



Facultad de Farmacia



Universidad de Sevilla

Receptor NK-1: Perspectiva actual y de futuro como diana terapéutica

CRISTINA DEL RINCÓN NORIEGA



Grado en Farmacia.

Facultad de Farmacia.

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica.

Universidad de Sevilla.

***Receptor NK-1: Perspectiva actual y de futuro
como diana terapéutica.***

Trabajo de fin de grado.

Tipología del trabajo: Revisión bibliográfica.

Realizado por: Cristina Del Rincón Noriega.

Tutora académica: Dra. Rocío Recio Jiménez.

Sevilla, 2021.

Abreviaturas y acrónimos

AC: Adenilato Ciclasa.

AMPC: Adenosina Monofosfato cíclico.

Ara-C: Arabinósido de Citosina.

CDPP: Columna Dorsal Postsináptica.

DAG: Diacil Glicerol.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EP: Enfermedad de Parkinson.

FDA: *Food and Drug Administration*.

GDP: Difosfato de Guanosina.

GPCR: *G Protein-Coupled Receptors*.

GTP: Trifosfato de Guanosina.

IP₃: Inositol trifosfato.

IL: Interleucina.

NK-1: Neuroquinina-1.

NEM: Nueva Entidad Molecular.

NDT: Nueva diana terapéutica.

PKA: Proteína Quinasa A.

PKC: Proteína Quinasa C.

PLA₂: Fosfolipasa A₂.

PLC β : Fosfolipasa C.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SP: Sustancia P.

TFG: Trabajo de Fin de Grado.

TM: Transmembrana.

US: Universidad de Sevilla.

Vía Oral: VO.

Resumen

El progreso en la investigación de nuevas dianas terapéuticas (NDTs) es, hoy día, un objetivo clave para la industria farmacéutica, encaminada a conseguir dar otro enfoque a la terapia de enfermedades que desgraciadamente no tienen cura o en las que los efectos secundarios, causados por los tratamientos convencionales, poco específicos, son muy agresivos para los pacientes.

En este sentido, cabe mencionar al receptor de Neuroquinina 1 (NK-1), que pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), su ligando endógeno, es la sustancia P (SP) y se ha comprobado que guarda relación con la progresión de diferentes procesos fisiopatológicos. Esto es debido a que la SP causa diversos efectos biológicos sobre el sistema nervioso central, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal e inmune, participando en enfermedades sobre estos sistemas cuando sus niveles están en exceso o en desequilibrio. La SP también tiene un destacado papel en la inflamación y en el estímulo nociceptivo, en dolor crónico, neuropático y agudo, sobre todo a través de la médula espinal, está implicada en la regulación del comportamiento afectivo y en la respuesta al estrés y participa en la fisiopatología de enfermedades tales como el cáncer.

Por lo tanto, como resultado de la amplia implicación de la SP en distintos procesos fisiopatológicos, los receptores NK-1 son considerados hoy en día una diana terapéutica de gran relevancia. En consecuencia, los antagonistas de los receptores NK-1 son considerados actualmente agentes terapéuticos potenciales para un gran número de patologías tales como la migraña, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad inflamatoria del intestino, la emesis, el cáncer, así como los trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la depresión o la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: GPCR, receptor NK-1, sustancia P, nueva diana terapéutica, cáncer.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivo	5
3. Metodología	6
4. Resultados y Discusión	10
4.1 Receptor NK-1	10
4.1.1 Características estructurales	10
4.1.2 Mecanismo de activación.....	12
4.1.3 Localización.....	14
4.2 Sustancia P	15
4.3.1 Antagonistas del receptor NK-1: perspectiva de futuro	23
5. Conclusiones	25
6. Bibliografía	26

1. Introducción

En estos últimos años, la determinación e identificación de nuevas dianas terapéuticas (NDTs) ha supuesto una gran inversión económica para la industria farmacéutica. Tanto es así, que el gasto en investigación y desarrollo (I+D) en el año 2020 entre las 11 grandes empresas farmacéuticas mundiales (AbbVie, Eli Lilly, Merck & Co, Roche, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson y Pfizer) aumentó en torno a un 10% con respecto al 2019 (Brown y Elmhirst, 2021). Este incremento ha sido debido, en parte, a la búsqueda de tratamientos eficaces contra la Covid-19. Pero, teniendo en cuenta las cifras de inversión I+D en un eje temporal de los últimos diez años de 7 de las farmacéuticas más destacadas (figura 1), se puede ver, en general, una clara tendencia a la alta, siendo la farmacéutica Roche la que encabeza el gasto en I+D con diferencia en estos últimos 5 años.

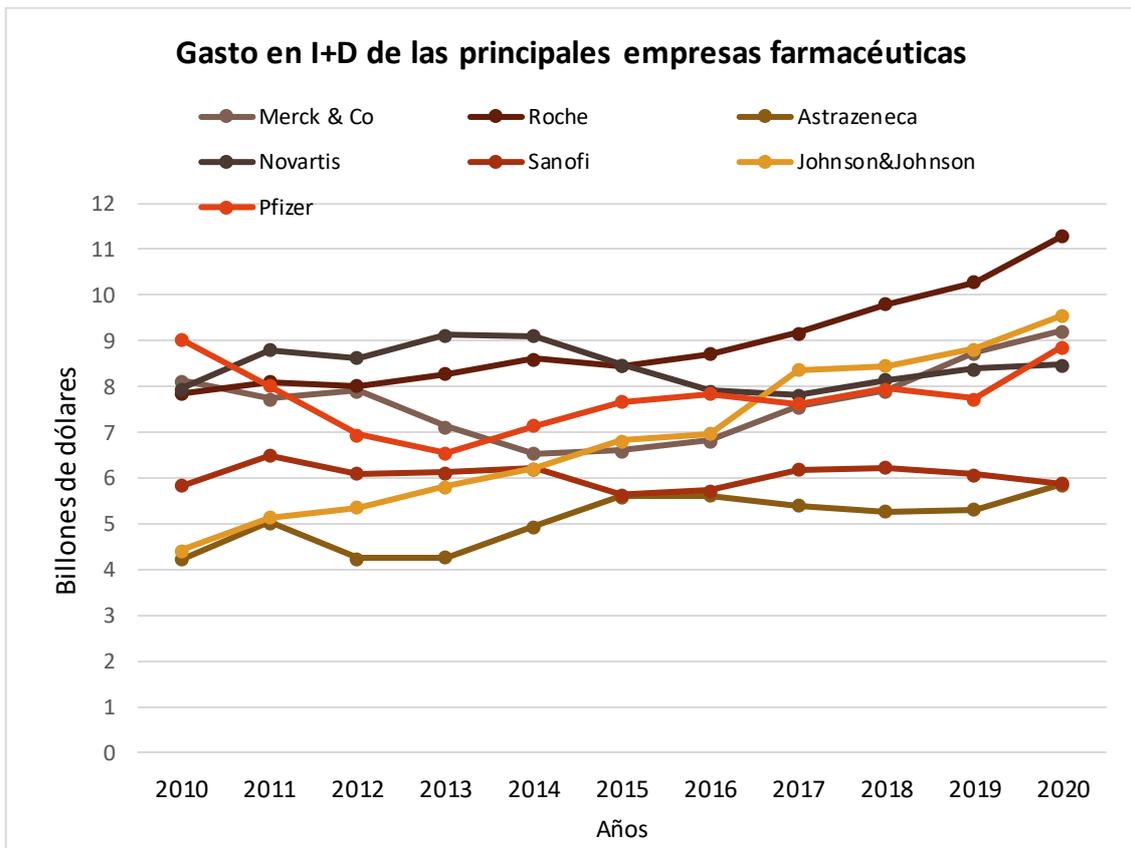


Figura 1. Gasto en billones de dólares de las principales empresas farmacéuticas en los últimos 10 años. (Brown y Elmhirst, 2021) Adaptación.

Por otro lado, el coste medio en inversión para poder sacar al mercado un nuevo medicamento aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*), entre los años 2009 y 2018, rondó aproximadamente los 2.215 mill\$ estadounidenses (Wouters et al., 2020). Para hacer esta estimación, se estudió una muestra de 63 fármacos, incluidos agentes antineoplásicos, inmunomoduladores, antiinfecciosos, biológicos, fármacos huérfanos, moduladores del sistema nervioso, del metabolismo y del tracto digestivo, entre otros. Además, se tuvo en cuenta el gasto en I+D desde las pruebas preclínicas hasta su comercialización y de los ensayos clínicos fallidos.

Si tenemos en cuenta que este mismo coste durante el periodo de 2000-2020 se estimó en 1.395 mill\$ del año 2013 (DiMasi et al., 2016), podemos apreciar claramente un incremento de más de 800 mill\$ en tan solo 5 años en I+D.

Sorprendentemente, este incremento en la inversión en I+D, por parte de la industria farmacéutica, no es directamente proporcional al número de nuevas entidades moleculares (NEMs) que cada año salen al mercado, (figura 2) (Farid et al., 2020) (Paul et al., 2010). Es de entender, por tanto, que el desarrollo de NEMs supone aún hoy día un reto muy importante para la Química Farmacéutica.

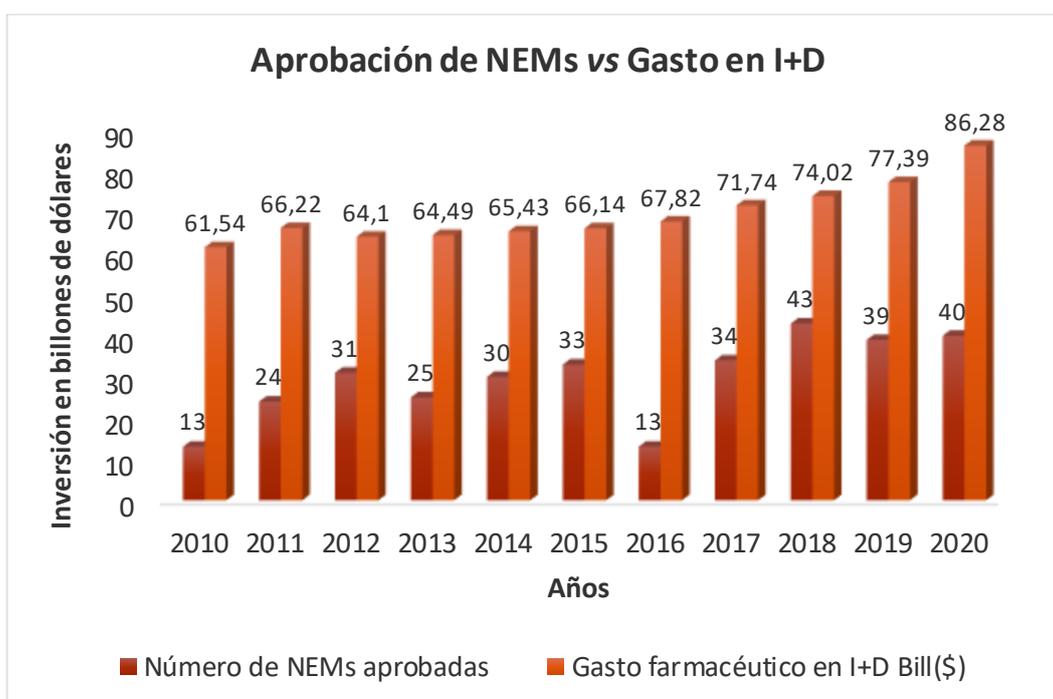


Figura 2. Representación gráfica del número de NEMs aprobadas, (Rojo), respecto al gasto farmacéutico en billones de dólares (Naranja). (Brown y Elmhirst, 2021), (®DrugsFDA).

En este sentido, hay que tener en cuenta que una de las limitaciones a considerar en el desarrollo de NEMs, es que muchas de ellas, a pesar de que demuestran tener eficacia en estudios preclínicos, posteriormente no pueden ser extrapoladas a la clínica, ya que pierden efectividad, seguridad o no suponen ningún beneficio para el paciente en comparación con los tratamientos ya existentes (Seruga et al., 2015).

Por lo tanto, dentro de este contexto, surge la necesidad de encontrar NDTs que permitan terapias más específicas y que den respuesta a enfermedades que aún, a día de hoy, siguen suponiendo un problema sanitario y socioeconómico, como por ejemplo son el cáncer, la depresión o la ansiedad.

En este sentido, podemos fijar nuestro interés en los receptores acoplados a proteína G (GPCRs, *G Protein-Coupled Receptors*) ya que, de todos los grupos de los receptores celulares, los GPCRs constituye la familia más numerosa. Se estima que hay más de 800 GPCRs y representan más del 2% de los genes funcionales del genoma humano (Nelson, 2019). Esto, unido a la gran diversidad de funciones que desarrollan, nos permite clasificarlos como una superfamilia de receptores.

Los GPCRs pueden unirse a una gran variedad de ligandos de diferente naturaleza y tamaño, como son los neurotransmisores, hormonas, iones o proteínas, por lo tanto, juegan un papel muy importante en la mayoría de las funciones fisiológicas del organismo. Además, están implicados en los fenómenos de la visión, el olfato y el gusto, e incluso intervienen en la regulación de los cambios de humor, la división y la diferenciación celular (Bockaert y Pin, 1999).

Es decir, estos receptores se encuentran en casi todos los órganos participando en las distintas funciones fisiológicas, lo que explica que puedan estar implicados en numerosas patologías. Por este motivo, los GPCRs ofrecen una amplia gama de oportunidades como dianas terapéuticas en áreas muy diversas. De hecho, constituyen aproximadamente el 50% de todos los productos farmacéuticos de prescripción en el mercado y el 20% de los 50 medicamentos más vendidos en el mundo (George et al., 2002) (Bockaert, 1999). Un claro ejemplo de esto incluye a Nurtec™ ODT desarrollado por Biohaven Pharmaceuticals y Ubrelvy®, desarrollado por Allergan y adquirido por AbbVie, ambos indicados para tratar los ataques de migraña agudo en adultos, y que

han supuesto un beneficio de 88,5 mill\$ solo en el primer trimestre de 2020 y se encuentran en el top de 15 medicamentos más vendidos lanzados en 2020 de GEN (*Genetic Engineering & Biotechnology News*).

Además de los datos económicos, la importancia de esta superfamilia de receptores quedó confirmada con la concesión del premio Nobel de Química 2012, a los Profesores Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka por “sus estudios sobre los receptores acoplados a las proteínas G” (Giraldo, 2013).

Dentro de esta superfamilia de receptores resulta de especial interés el receptor NK-1, dado el elevado número de procesos fisiopatológicos en los que participa como resultado de la interacción con su ligando endógeno, la sustancia P (SP). Entre ellos, destacan: el proceso emético, el desarrollo del cáncer, la enfermedad inflamatoria intestinal, la depresión, la ansiedad, la neurodegeneración y el prurito, entre otros (Muñoz y Coveñas, 2014).

En este sentido, para obtener una idea generalizada y comprender la clave de la participación de este receptor y su ligando específico en todas estas patologías, es esencial conocer el funcionamiento de este sistema en cuanto a su mecanismo de activación y su repercusión en las funciones biológicas del ser humano. Este conocimiento permitirá el desarrollo de NEMs encaminadas a tratar un número significativo de enfermedades.

Por lo tanto, a continuación, en este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se exponen los datos más relevantes sobre la estructura del receptor NK-1, su localización en el organismo y el papel que desempeña en los procesos fisiopatológicos.

2. Objetivo

En base a todo lo expuesto anteriormente, y dentro del marco de las líneas de investigación desarrolladas en el grupo donde se ha llevado a cabo este TFG, encaminadas al desarrollo de nuevos antagonistas del receptor NK-1, nos planteamos el siguiente objetivo:

1. Recoger el conocimiento actual sobre el receptor NK-1 y su implicación fisiopatológica en el organismo a través de su activación. Así como valorar las posibles nuevas estrategias de mejora del tratamiento de diversas enfermedades basados en la función biológica de este receptor.

3. Metodología

El diseño de este estudio corresponde a una revisión de los artículos en los que referencian la importancia que ha cobrado el receptor NK-1 como una NDT en la terapia de enfermedades, por su implicación en ellas y por la perspectiva de futuro que supone el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para la gestión de éstas.

Para la realización de esta búsqueda de información, se han empleado tres bases de datos; en primer lugar, se utilizó *Pubmed*, una base de datos que recopila artículos de relevancia científica que, además es de libre acceso y recoge contenido de la base de datos *MEDLINE* y otras revistas científicas. En segundo lugar, se empleó la base de datos *Scopus*, que es una base de datos de tipo bibliográfico, que contiene resúmenes y citas de artículos de numerosas revistas científicas de todo el mundo. En tercer y último lugar, se empleó la base de datos *Scifinder* que aporta información de la base de datos *CAS* y que permite buscar patentes y además es específica del área de química orgánica.

La primera línea de búsqueda fue la base de datos *Pubmed*, esta se basó en introducir las siguientes palabras clave y operadores *booleanos*: “*G protein coupled receptors AND mechanism of action*”. El idioma seleccionado fue el inglés y se obtuvieron para dicha búsqueda 220.529 resultados, por lo que se emplearon los siguientes filtros:

- “*Free full text*” y “*sort by*”: *best match*, quedando así 70.761 resultados.
- “*Article Type*”: “*Review*” y “*Clinical trials*”, quedando así 6.105 resultados.
- “*Journal*”: *MEDLINE*, quedando así 5.971 resultados.
- “*Publication date*”: *in the last 10 years*, quedando así 3.506 resultados.

De estos últimos 3.506 resultados obtenidos, se hizo un cribado y se seleccionaron los documentos que subjetivamente tenían mayor relevancia, teniendo como guía el título y el “*abstract*” de las primeras 500 referencias.

Por otro lado, también se usaron las siguientes palabras clave y operadores *booleanos*: “*NK-1 receptor AND antagonist*”, el idioma seleccionado fue el inglés y se obtuvieron 3.160 resultados, por lo que se aplicaron los siguientes filtros:

- “*Free full text*” y “*sort by*”: *best match*, quedando así 957 resultados.
- “*Article Type*”: “*Review*”, quedando así 87 resultados.

A los 87 resultados obtenidos se les hizo un cribado exhaustivo, eligiendo subjetivamente los que más repercusión tenían para este trabajo, según el título y el “abstract”.

El segundo motor de búsqueda fue *Scopus* y para la búsqueda de bibliografía se emplearon las siguientes palabras claves y operadores *booleanos*: “role of AND NK-1”, el idioma elegido fue el inglés y se obtuvieron 436 resultados para esa búsqueda, por lo que se emplearon los siguientes filtros:

- “Search within”: “Article title”, “Abstract”, “Keywords”.
- “Refine results”, “Limit to”: “All Open Access”, quedando así 107 resultados.

Entre estos 107 resultados, se ejecutó un cribado masivo teniendo en cuenta los títulos y *abstracts* más relevantes al seleccionar los artículos que bajo criterio subjetivo tenían relevancia para realizar este TFG.

Otra búsqueda en esta base de datos en la que se emplearon las siguientes palabras claves y operadores *booleanos* fue: “investment AND pharmaceutical industry”, de nuevo el idioma seleccionado fue el inglés y se obtuvieron 457 resultados en los que las dos palabras estaban íntimamente relacionadas, a los que se les hizo un cribado exhaustivo y se decidió subjetivamente las que mejor se adaptaban al tipo de información que se presenta en este TFG.

En tercer lugar, se recurrió a *Scifinder* como motor de búsqueda de interés para este documento, en el cual se emplearon las siguientes palabras claves y operadores *booleanos* “substance P” AND disease”, el idioma escogido fue el inglés y para esta búsqueda se obtuvieron 3 resultados en “substances” y 625.274 en “References”, por lo que para minimizar la dificultad de la búsqueda de información de interés se realizaron los siguientes filtros:

- “Show only”: *References* para los cuales se obtuvieron los mismos resultados que anteriormente (625.274).
- “Sort by”: “Relevance”.
- “Publication Year”: 2000-2021, obteniendo 536.833 resultados.

- “*Document type*”: “*Review*” fue el siguiente filtro aplicado y se obtuvieron 21.526 resultados.
- “*Language*”: “*English*” obteniéndose así 19.694 resultados.
- “*DataBase*”: “*CAplus*” obteniéndose 12.604 resultados.
- “*Concept*”: “*Humans*” obteniéndose 9.946 resultados.

De estos 9.946 resultados, se hizo un cribado masivo, se seleccionaron los artículos con mayor relevancia para la realización de este TFG según subjetividad y basándonos en los títulos y *Abstracts*, para ello, se leyeron los de las 15 primeras páginas ya que estaban ordenados por relevancia y que contenían 10 artículos por página.

Para llevar a cabo el cribado masivo en las tres bases de datos empleadas, se tuvieron en cuenta criterios de inclusión y exclusión para la selección de referencias bibliográficas de interés para este TFG que se comentan a continuación:

Fueron útiles todos los artículos científicos que contuvieran como “*keyword*” “*substance P*” y “*NK-1 receptor*”, y que preferentemente, a su vez fueran artículos con factor de impacto alto.

Cabe destacar que, algunos artículos se encontraron como sugerencia, es decir, se obtuvieron gracias a la lectura de otros, ya que la base de datos *Pubmed*, en la misma pantalla del visor de página posee una opción llamada “artículos relacionados”.

Por otro lado, no se eligieron artículos que comentaran otros tipos de receptores de neuroquinina, pero sí que contuvieran información conjunta del receptor de interés y de otros, tampoco se seleccionaron artículos ni archivos en los que la información acerca del tema fuese redundante. Tampoco se seleccionaron artículos en los que no tuvieran como objeto de estudio a los GPCRs o NK-1 ni a la SP, y por último a los que no se podía acceder a leer el texto completo o a los que la Universidad de Sevilla (US) no tuviese acceso.

Para las estructuras de compuestos que se presentan en este TFG, se utilizó la herramienta “*Chem Draw Professional 15.0*”, que es un software que proporciona la US de manera gratuita a los estudiantes de Farmacia a través del usuario de la Universidad.

Para la administración de la bibliografía se empleó el software “Zotero”, ya que permite guardar y gestionar referencias de manera *on-line* porque actúa como una extensión en el navegador del ordenador, en este caso se empleó “Google Chrome”.

4. Resultados y Discusión

4.1 Receptor NK-1

4.1.1 Características estructurales

El receptor NK-1 (figura 3), pertenece a la superfamilia de GPCRs tipo 1, conocida como *Rhodopsin-like-receptors* (García Recio y Gascón, 2015) y se encuentra anclado a la membrana celular (Beinborn et al., 2010).

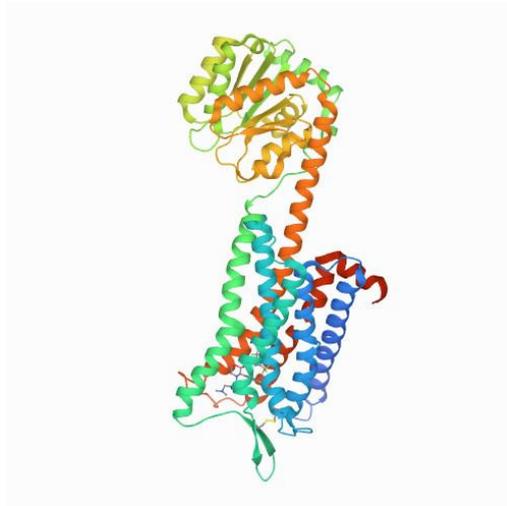


Figura 3. Receptor NK-1 en 2D (imagen obtenida de la *Protein Data Base* (PDB): 6e59).

El receptor NK-1 consta de siete segmentos α -helicoidales transmembrana (TM) por lo que también a estos receptores, se les denomina “receptores serpentina” o “receptores heptahelicoidales” (Baldwin, 1993).

Los dominios helicoidales poseen carácter hidrofóbico y están conectados mediante uniones no covalentes (Kobilka, 2007) por tres bucles (*loops*) intracelulares (C-I, C-II y C-III) y tres bucles extracelulares (E-I, E-II, E-III).

El extremo amino terminal está expuesto en la cara extracelular mientras que la región C-terminal queda en el citoplasma (figura 4). Es el dominio extracelular el que sirve como sitio de unión específico para su ligando endógeno, la SP (Venkatakrishnan et al., 2013) (Steinhoff et al., 2014).

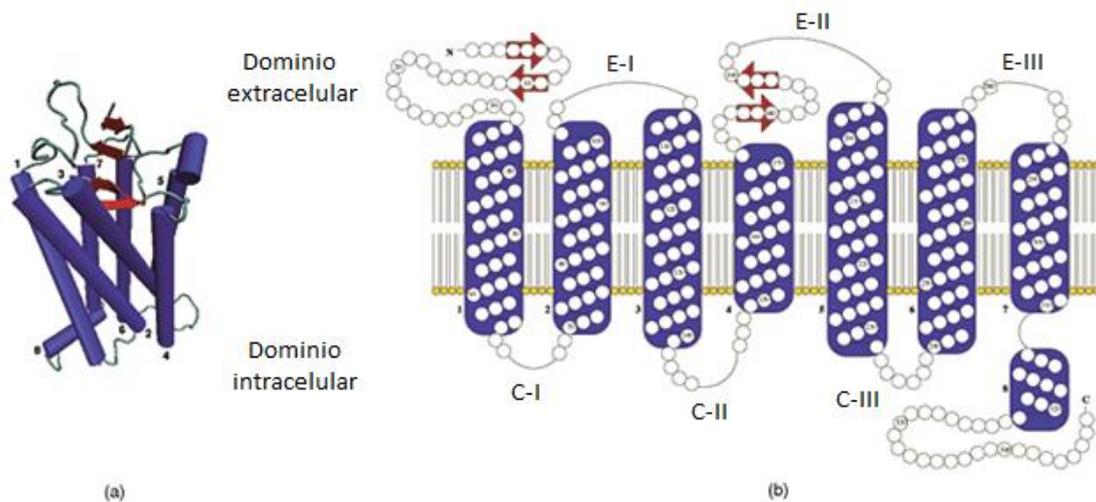


Figura 4. Modelo 3D (a) y 2D (b) de la estructura general de un GPCR (Bailey-Kellog et al., 2008).

Se conocen dos isoformas del receptor NK-1 que difieren en la longitud del extremo carboxilo terminal. En el sistema nervioso central (SNC) los dos tipos de isoformas (tanto la isoforma corta o truncada como la isoforma larga o completa) se encuentran presentes, aunque difieren en la proporción, así en el SNC la isoforma larga prevalece frente a la corta. Sin embargo, en el tejido periférico, por el contrario, se ha detectado que la isoforma corta, por lo general, es más abundante que la isoforma larga. (Caberlotto et al., 2003).

Recientemente, después de décadas de esfuerzos, se ha conseguido la elucidación estructural del receptor mediante cristalografía de rayos X (RX) y por resonancia magnética nuclear (RMN) (Chen et al., 2019). Estos estudios han valido también para conocer el sitio de unión de los antagonistas no peptídicos al receptor NK-1 (figura 5). Esta unión es competitiva, es decir, tanto el antagonista como el ligando endógeno se unen por el mismo bolsillo ortostérico, de manera que el ligando favorece una conformación activa del receptor desencadenando la respuesta celular y el antagonista favorece la conformación inactiva del receptor impidiendo dicha respuesta (Yin et al., 2018).

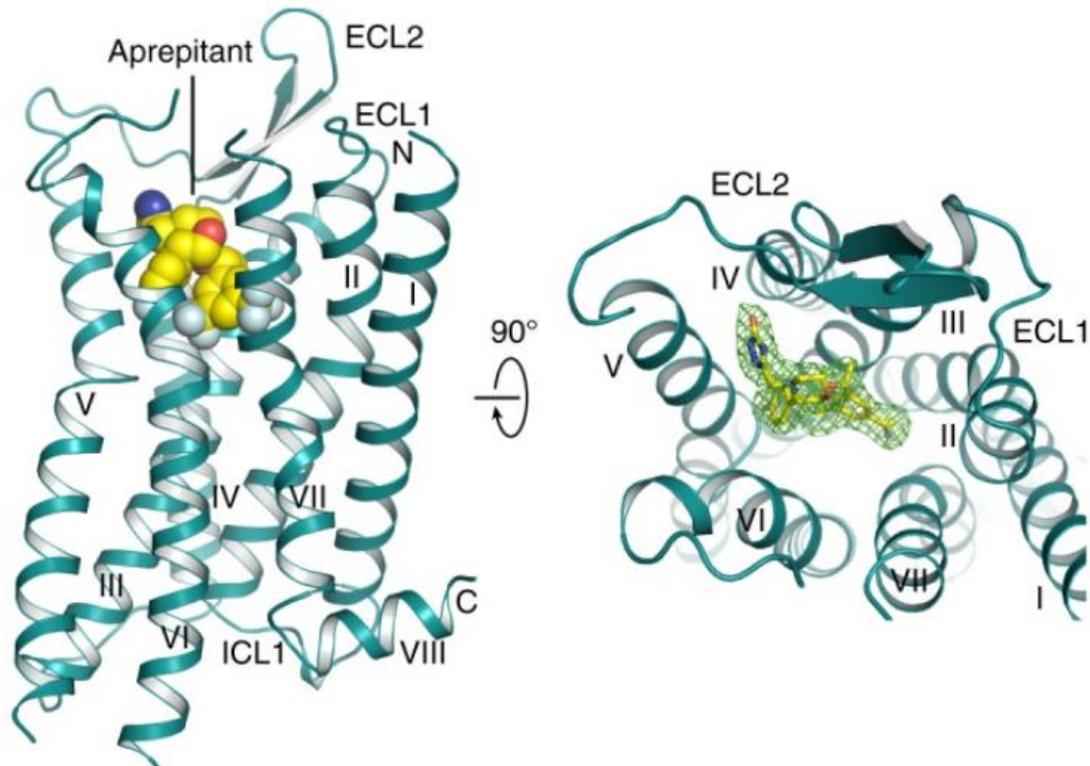


Figura 5. Vista paralela a la membrana celular del receptor NK-1 unido al antagonista aprepitant (izquierda) y vista del complejo receptor antagonista del lado extracelular (derecha). Resolución 2,4 Å (Schöppe et al., 2019).

4.1.2 Mecanismo de activación

Por lo que respecta al mecanismo de activación del receptor NK-1, la unión de la SP, produce un cambio conformacional en la región del receptor de los segmentos TM, que da lugar a su activación (Quartara y Maggi, 1997), desencadenando así, una cascada de señalización (figura 6).

Tras este cambio conformacional, se produce una interacción entre la proteína G, que se encuentra integrada en el receptor y una molécula de trifosfato de guanosina (GTP) (Lefkowitz, 2000). Este complejo, es disociado del receptor, desencadenando así la respuesta fisiológica.

Todas las proteínas G están formadas por tres subunidades denominadas α , β y γ . Son consideradas hidrolasas ya que, al unirse GTP, éstas, son capaces de hidrolizar el compuesto y generar una molécula de difosfato de guanosina (GDP), de esta forma, la

activación del receptor se produce al hidrolizarse GTP y, por consiguiente, la subunidad α , se disocia de las otras dos subunidades. Estas dos subunidades restantes también están implicadas en la cascada de señalización, por lo que la amplificación de la señal extracelular está altamente regulada y limitada por la escisión del dímero $\beta\gamma$ del receptor (Ortega-Gutiérrez, 2013).

En concreto, la separación de este dímero del receptor NK-1, provoca la activación de factores de transcripción que inducen la expresión de genes implicados en la proliferación celular, en la supervivencia celular, en la invasión y migración tumoral y también en la angiogénesis (Lappano y Maggiolini, 2011).

Por su parte, la subunidad α junto al GTP cuando se encuentran desligada del dímero, inducen la activación de la enzima Fosfolipasa C ($PLC\beta$) que, a su vez, tiene actividad hidroxilasa y cataliza la hidrólisis de un fosfolípido de membrana y provoca la producción de segundos mensajeros como son el trifosfato de inositol (IP_3) y el diacilglicerol (DAG) (figura 6) (Guard y Watson, 1991).

El segundo mensajero IP_3 se une a receptores específicos que se ubican en la membrana del retículo endoplásmico, lo que induce a la liberación de las reservas de calcio intracelulares. Por su parte, el DAG, activa a la proteína quinasa C (PKC), que abre los canales de Ca^{2+} citoplasmáticos, y, en última instancia, se abre un canal de cloruro dependiente de calcio (figura 6) (Prasanna et al., 2003).

Otros sistemas de segundos mensajeros que son activados cuando se une la SP al receptor son la movilización de ácido araquidónico, un precursor de mediadores inflamatorios de tipo lipídico a través de la acción de la fosfolipasa A2 (PLA_2) y la acumulación de adenilato monofosfato cíclico (AMPC), mediante la estimulación de la enzima adenilato ciclasa (AC), que, a su vez activa a la proteína kinasa A (PKA) (figura 6) (Quartara y Maggi, 1997)(Steinhoff et al., 2014).

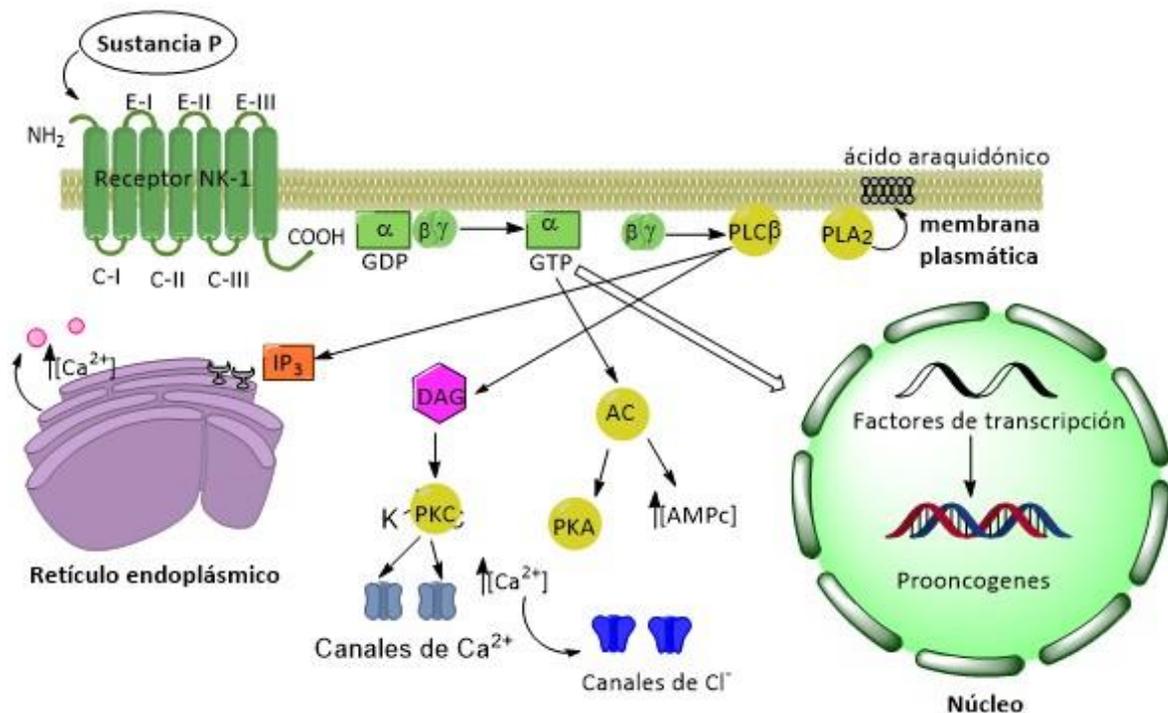


Figura 6. Mecanismo de activación del receptor NK-1. Elaboración propia

4.1.3 Localización

El receptor NK-1, se distribuye por el SNC. Cabe destacar que, este receptor se encuentra en gran proporción en el sistema límbico (Steinhoff et al., 2014), ya que es expresado en numerosas regiones del cerebro implicadas en las emociones. Se ha comprobado que su expresión predomina en el hipotálamo, amígdala, *locus coeruleus* y en el núcleo estriado (Caberlotto et al., 2003). La relativa abundancia en estas regiones del cerebro, asocia al receptor con su implicación en numerosos desórdenes del estado de ánimo y alteraciones en el estado psiquiátrico como son la depresión, la ansiedad y trastornos de sueño (Machado-Vieira et al., 2010), ya que actúa como neuromodulador contribuyendo a la homeostasis cerebral y a la transmisión neuronal sensorial asociada a estas patologías (García-Recio y Gascón, 2015).

Además, este receptor y su ligando endógeno se encuentran presentes en regiones del cerebro involucradas en el reflejo del vómito como son el núcleo del tracto solitario y el área postrema (Armstrong et al., 1981).

Este receptor no solo se distribuye por el SNC, sino que también es expresado en numerosos tejidos periféricos. Cabe resaltar su expresión en células del endotelio vascular por la relevancia que posee en la enfermedad del cáncer. Así, la activación de este receptor en estas células induce numerosos procesos claves para el desarrollo de la angiogénesis como, por ejemplo, la proliferación y migración celular. Por otro lado, al unirse con su ligando endógeno en el endotelio, es capaz de llevar a cabo la neovascularización de tejidos a través de la producción de óxido nítrico. Este proceso es esencial para la reparación de heridas pero también para el crecimiento de tumores (Quartara y Maggi, 1998).

Es precisamente esta distribución del receptor en el organismo, un elemento clave en su implicación en diferentes procesos fisiopatológicos. La unión con su ligando endógeno, la SP, es responsable del desarrollo de multitud de enfermedades, lo que convierte al receptor NK-1 una diana terapéutica de gran relevancia.

4.2 Sustancia P

La sustancia P (figura 7) (Steinhoff et al., 2014) es un undecapéptido bioactivo que, junto con la neuroquinina A (NK-A) y neuroquinina B (NK-B), pertenece a una familia de neuropéptidos llamados taquicininas, que actúan al mismo tiempo como neurotransmisores y neuromoduladores (Nakanishi, 1991). Estos péptidos ejercen sus efectos biológicos en el sistema nervioso central a través de la unión a sus receptores acoplados a proteínas G, NK-1, NK-2, y NK-3, respectivamente (Quartara y Maggi, 1998).

Fue purificada, por primera vez, en la década de los 30, en el intestino y cerebro de caballo, y se le denominó inicialmente “sustancia depresora” (Euler y Gaddum, 1931) ya que poseía propiedades hipotensoras cuando se administraba por vía intravenosa a conejos y producía contracción cuando se utilizaba *in vitro* en extracto de intestino.

Finalmente, debido a que la sustancia poseía aspecto pulverulento, se le adjudicó el nombre de Sustancia P (del inglés *powder*).

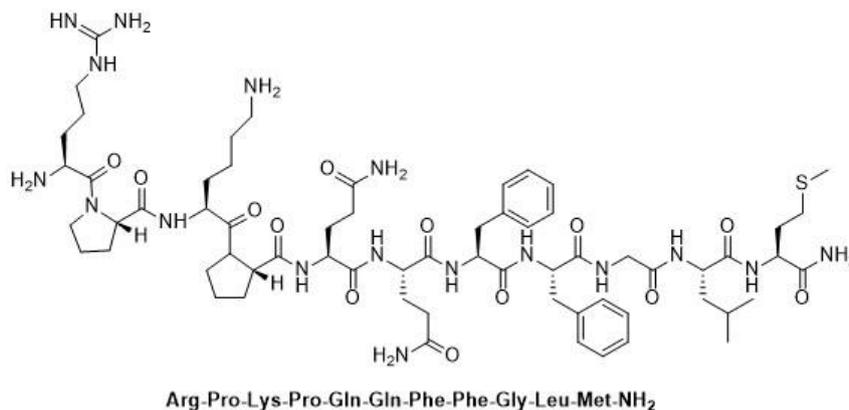


Figura 7 Secuencia peptídica de la SP.

Además de su distribución en el SNC, la SP también está presente en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), donde aparece en los tejidos inervados por neuronas primarias aferentes sensibles a la capsaicina, siendo liberada desde las terminaciones centrales y periféricas de las neuronas aferentes primarias (Harrison y Geppetti, 2001), ejecutando una actividad neurotransmisora excitatoria (Meini y Maggi, 1994) (Patacchini et al., 1999). En el sistema nervioso autónomo (SNA) interviene como un elemento noradrenérgico no-colinérgico (Buck et al., 1986), sin embargo, numerosos estudios muestran que la SP también es producida en células no neuronales (Kurtz et al., 2002)

Para poder tener una visión general de la importancia del receptor NK-1 como diana terapéutica, se expone, a continuación, un breve resumen de las enfermedades en las que se encuentra involucrada la SP, algunas de las cuales están representadas en la figura 8.

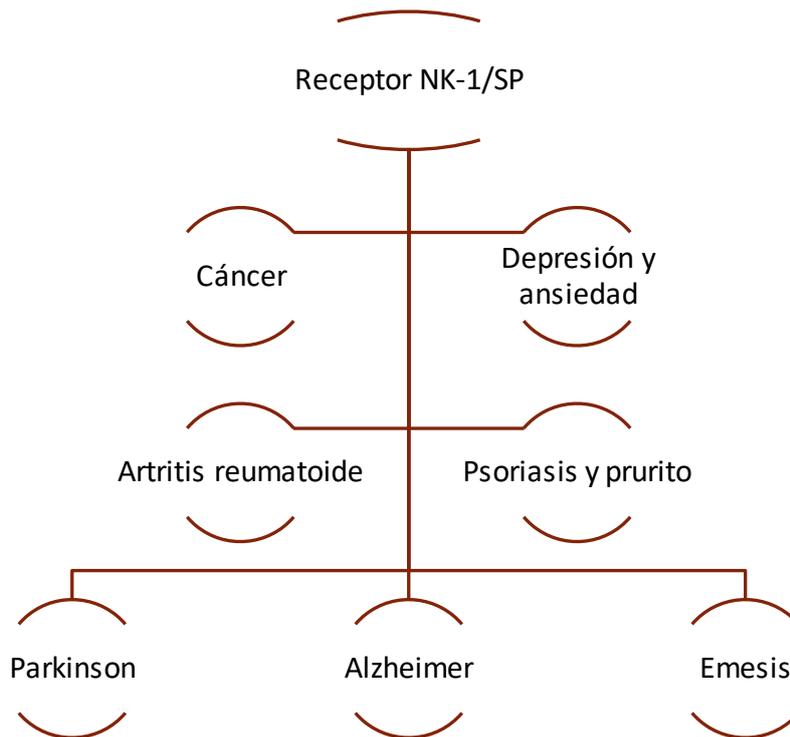


Figura 8. Algunas enfermedades en las que interviene la SP a través de su unión al receptor NK-1.

Depresión y ansiedad: Como se ha mencionado anteriormente, la localización de esta sustancia y su receptor en el cerebro permiten asociarlos con conductas afectivas como la depresión, el estrés y la ansiedad. Además, se ha comprobado que este sistema ligando-receptor y los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos presentan una acción dual en el comportamiento afectivo. Distintos estudios neuroquímicos han evidenciado que la SP está relacionada con la sensación desagradable producida en situaciones de estrés y a su vez, que la inactivación del receptor NK-1 por parte de un antagonista, contribuye a modificar la actividad en la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina, dando lugar así, a un efecto antidepresivo y ansiolítico diferente al de los fármacos convencionales (Herpfer y Lieb, 2005).

Enfermedad de Parkinson (EP): La SP se encuentra expresada en neuronas sensoriales primarias que hacen sinapsis con neuronas dopaminérgicas y se ha comprobado que es capaz de aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) infiltrando moléculas no deseadas. También participa en la angiogénesis, en el proceso inflamatorio y en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. En consecuencia, la SP juega un

papel importante en la progresión de la EP temprana, ya que, al unirse a su receptor desencadena procesos como la disfunción de la BHE y la neuroinflamación que contribuyen a agravarla. Por lo tanto, los antagonistas del receptor NK-1, como coadyuvantes, pueden llegar a ser una buena estrategia para atenuar la neurodegeneración que produce esta enfermedad (Thornton y Vink, 2015)(Thornton y Vink, 2012).

Enfermedad de Alzheimer (EA): Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de péptidos beta amiloides y ovillos neurofibrilares que causan la neurodegeneración cerebral característica de esta patología. La implicación de este péptido en el trastorno neurodegenerativo es que puede llegar a reducir la generación de péptidos beta amiloides mediante la regulación de canales de potasio dependientes de voltaje implicados en la etiología de la apoptosis neuronal y ejercer así un papel neuroprotector en el transcurso de la enfermedad. Además, se ha demostrado que la SP se encuentra en menor proporción en las superficies del cerebro y del líquido cefalorraquídeo de personas con EA en comparación con personas sanas (Cinzia et al., 2016). Por lo tanto, en este caso, el uso de agonistas del receptor NK-1, podría ser útil para ralentizar el avance de la enfermedad.

Psoriasis y prurito: Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas en la piel que normalmente van acompañadas de prurito, la implicación de la sustancia P reside en que está aumentada en estas lesiones y participa en la inflamación de manera que promueve la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1) e IL-6 (Sandoval-Talamantes et al., 2020).

Artritis reumatoide (AR): En esta enfermedad encontramos una inflamación persistente, que causa dolor constante en las articulaciones afectadas. Recientemente, se ha demostrado que el receptor NK-1 se encuentra expresado en los sinoviocitos similares a fibroblastos implicados en la evolución de la enfermedad y que el antagonismo de este receptor, reduce la expresión del factor de necrosis tumoral alfa, el cual induce la expresión de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno en los sinoviocitos similares a fibroblastos de la AR (X. Liu et al., 2019).

Cáncer: Diversos estudios demuestran la gran implicación del sistema SP/NK-1 en el proceso oncológico (Rosso et al., 2012), ya que se sabe que SP actúa como un factor mitogénico en las células, tanto en las tumorales como en las normales. Es por esto, que la SP induce la división celular y, en consecuencia, se estimula el crecimiento descontrolado de células cancerosas (Muñoz y Coveñas, 2013). También es capaz de controlar la quimioquinesis de estas células cancerosas, que supone la migración a otros tejidos provocando así, la invasión de nuevos órganos (Gutierrez y Boada, 2018). Todo ello viene provocado, principalmente, a través de la unión de la SP a la forma truncada del receptor NK-1 (Muñoz et al., 2014) (Muñoz et al., 2015).

Es conocido que el receptor NK-1 se encuentra sobreexpresado en células tumorales humanas de muchos tipos de cáncer, tales como en carcinomas de mama, carcinomas de colon, leucemias linfoblásticas agudas de células B y T, carcinomas gástricos, en gliomas, astrocitomas, en hepatoblastomas, carcinomas de laringe, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, en melanomas, neuroblastomas, carcinoma oral, osteosarcomas, carcinomas de páncreas, retinoblastomas y carcinomas de tiroides (Muñoz et al., 2015)

Así, el empleo de antagonistas de este receptor supone en vistas al futuro en la gestión de esta enfermedad, una terapia esperanzadora, no solo por su empleo como anticancerosos en sí, si no por su capacidad de unirse selectivamente a los receptores NK-1 que son expresados en las células cancerosas y así poder disminuir los efectos secundarios de las terapias convencionales tan agresivas e inespecíficas (Muñoz et al., 2015).

Recientemente, se ha determinado que estos antagonistas pueden resultar útiles en el marcaje de tumores neuroendocrinos mediante fluorescencia. De este modo, el propio antagonista actúa como un revelador del tumor, que en un futuro, si el desarrollo de estos marcadores llega a poder extrapolarse a la clínica, podrían servir para la escisión de tumores de una manera más precisa (Kanduluru et al., 2016).

Dolor: La SP y su receptor están implicados en el proceso de amplificación de señales nociceptivas a través de las vías neuronales de la columna dorsal postsináptica (CDPP) ya que se ha demostrado que su expresión se encuentra aumentada en las neuronas

CDPP (Wang et al., 2008). Un estudio en un modelo de ratón donde se ha suprimido el gen que codifica para la SP, demuestra que la SP regula la sensibilización nociceptiva, induce la elevación de citocinas locales y tiene implicaciones en el dolor crónico y agudo (Sahbaie et al., 2009). Desafortunadamente, los estudios clínicos en los que se ha usado un antagonista del receptor NK-1, demuestran que aún falta información acerca del beneficio que suponen como terapia contra el dolor (Kleczkowska et al., 2019). Por el contrario, cabe destacar que hay una línea de investigación que ha demostrado que, en modelos de ratón, una nueva y mejorada terapia analgésica puede ser la administración de ligandos multifuncionales que actúan tanto a nivel de los receptores opioides como a nivel del receptor NK-1, comportándose como agonistas y como antagonistas, respectivamente (Giri et al., 2015).

Emesis: Se sabe que este sistema se encuentra localizado en zonas del cerebro que controlan el reflejo del vómito como son el área prostrema y el núcleo del tracto solitario (García-Recio y Gascón, 2015). Hace casi dos décadas se determinó el rol que tiene la SP junto a su receptor en la respuesta del vómito, ya que estas áreas cerebrales controlan los nervios motores que están involucrados en la emesis (Saito et al., 2003) (Darmani et al., 2008).

A pesar de que, de acuerdo con lo indicado hasta el momento, resulta indudable que el receptor NK-1 nos ofrece una excelente oportunidad como diana terapéutica para combatir una amplia gama de enfermedades de muy diversa etiología (muchas de ellas que no cuentan aún con un tratamiento efectivo), es precisamente la emesis la única indicación terapéutica para la que han sido comercializados los antagonistas del receptor NK-1.

En concreto en el mercado podemos encontrar un total de 5 antagonistas (figura 9):

Aprepitant (Emend[®], Merck) y su profármaco Fosaprepitant dimeglumina (Ivemend[®], Merck), ambos, indicados exclusivamente como antieméticos en terapias anticancerosas moderada y altamente emetógenas y que se utilizan en combinación con antagonistas de los receptores 5-HT₃ y/o dexametasona (AEMPS, 2003) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)), 2003) (AEMPS,2010).

Con la misma indicación encontramos el Netupitant o su profármaco Fosnetupitant (Akynceo®, Helsinn Birex), que se administra en asociación con Palonosetrón (AEMPS,2015).

Y, por último, Maropitant (Prevomax®, Cerenia®, Zoetis) de uso veterinario en prevención de vómitos de perros y gatos (AEMPS, 2006).

Además de éstos, existen otros dos fármacos que fueron comercializados pero que por motivos de seguridad tuvieron que ser retirados del mercado (figura X), Casopitant (Rezonc® o Zunrisa®, GlaxoSmithKline) y Rolapitant (Varubi®, Tesaro) (*European Medicines Agency*, 2020) (Graefe y Mohiuddin, 2020).

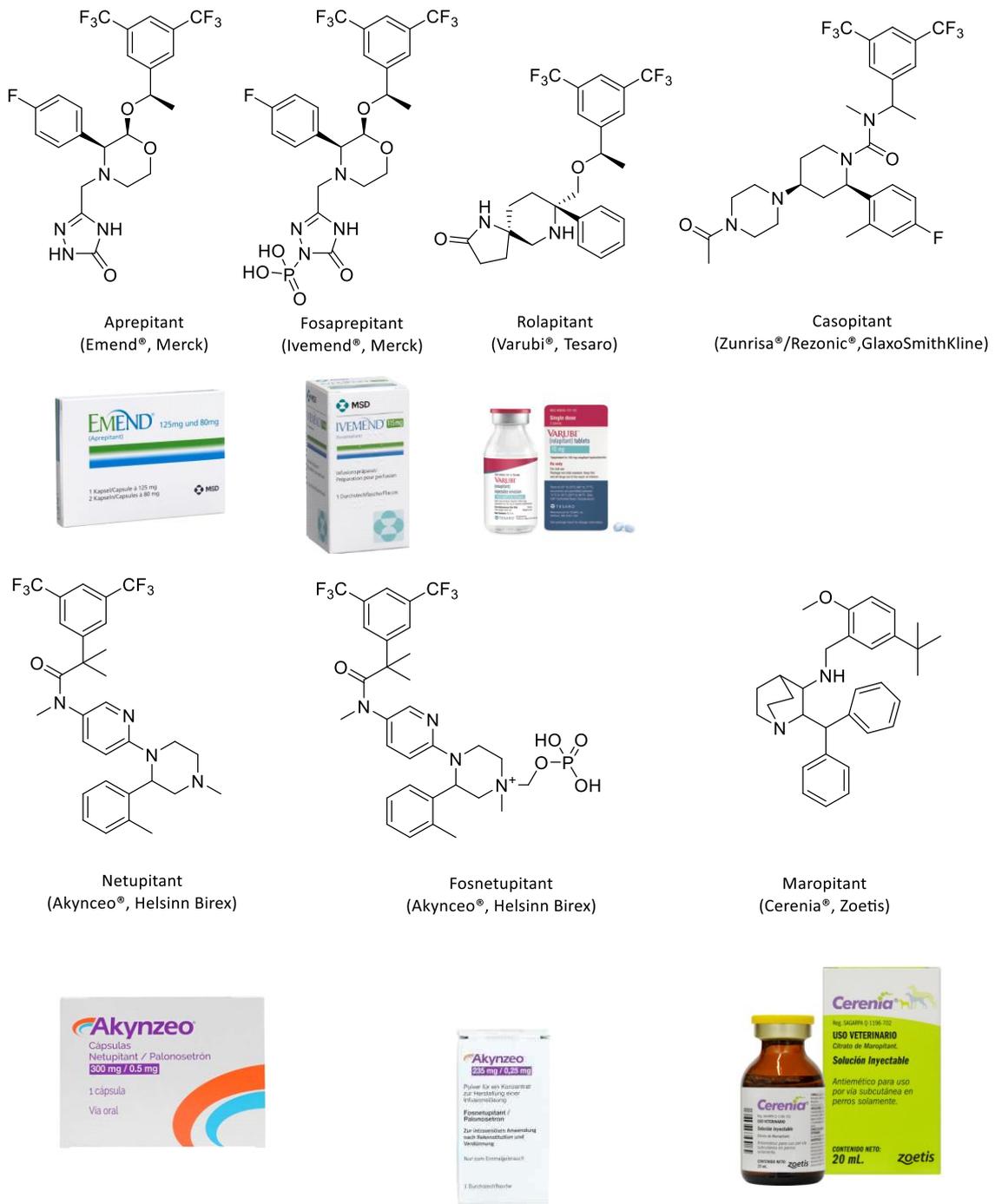


Figura 9. Antagonistas del receptor NK-1 comercializados.

Por lo tanto, podemos considerar que aún queda camino por andar en lo que se refiere al uso del receptor NK-1 como diana terapéutica, algo que cobra una mayor relevancia si consideramos que está descrito que algunos de los efectos colaterales de la inhibición

de este receptor podría ser precisamente tratar algunos de los factores que más influyen a un enfermo de cáncer o Parkinson, por ejemplo, como son el dolor, la ansiedad y la depresión, por lo que no sólo no hablaríamos de efectos perjudiciales en el tratamiento de estas enfermedades, sino beneficiosos, lo que supondría una terapia totalmente revolucionaria e innovadora.

4.3.1 Antagonistas del receptor NK-1: perspectiva de futuro

Considerando que el receptor NK-1 es una NDT emergente, actualmente la industria farmacéutica sigue invirtiendo en el desarrollo de los antagonistas NK-1 y en la ampliación de sus indicaciones terapéuticas. Tal es así, que existen hoy en día multitud de estudios sobre el Aprepitant.

Por ejemplo, en lo referente al prurito y la psoriasis, se ha comprobado que el Aprepitant en monoterapia en pacientes con prurito persistente y resistente al tratamiento impuesto, mejoraron su calidad de vida significativamente en una semana con respecto a las terapias convencionales (Duval y Dubertret, 2009). Si hablamos de ansiedad y depresión, cabe comentar que el Aprepitant fue probado tanto en ensayos preclínicos con animales como en estudios con voluntarios para determinar su uso como medicamento antidepresivo.

En modelos animales, ha resultado ser eficaz como antidepresivo y ansiolítico en ratones modificados genéticamente a los que se le ha suprimido el gen *tac-1* y que, por tanto, no sintetizan SP (Bilkei-Gorzo et al., 2002).

En cuanto al ensayo sobre humanos, se ha realizado un estudio doble ciego en pacientes ambulatorios con un trastorno depresivo mayor, a los que se les ha administrado Aprepitant, Paroxetina o placebo. Los resultados obtenidos en este ensayo indicaron que el efecto antidepresivo del Aprepitant fue superior al placebo y similar al de la Paroxetina. Además, se puso de manifiesto que el Aprepitant es, además, capaz de ejercer una acción ansiolítica en pacientes deprimidos. Una ventaja muy destacable del Aprepitant frente al uso de fármacos antidepresivos tradicionales es que, la aparición de efectos secundarios, tales como la disfunción sexual, fue menor en el caso del Aprepitant (Kramer et al., 1998).

Los estudios en fase II realizados, avalan el potencial del Aprepitant como antidepresivo, ya que mejora los síntomas de la enfermedad, aunque, por el contrario, posee una serie de limitaciones, ya que no está establecida una correlación entre la dosificación y la respuesta fisiológica, por lo que resulta complicado establecer la dosis necesaria para atribuirle un efecto clínico demostrable (Ranga y Krishnan, 2002).

En lo relacionado con el cáncer, se han llevado a cabo ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* con el Aprepitant, en multitud de líneas cancerosas. De manera destacada, cabe comentar que, en el caso de la leucemia mieloide aguda (LMA), el tratamiento concomitante con la terapia estándar de arabinósido de citosina (Ara-C) en las fases iniciales del proceso, muestra una mejora significativa en la reducción del tamaño del tumor, así como la susceptibilidad de las células malignas a ser eliminadas mediante apoptosis inducida por el estrés oxidativo producido por la sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial. Además, la terapia con el Aprepitant presenta como ventaja la disminución de los efectos tóxicos provocados por Ara-C debido a que la dosis de este fármaco se reduce en la terapia combinada con respecto a la convencional (Wu et al., 2020) (Muñoz y Coveñas, 2020).

5. Conclusiones

- El presente trabajo de revisión bibliográfica pone de manifiesto el potencial del receptor NK-1 como diana terapéutica, dada la implicación de la SP, su ligando endógeno, en multitud de procesos fisiopatológicos.
- Las enfermedades en las que el sistema receptor NK-1/SP está implicado, son de muy diferente etiología, como son el cáncer, la ansiedad y depresión, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, por lo que los efectos beneficiosos de los fármacos dirigidos al receptor NK-1 incluyen el tratamiento de todas estas patologías.
- En todas las enfermedades descritas en este TFG, la acumulación de SP está directamente relacionada con el inicio o la progresión de la enfermedad, excepto en el caso de la enfermedad de Alzheimer, donde ejerce un papel neuroprotector. Por lo tanto, sería en este único caso en el que cabría plantear el uso de agonistas del receptor NK-1 como farmacoterapia.
- Hasta el momento, el número de antagonistas del receptor NK-1 comercializados es muy limitado, y todos ellos están indicados en la prevención de la emesis en pacientes con quimioterapia.
- Actualmente, diversos estudios tratan de ampliar el uso del receptor NK-1 como diana terapéutica, quedando demostrado hasta el momento, el potencial del antagonista Aprepitant en el tratamiento del prurito y psoriasis, ansiedad, depresión y cáncer.

6. Bibliografía

- AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMAVet (Centro de Información Online de Medicamentos de Uso Veterinario de la AEMPS). 2006. [En línea] [Consultado en noviembre de 2021]. Ficha técnica de Cerenia®. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/EU%402%4006%40062%40001/FT_EU-2-06-062-001.pdf
- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS). 2010. [En línea] [Consultado en junio de 2021]. Ficha técnica IVEMEND®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07437003/FT_07437003.pdf
- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS). 2003. [En línea] [Consultado en junio de 2021]. Ficha técnica EMEND®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/03262006/FT_03262006.pdf
- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS). 2015. [En línea] [Consultado en junio de 2021]. Ficha técnica AKYNZEO®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151001001/FT_1151001001.pdf
- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS). 2017. [En línea] [Consultado en junio de 2021]. Ficha técnica VARUBY®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151001001/FT_1151001001.pdf
- Bailey-kellog, C., Ramakrishnan, N., Thomas, J. Graphical models of residue coupling in protein families. TCBB. 2008; 5 (2): 183-197.
- Ball, W. A., Snively, D. B., Hargreaves, R. J., Szegedi, A., Lines, C., Reines, S. A. (2014). Addition of an NK1 receptor antagonist to an SSRI did not enhance the antidepressant effects of SSRI monotherapy: Results from a randomized clinical trial in patients with major depressive disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(6), 568-577.

- Beinborn, M., Blum, A., Hang, L., Setiawan, T., Schroeder, J. C., Stoyanoff, K., Leung, J., Weinstock, J. V. (2010). TGF- β regulates T-cell neurokinin-1 receptor internalization and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(9), 4293-4298.
- Bilkei-Gorzo, A., Racz, I., Michel, K., Zimmer, A. (2002). Diminished anxiety- and depression-related behaviors in mice with selective deletion of the Tac1 gene. *Journal of Neuroscience*, 22(22), 10046-10052. Scopus.
- Bockaert, J., Pin, J.P. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J.* 1999; 18 (7): 1723-1729.
- Bockaert, J.G Protein-coupled Receptors. En: Wiley-Blackwell. Encyclopedia of Life Sciences. London: Nature Publishing Group; 1999.
- Brown, A., Elmhirst, Edward. (2021). *Roche remains big pharma's biggest R&D spender*. 3. Evaluate Vantage. Disponible en: <https://www.evaluate.com/vantage/articles/data-insights/other-data/roche-remains-big-pharmas-biggest-rd-spender>.
- Buck, S.H., Helke C.J., Burcher, E., Shults, C.W., O'Donohue, T.L. Pharmacologic characterization and autoradiographic distribution of binding sites for iodinated tachykinins in the rat central nervous system. *Peptides*. 1986; 7: 1109-1120.
- Caberlotto, L., Hurd, Y. L., Murdock, P., Wahlin, J. P., Melotto, S., Corsi, M., Carletti, R. (2003). Neurokinin 1 receptor and relative abundance of the short and long isoforms in the human brain. *The European Journal of Neuroscience*, 17(9), 1736-1746.
- Chen, S., Lu, M., Liu, D., Yang, L., Yi, C., Ma, L., Zhang, H., Liu, Q., Frimurer, T. M., Wang, M.-W., Schwartz, T. W., Stevens, R. C., Wu, B., Wüthrich, K., Zhao, Q. (2019). Human substance P receptor binding mode of the antagonist drug aprepitant by NMR and crystallography. *Nature Communications*, 10, 638.
- Cinzia, S., Carla, P., Pietro, C. (2016). Substance P and Alzheimer's Disease: Emerging Novel Roles. *Current Alzheimer Research*, 13(9), 964-972.
- Darmani, N. A., Wang, Y., Abad, J., Ray, A. P., Thrush, G. R., Ramirez, J. (2008). Utilization of the least shrew as a rapid and selective screening model for the antiemetic potential

and brain penetration of substance P and NK1 receptor antagonists. *Brain Research*, 1214, 58-72.

-DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20-33.

-Duval, A., Dubertret, L. (2009). Aprepitant as an Antipruritic Agent? *New England Journal of Medicine*, 361(14), 1415-1416.

-EMA (European Medicines Agency). EPAR (European public assessment reports). (2020). [En línea][Consultado en septiembre de 2021]. Varuby (rolapitant) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/public-statement-varuby-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

-Farid, S. S., Baron, M., Stamatis, C., Nie, W., Coffman, J. (s. f.). Benchmarking biopharmaceutical process development and manufacturing cost contributions to R&D. *mAbs*, 12(1).

-Garcia-Recio, S., Gascón, P. (2015). Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. *BioMed Research International*, 2015.

-George, S.R., O'Dowd, B.F., Lee, S.R. G-protein-coupled receptor oligomerization and its potential for drug discovery. *Nature Rev Drug Discov*. 2002; 1 (10): 808-820

-Giraldo, J. Los receptores acoplados a proteínas G: de la función a la estructura. El Premio Nobel de Química 2012. SEBBM Divulgación, 2013 [en línea]. [Consultado en Noviembre de 2021]. Disponible en: http://www.sebbm.es/archivos_tinymce/marzo2013_jesusgiraldo_mapt.pdf

-Giri, A. K., Apostol, C. R., Wang, Y., Forte, B. L., Largent-Milnes, T. M., Davis, P., Rankin, D., Molnar, G., Olson, K. M., Porreca, F., Vanderah, T. W., Hruby, V. J. (2015). Discovery of Novel Multifunctional Ligands with μ/δ Opioid Agonist/Neurokinin-1 (NK1) Antagonist Activities for the Treatment of Pain. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(21), 8573-8583.

-Graefe S, Mohiuddin SS. Biochemistry, substance P. StatPearls. 2020.

- Guard, S., Watson, S. P. (1991). Tachykinin receptor types: Classification and membrane signalling mechanisms. *Neurochemistry International*, 18(2), 149-165.
- Gutierrez, S., Boada, M. D. (2018). Neuropeptide-induced modulation of carcinogenesis in a metastatic breast cancer cell line (MDA-MB-231LUC+). *Cancer Cell International*, 18.
- Harrison, S., Geppetti, P. (2001). Substance P. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33(6), 555-576.
- Herpfer, I., Lieb, K. (2005). Substance P Receptor Antagonists in Psychiatry. *CNS Drugs*, 19(4), 275-293.
- Kanduluru, A. K., Srinivasarao, M., Low, P. S. (2016). Design, Synthesis, and Evaluation of a Neurokinin-1 Receptor-Targeted Near-IR Dye for Fluorescence-Guided Surgery of Neuroendocrine Cancers. *Bioconjugate Chemistry*, 27(9), 2157-2165.
- Keller, M., Montgomery, S., Ball, W., Morrison, M., Snively, D., Liu, G., Hargreaves, R., Hietala, J., Lines, C., Beebe, K., Reines, S. (2006). Lack of Efficacy of the Substance P (Neurokinin1 Receptor) Antagonist Aprepitant in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 59(3), 216-223.
- Kleczkowska, P., Nowicka, K., Bujalska-Zadrozny, M., Hermans, E. (2019). Neurokinin-1 receptor-based bivalent drugs in pain management: The journey to nowhere? *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 44-58.
- Kobilka, B. K. (2007). G protein coupled receptor structure and activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1768(4), 794-807.
- Kramer, M.S., Cutler N., Feighner, J., Shrivastava, R., Carman, J., Sramek, J.J., Reines, S.A., Liu, G., Snively, D., Wyatt-Knowles, E., Hale, J.J., Mills, S.G., MacCoss, M., Swain, C.J., Harrison, T., Hill, R.G., Hefti, F., Scolnick, E.M., Cascieri, M.A., Chicchi, G.G., Sadowski, S., Williams, A.R., Hewson, L., Smith, D., Carlson, E.J., Hargreaves, R.J., Rupniak, N.M. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998; 281: 1640–1645.
- Kurtz, M.M., Wang, R., Clements, M.K, Cascieri, M.A, Austin, C., Cunningham, B.R., Chicchi, G.G., Qingyun, L. Identification, localization and receptor characterization of novel mammalian substance P-like peptides. *Gene*. 2002; 296: 205-212.

- Lappano, R., Maggiolini, M. (2011). G protein-coupled receptors: Novel targets for drug discovery in cancer. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 10(1), 47-60.
- Lefkowitz, R. J. (2000). The superfamily of heptahelical receptors. *Nature Cell Biology*, 2(7), E133-E136.
- Liu, X., Zhu, Y., Zheng, W., Qian, T., Wang, H., Hou, X. (2019). Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 1628-1634.
- Machado-Vieira, R., Salvadore, G., DiazGranados, N., Ibrahim, L., Latov, D., Wheeler-Castillo, C., Baumann, J., Henter, I., Zarate, C. (2010). New Therapeutic Targets for Mood Disorders. *TheScientificWorldJournal*, 10, 713-726.
- Meini, S., Maggi, CA. Evidence for a capsaicin-sensitive, tachykinin-mediated, component in the NANC contraction of the rat urinary bladder to nerve stimulation. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 112: 1123-1131.
- Muñoz, M., Coveñas, R. (2013). Involvement of substance P and the NK-1 receptor in cancer progression. *Peptides*, 48, 1-9.
- Muñoz, M., Coveñas, R. (2014). Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino Acids*, 46(7), 1727-1750.
- Muñoz, M., Coveñas, R. (2020). The Neurokinin-1 Receptor Antagonist Aprepitant, a New Drug for the Treatment of Hematological Malignancies: Focus on Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6).
- Muñoz, M., Coveñas, R., Esteban, F., Redondo, M. (2015). The substance P/NK-1 receptor system: NK-1 receptor antagonists as anti-cancer drugs. *Journal of Biosciences*, 40(2), 441-463.
- Nakanishi, S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1991; 14 (1): 123-136.
- Nelson, D. L. (2019). *Lehninger. Principios de Bioquímica. 7ª Edición.* Omega. <https://www.soymedicina.com/libros-de-medicina/lehninger-principios-de-bioquimica-7-edicion/>

- Ortega-Gutiérrez, S. (2013). Avances en el estudio de receptores acoplados a proteínas G. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 4, 276-284.
- Patacchini, R., Barthó, L., De Giorgio, R., Lénárd, L.Jr., Stanghellini, V., Barbara, G., Lecci, A., Maggi C.A. Involvement of endogenous tachykinins and CGRP in the motor responses produced by capsaicin in the guinea-pig common bile duct. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1999; 360: 344-353.
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(3), 203-214.
- Peyman, S., Shi, X., Guo, T.Z., Qiao, Y., Yeomas, D.C, Wade S. Kingery, J. (2009). Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *PAIN*, 145(3), 341-349.
- Prasanna, D., Sudha, S., Evans, C., Girjesh, G. (2003). Substance P: Structure, Function, and Therapeutics. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 4(1), 75-103.
- Quartara, L., Maggi, C. A. (1997). The tachykinin NK1 receptor. Part I: Ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides*, 31(6), 537-563.
- Quartara, L., Maggi, C. A. (1998). The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides*, 32(1), 1-49.
- Ranga, K., Krishnan, R. (2002). Clinical experience with substance P receptor (NK1) antagonists in depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63 Suppl 11, 25-29.
- Rosso, M., Muñoz, M., Berger, M. (2012). The Role of Neurokinin-1 Receptor in the Microenvironment of Inflammation and Cancer. *The Scientific World Journal*, 2012.
- Saito, R., Takano, Y., Kamiya, H. (2003). Roles of Substance P and NK1 Receptor in the Brainstem in the Development of Emesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 91(2), 87-94.
- Sandoval-Talamantes, A. K., Gómez-González, B. A., Uriarte-Mayorga, D. F., Martínez-Guzman, M. A., Wheber-Hidalgo, K. A., Alvarado-Navarro, A. (2020). Neurotransmitters,

neuropeptides and their receptors interact with immune response in healthy and psoriatic skin. *Neuropeptides*, 79, 102004.

-Schöppe, J., Ehrenmann, J., Klenk, C., Rucktooa, P., Schütz, M., Doré, A. S., Plückthun, A. (2019). Crystal structures of the human neurokinin 1 receptor in complex with clinically used antagonists. *Nature Communications*, 10, 17.

-Seruga, B., Ocana, A., Amir, E., Tannock, I. F. (2015). Failures in Phase III: Causes and Consequences. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 21(20), 4552-4560.

-Steinhoff, M. S., von Mentzer, B., Geppetti, P., Pothoulakis, C., Bunnett, N. W. (2014). Tachykinins and Their Receptors: Contributions to Physiological Control and the Mechanisms of Disease. *Physiological Reviews*, 94(1), 265-301.

-Thornton, E., Vink, R. (2012). Treatment with a Substance P Receptor Antagonist Is Neuroprotective in the Intrastriatal 6-Hydroxydopamine Model of Early Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 7(4).

-Thornton, E., Vink, R. (2015). Substance P and its tachykinin NK1 receptor: A novel neuroprotective target for Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 10(9), 1403-1405.

-Venkatakrisnan, A. J., Deupi, X., Lebon, G., Tate, C. G., Schertler, G. F., Babu, M. M. (2013). Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. *Nature*, 494(7436), 185-194.

-Wang, Y., Wu, J., Lin, Q., Nauta, H., Yue, Y., Fang, L. (2008). Effects of general anesthetics on visceral pain transmission in the spinal cord. *Molecular Pain*, 4, 50.

-Wouters, O. J., McKee, M., Luyten, J. (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9), 844-853.

-Wu, H., Cheng, X., Huang, F., Shao, G., Meng, Y., Wang, L., Wang, T., Jia, X., Yang, T., Wang, X., Fu, C. (2020). Aprepitant Sensitizes Acute Myeloid Leukemia Cells to the

Cytotoxic Effects of Cytosine Arabinoside in vitro and in vivo. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2413-2422.

-Yin, J., Chapman, K., Clark, L. D., Shao, Z., Borek, D., Xu, Q., Wang, J., Rosenbaum, D. M. (2018). Crystal structure of the human NK1 tachykinin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(52), 13264-13269.