). SP has proinflammatory effects and participates in inflammatory diseases of the respiratory, gastrointestinal, musculoskeletal systems as well as neuro-psychiatric disorders. This review presented the role and significance of substance P. *Geriatrics 2007; 1: 18-21.*

Keywords: substance P

Substancja P (SP) jest neuropeptydem szeroko rozpowszechnionym w obwodowym i centralnym układzie nerwowym gdzie wspólnie z innymi neurotransmiterami jak np. serotonina i dopamina zaliczana jest do neuromodulatorów. Potwierdzono również znaczenie SP w etiopatologii wielu chorób jak astma, zapalenie jelit, łuszczyca, migrena, fibromyalgia, schizofrenia i Alzheimer [1].

Substancja P jest białkiem składającym się z 10 aminokwasów, po raz pierwszy została zidentyfikowana i opisana przez von Euler i Gaddum w 1931 [2]. Wspólnie z neurokininą A i neurokininą B zaliczana jest do grupy tachykinin neuropeptydowych i podobnie jak neurokininy A i B ma powinowactwo do recepto-

rów NK₁, NK₂, NK₃, należących do grupy receptorów związanych z białkiem G. Tachykininy są degradowane przez enzymy neuralne endopeptydazy (NEP) i enzym konwertujący angiotenzynę (ACE) [3].

W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) udział substancji P potwierdzono w procesach metabolicznych tkanki nerwowej (przeżycie i degeneracja nerwów), w ośrodkowej regulacji krążenia i oddychania oraz w procesach związanych ze zmysłami wzroku, słuchu i powonienia [2]. Pośrednim dowodem roli SP w wyzwaniu odruchu wymiotnego jest potwierdzenie obecności receptorów NK-1 (mają duże powinowactwo do SP) w okolicy ośrodka wymiotnego w moście oraz osłabienie wymiotów pooperacyjnych po użyciu anta-

gonisty receptora NK-1 o nazwie CP-122,721 [4].

Możliwość udziału SP w reakcjach behawioralnych kontrolujących nastrój i zachowanie ma związek z obecnością receptorów NK okolicy ciała migdałowatego, podwzgórza, hipokampa i płatów czołowych, w których wykazano wzrost stężenia SP odpowiedzi na stres, natomiast dośrodkowe jej podanie wzmagало odczucie lęku [5,6].

Wyniki uzyskanych badań potwierdzają istotne znaczenie SP w etiologii wielu chorób, w których ból i depresja (migrena, fibromyalgia) oraz zaburzenia emocjonalne (schizofrenia, nerwica) stanowią objawy dominujące [7,8]. U pacjentów z objawami depresji i fibromyalią stwierdzono zwiększone stężenie SP w płynie mózgowo-rdzeniowym, chociaż nie wszystkie badania to potwierdzają [9,10]. Należy jednak zaznaczyć, że wbrew oczekiwaniom, nie uzyskano dobrych efektów terapeutycznych po zastosowaniu antagonistów receptora SP w leczeniu bólu, nerwicy lękowej i depresji [11,12]. Nie mniej jednak opisano grupę chorych, u których pozytywne wyniki leczenia antydepresyjnego korelowały ze spadkiem stężenia SP w surowicy [13,14].

Wpływ substancji P w obrębie układu immunologicznego dotyczy zróżnicowania limfocytów B, wzrostu uwalniania immunoglobulin, w szczególności IgA [15,16] i wzmoczonej proliferacji limfocytów T w miejscach zmienionych zapalnie. Ponadto komórki układu immunologicznego jak makrofagi, eozynofile, limfocyty i komórki dendryczne mają również możliwość wydzielania SP [17]. Obecność receptorów NK na powierzchni płytek potwierdza znaczenie SP w ich aktywacji, pod której wpływem następuje uwolnienie i wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia [18].

W układzie oddechowym substancja P odgrywa rolę w regulacji czynności mięśni gładkich dróg oddechowych. Obecność drażniących i szkodliwych środków powoduje uwolnienie obkurczającej oskrzela SP, co należy do mechanizmów obronnych organizmu, podobnie jak stymulacja proliferacji komórek nabłonkowych w procesach naprawczych tkanki płucnej. Z drugiej strony nadmierne stężenie neuropeptydów spowodowane przewlekłym stanem zapalnym oraz obecnością prostaglandyn i leukotrienów może prowadzić do uszkodzenia tkanki płucnej. W podobny sposób działają czynniki obniżające stężenie enzymów rozkładających tachykininy (endopeptydazy i enzym konwertujący angiotenzynę). Dla przykładu

substancje zawarte w dymie papierosowym, toluen oraz inne alergeny jak np. wirus grypy mogą uczulać drogi oddechowe na zwiększone stężenie SP skutkiem czego następuje obkurczenie oskrzeli, spowodowane zarówno bezpośrednim jej działaniem jak i obecnością histaminy uwolnionej pod jej wpływem z komórek tucznych [3,19].

W przewodzie pokarmowym substancja P bierze udział w regulacji motoryki żołądka i jelit, których błona śluzowa zawiera bogate unerwienie peptyderygiczne uwalniające na swych zakończeniach m.in. substancję P, somatostatynę i wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP). SP wzmagą perystaltykę jelit, wpływa na śródbłonkowy transport jonów i zwiększa przepuszczalność naczyń w tkankach objętych zapaleniem [20,21]. W stanie ostrego zapalenia przez znajdujący się w nabłonku receptor NK-1 stymuluje uwalnianie prozapalnych cytokin z komórek nabłonkowych jelita grubego. W przewlekłym zapaleniu jelita grubego potwierdzono korelację pomiędzy zwiększonym stężeniem SP w jelicie grubym i zaawansowaniem choroby [22]. Przewlekły stan zapalny cechuje się również zwiększoną gęstością receptorów NK-1 na powierzchni komórek nabłonka jelitowego i w ścianie naczyń podśluzówkowych [23,24]. Dlatego też zastosowanie antagonistów receptorów NK w leczeniu chorób jelitowych o podłożu zapalnym może okazać się skutecznym elementem terapeutycznym [25].

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby stwierdzono podwyższone stężenie SP w osoczu, któremu towarzyszyło również wyższe stężenie aldosteronu i wzrost aktywności reniny. Wobec potwierdzonej korelacji pomiędzy rozległością uszkodzenia wątroby a stężeniem SP w osoczu zaproponowano uznanie jej za markera marskości wątroby [26].

Obecność receptorów NK-1 wykazano również w tkance kostnej. Badania potwierdziły wpływ SP na metabolizm tkanki kostnej, szczególnie na czynność osteoblastów w późniejszym okresie formowania kości [27,28].

Uważa się, że zidentyfikowane na komórkach nowotworowych (astrocytoma, neuroblastoma, melanoma, rak trzustki) receptory NK biorą udział w rozroście tkanki nowotworowej, jej waskularyzacji i tworzeniu przerzutów [29,30].

Potwierdzenie obecności receptorów NK w śródbłonku naczyniowym i na zakończeniach nerwowych układu autonomicznego jest kolejnym przykładem wpływu SP na metabolizm i homeostazę organizmu.

Zaburzenia funkcji śródbłonka z następstwem przemieszczenia się płynów przez ścianę naczyń krwionośnych, wywołują obrzęk otaczających naczyń tkanek, którego objawy zależą od lokalizacji [31], natomiast przez stymulację zakończeń nerwowych SP wykazuje bezpośredni wpływ na napięcie naczyń obwodowych i wieńcowych oraz na czynność skurczową mięśnia serca [32].

Na poziomie rdzenia kręgowego i w części obwodowej układu nerwowego SP bierze udział w neurotransmisji bólu i modulacji przepływu bodźców autonomicznych. W zdrowych tkankach tylko silne bodźce stymulują uwalnianie SP, natomiast w tkankach zmienionych chorobowo narasta liczba neuronów receptorami NK, co objawia się narastaniem stężenia SP po zadziałaniu bodźców progowych [33].

Przedstawione w artykule przykłady opisujące działanie substancji P są tylko niewielkim fragmentem

wiedzy o jej roli w metabolizmie, utrzymaniu homeostazy organizmu i etiopatogenezie psychosomatycznych chorób. Wyjaśnienie jej mechanizmów działania i możliwości zastosowania wymaga dalszych badań i doświadczeń, których najważniejszym i niecierpliwie oczekiwanym efektem powinny być nowe metody możliwe do zastosowania w leczeniu wielu, aktualnie uważanych za nieuleczalne, chorób.

Adres do korespondencji:

Barbara Lisowska

Oddział Anestezjologii

Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

ul. Spartańska 1; 02-637 Warszawa

E-mail: aleksander_lisowski@sggw.pl

Piśmiennictwo

1. Herpfer I, Lieb K. Substance P and Substance P receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J Biol Psychiatry* 2003 Apr; 4(2): 56-63.
2. Mantyh PW. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 11): 6-10.
3. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA. Role of tachykinins in asthma. *Allergy* 2000 Apr; 55(4):321-37.
4. Gesztesi Z, Scuderi PE, White PF i wsp. Substance P (Neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. *Anesthesiology* 2000 Oct; 93(4): 931-7.
5. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998 Sep 11; 281(5383): 1640-5.
6. Herpfer I, Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential. *CNS Drugs* 2005; 19(4): 275-93.
7. Barker R. Substance P and neurodegenerative disorders. A speculative review. *Neuropeptides* 1991; 20: 73-78.
8. Rupniak NM. Elucidating the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 257-61.
9. Berrettini WH, Rubinow DR, Nurnberger JI Jr i wsp. CSF substance P immunoreactivity in affective disorders. *Biol Psychiatry* 1985 Sep; 20(9): 965-70.
10. Heikkila L, Rimon R, Terenius L. Dynorphin A and substance P in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1990 Dec; 34(3): 229-36.
11. Herbert MK, Holzer P. Why are substance P(NK1)-receptor antagonists ineffective in pain treatment? *Anaesthesia* 2002 Apr; 51(4): 308-19.
12. Chahl LA. Tachykinins and neuropsychiatric disorders. *Curr Drug Targets*. 2006 Aug; 7(8): 993-1003.
13. Bondy B, Baghai TC, Minov C i wsp. Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. *Biol Psychiatry* 2003 Mar 15; 53(6): 538-42.
14. Bondy B. Pharmacogenomics in depression and antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7(3): 223-30.
15. Pascual DW, McGhee JR, Kiyono H, Bost KL. Neuroimmune modulation of lymphocyte function. I. Substance P enhances immunoglobulin synthesis in lipopolysaccharide activated murine splenic B cell cultures. *Int Immunol* 1991 Dec; 3(12): 1223-9.
16. Pascual DW, Xu-Amano JC, Kiyono H, McGhee JR, Bost KL. Substance P acts directly upon cloned B lymphoma cells to enhance IgA and IgM production. *J Immunol* 1991 Apr 1; 146(7): 2130-6.
17. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI i wsp. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004 Nov; 201(2): 167-80.
18. Graham GJ, Stevens JM, Page NM i wsp. Tachykinins regulate the function of platelets. *Blood* 2004; 104: 1058-65.
19. De Swert KO, Joos GF. Extending the understanding of sensory neuropeptides. *Eur J Pharmacol* 2006 Mar 8; 533(1-3): 171-81.

20. Lordal M, Hallgren A, Nylander O, Hellstrom PM. Tachykinins increase vascular permeability in the gastrointestinal tract of the rat. *Acta Physiol Scand* 1996 Apr; 156(4): 489-94.
21. Schmidt PT, Lordal M, Gazelius B, Hellstrom PM. Tachykinins potently stimulate human small bowel blood flow: a laser Doppler flowmetry study in humans. *Gut* 2003 Jan; 52(1): 53-6.
22. Bernstein CN, Robert ME, Eysselein VE. Rectal substance P concentrations are increased in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993 Jun; 88(6): 908-23.
23. Renzi D, Pellegrini B, Tonelli F, Surrenti C, Calabro A. Substance P (neurokinin-1) and neurokinin A (neurokinin-2) receptor gene and protein expression in the healthy and inflamed human intestine. *Am J Pathol* 2000 Nov; 157(5): 1511-22.
24. Goode T, O'Connell J, Anton P i wsp. Neurokinin-1 receptor expression in inflammatory bowel disease: molecular quantitation and localisation. *Gut* 2000 Sep; 47(3): 387-96.
25. Evangelista S. Involvement of tachykinins in intestinal inflammation. *Curr Pharm Des* 2001 Jan; 7(1): 19-30.
26. El-Raziky MS, Gohar N, El-Raziky M. Study of substance P, renine and aldosterone in chronic liver disease in Egyptian children. *J Top Pediatr* 2005; 51(5): 320-3.
27. Goto T, Tanaka T. Tachykinins and tachykinin receptors in bone. *Microsc Res Tech* 2002 Jul 15; 58(2): 91-7.
28. Goto T, Nakao K, Gunjigake KK, Kido MA, Kobayashi S, Tanaka T. Substance P stimulates late-stage rat osteoblastic bone formation through neurokinin-1 receptors. *Neuropeptides* 2007 Feb; 41(1): 25-31.
29. Palma C. Tachykinins and their receptors in human malignancies. *Curr Drug Targets* 2006 Aug; 7(8): 1043-52.
30. Nowicki M, Ostalska-Nowicka D, Konwerska A, Miskowiak B. The predicting role of substance P in the neoplastic transformation of the hypoplastic bone marrow. *J Clin Pathol* 2006 Sep; 59(9): 935-41.
31. Walsh DA, F McWilliams D. Tachykinins and the cardiovascular system. *Curr Drug Targets* 2006 Aug; 7(8): 1031-42.
32. Hoover DB, Chang Y, Hancock JC, Zhang L. Actions of tachykinins within the heart and their relevance to cardiovascular disease. *Jpn J Pharmacol* 2000 Dec; 84(4): 367-73.
33. McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol* 2005; 192(2): 444-62.