

Rola substancji P w reumatoidalnym zapaleniu stawów

The role of substance P in rheumatoid arthritis

Barbara Lisowska

Oddział Intensywnej Opieki Medycznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie,
kierownik Oddziału lek. Renata Ćwiek, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: substancja P, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: substance P, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

W ostatnich latach wiedza o udziale neuropeptydów w patogenezie chorób reumatycznych uległa poszerzeniu. Reumatoidalne zapalenie stawów należy do przewlekłych, zapalnych, układowych chorób tkanki łącznej, w patogenezie których duże znaczenie ma czynnik neurogeny.

W artykule omówiono informacje dotyczące metabolizmu i farmakokinetyki substancji P. Neuropeptyd – substancja P – jest uwalniana z zakończeń nerwów czuciowych i stanowi jeden z mediatorów ostrego i przewlekłego stanu zapalnego.

Summary

In recent years our knowledge of the role of neuropeptides in the pathogenesis of rheumatic diseases has expanded. Rheumatoid arthritis is a serious inflammatory disease of the distal joints that has a possible neurogenic component underlying its pathology.

The author presents an overview of the metabolism and pharmacokinetics of substance P. The neuropeptide substance P is one possible mediator of this interaction, since it can be released into joint tissues from primary sensory nerve fibres.

The peptide neurotransmitter substance P is released from the peripheral terminals of nociceptive afferent neurons and can produce physiological changes associated with acute and chronic inflammation.

Wstęp

Neuropeptydy są związkami bardzo rozpowszechnionymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym.

Wyniki badań z ostatniej dekady potwierdzają ich znaczącą rolę w patogenezie i przebiegu chorób reumatycznych.

Substancja P (SP) należy do prozapalnych neuropeptydów, biorących udział w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, którego obecność jest charakterystyczna dla wielu chorób układu mięśniowo-kostnego, oddechowego i pokarmowego. Substancja P, zidentyfikowana i opisana przez von Euler i Gaddum w 1931 r., została wyizolowana z bydłęcego podwzgórza przez Leemana i wsp. w latach 1970–1971 [1].

Budowa i działanie substancji P

Substancja P jest białkiem składającym się z 10 aminokwasów. Wspólnie z neurokininą A i neurokininą B jest zaliczana do rodziny tachykinin neuropeptydowych, których szeroki zakres działania jest możliwy dzięki ich rozprzestrzenieniu w obu częściach układu nerwowego. Tachykininy należą do rodziny krótkich peptydów o końcowej sekwencji Phe-X-Gly-Leu-Met-NH [2] i są neurotransmiterami i neuromodulatorami w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Do 5 tachykinin peptydowych zlokalizowanych u ssaków zalicza się SP, neukinina A, neurokinina B, neuropeptyd γ oraz ostatnio opisane 4 endokininy (EKA, EKB, EKC, EKD). Działanie tachykinin zachodzi przez połączenia z recep-

Adres do korespondencji:

dr med. Barbara Lisowska, Oddział Intensywnej Opieki Medycznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher,
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: aleksander_lisowski@sggw.pl

Praca wpłynęła: 6.08.2007 r.

torami NK1, NK2, NK3 należącymi do grupy związanej z białkiem G. Biologiczne rezultaty działania tachykinin, mających większe lub mniejsze powinowactwo do wymienionych receptorów, odnoszą się przede wszystkim do układu nerwowego i mięśni gładkich, ale dotyczą również odpowiedzi zapalnej i immunologicznej [3].

W ośrodkowym układzie nerwowym SP reguluje procesy degeneracyjne nerwów i reakcje behawioralne. Bierze udział także w regulacji układu krążenia i oddychania, w procesach związanych ze zmysłami wzroku, słuchu i powonienia oraz w pobudzaniu odruchów wymiotnych [4].

Na poziomie rdzenia kręgowego SP odgrywa rolę w neurotransmisji bólu i modulacji przepływu bodźców autonomicznych. W obwodowym układzie nerwowym wykazano obecność receptorów dla SP na początkowych neuronach czuciowych i neuronach dochodzących do układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego.

Na poziomie komórki SP jest syntetyzowana w rybosomach i tam enzymatycznie przekształcana w aktywną cząsteczkę.

Substancja P w chorobach reumatycznych

Etiopatogeneza większości chorób reumatycznych nie jest do końca poznana, niemniej jednak za jej stały element jest uznawany komponent neurogenny [5, 6], czego przykładem może być symetryczne występowanie zmian stawowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz zmniejszenie lub brak zmian zapalnych w stawach po stronie porażonej [7–9].

Zapalenie może być definiowane jako odpowiedź komórek na uraz. Do mediatorów komórkowych należą cytokiny, immunoglobuliny, czynnik aktywacji płytek i produkty metabolizmu kwasu arachidonowego.

Cechami procesu zapalnego o podłożu neurogennym są przekrwienie i zwiększona przepuszczalność naczyń, prowadzące w konsekwencji do gromadzenia się komórek zapalnych i obrzęku powstającego w wyniku stymulacji włókien czuciowych C i A δ oraz uwalniania takich neuropeptydów, jak SP, peptyd zbliżony do kalcytoniny (CGRP), neuropeptyd γ [10].

Wydaje się, że w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów stan zapalny w poszczególnych stawach może być wyzwalany przez różne aktualnie dominujące czynniki odpowiedzi zapalnej [11].

Błona maziowa jest unerwiona przez pozazwojowe włókna nerwów adrenergicznych i przez włókna C, w większości zawierające neuropeptydy uwalnianie w wyniku ich pobudzenia [12–14]. Stymulacja włókien C w błonie maziowej powoduje ból i zwiększa przemieszczanie się płynu poza naczynia, co się objawia obrzękiem.

Obecność receptorów adrenergicznych w komórkach immunologicznych oraz immunosupresyjne działanie współczulnego układu nerwowego na układ immunologiczny [15, 16], a także stwierdzone zwiększenie stężenia amin katecholowych w płynie stawowym u pacjentów z RZS [9] potwierdzają występowanie powiązań między obydwoma układami.

Wokół zmienionych zapalnie stawów występuje większe nagromadzenie zakończeń nerwowych, a uwolnione z nich neuropeptydy SP i CGRP wykazują głównie oddziaływanie miejscowe – SP powoduje rozszerzenie kapilarnych naczyń żylnych i przemieszczenie z nich płynu na zewnątrz do otaczających tkanek, natomiast CGRP ma wpływ na rozszerzenie kapilarnych naczyń tętniczych, chociaż między wymienionymi neuropeptydami są obserwowane również reakcje synergistyczne [17]. W stawach objętych procesem zapalnym wykazano pozytywną korelację pomiędzy wielkością zmian destrukcyjnych i nasileniem bólu a gęstością receptorów NK1 [18, 19].

Powiązania między neuropeptydami a komórkami immunologicznymi odgrywają ważną rolę w modulacji procesu zapalnego w stawach [20, 21]. Wykazano korelację między stężeniem cytokin prozapalnych – interleukiny 6, transformującego czynnika wzrostu, białka chemotaktycznego dla monocytów 1 (IL-6, TGF- α , MCP-1) i dwóch neuropeptydów – substancji P, białka uwalniającego bombesynę i gastrynę (SP, BN/GRP) w płynie stawowym w połączeniu z czasem trwania RZS [22]. W synowocytach wyizolowanych od pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów CRGP stymulowało uwalnianie IL-6 i IL-8, natomiast substancja P dodana do tej hodowli pobudzała uwalnianie wyłącznie IL-8 i tylko u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów [23].

Uzyskane wyniki są kolejnym dowodem prozapalnego działania SP, która oprócz wymienionych cytokin stymuluje również produkcję interleukiny 1 (IL-1) [24].

Substancja P, wpływając na degranulację mastocytów, zwiększa uwalnianie histaminy, a także stymuluje uwalnianie PGE2 i kolagenazy z komórek błony maziowej oraz ich proliferację [25]. W stosunku do innych komórek immunologicznych, takich jak monocyty, limfocyty T i neutrofile, substancja P ma działanie chemotaktyczne [26, 27], ponadto zwiększa uwalnianie cytokin z makrofagów [28].

Implikacje kliniczne

Przedstawione powyżej przykłady opisujące wpływ SP na przebieg procesu zapalnego nie wyczerpują omawianego tematu, ale mogą stanowić dowód na jej powiązanie z wielkością zmian destrukcyjnych w zajętych procesem chorobowym stawach, co zresztą potwierdziły badania pacjentów z RZS, u których wykazano wyższe

wartości stężenia SP w płynie stawowym niż u pacjentów z osteoartrozą [21].

Wykazano również, że substancja P dodana do hodowli komórek maziowych stymulowała uwolnienie z nich prostaglandyny E i kolagenaz – czynników zwiększających uszkodzenie stawu [25, 29]. Podanie dostawowe SP znacznie zaostrzało istniejący u badanych zwierząt proces zapalny, przez co nasilało również natężenie odczuwalnego bólu [30, 31], natomiast śródskórne podanie SP stymulowało wytworzenie obrzęku, w przypadku stanu zapalnego występowało nagromadzenie neutrofilów zależne od pobudzenia receptora NK1. Przemieszczenie do miejsca podania SP leukocytów i neutrofilów oraz obrzęk mogą być zahamowane przez podanie inhibitora 5-lipooksygenazy (5-LO) o nazwie ZM-230, 487 [32, 33].

Wydaje się więc całkiem realną i logiczną konsekwencją, że tak jak w przypadku cytokin, kiedy w leczeniu zastosowano ich antagonistów TNF- α (etanercept, adalimumab, infliksymab), IL-6 (MRA) i IL-1 (anakinra) [34–36], uzyskując zmniejszenie nasilenia objawów zapalnych, zastosowanie antagonisty SP (receptora NK1) może mieć wpływ na spowolnienie postępujących zmian degeneracyjnych stawów, czego wymierną korzyścią będzie zmniejszenie odczuwanego bólu.

Przykładem takiego środka jest podwójnie działający peptyd, obecnie w kolejnej fazie badań, będący zarówno agonistą receptorów opioidowych δ i μ , jak i antagonistą dla receptora NK1. Ze względu na powinowactwa do wymienionych receptorów opisany środek może mieć w przyszłości zastosowanie jako lek przeciwbólowy, zwłaszcza w terapii bólu przewlekłego [37].

Trwają również badania innego antagonisty receptora NK1 – środka o nazwie CP-122,721. Wyniki doświadczeń oceniających jego metabolizm były prowadzone z udziałem zwierząt i zdrowych ochotników (6 osób) – wykazano, że po podaniu doustnym środek jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym, w ok. 80% metabolizowany w wątrobie i wydalany przez nerki. W badaniu z udziałem ochotników nie wykazano obecności jego aktywnych metabolitów w krążeniu [38–40].

Należy jednak podkreślić, że tak jak w przypadku antagonistów cytokin zastosowane leczenie odnosiło się tylko do pojedynczych elementów wpływających na rozwój choroby, tak i po zastosowaniu terapeutycznym antagonisty SP należy oczekiwać efektów wynikających z zahamowania pojedynczego neuropeptydu. Niemniej jednak będzie to kolejny krok w kierunku doskonalenia terapii chorób reumatycznych.

Piśmiennictwo

- O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DJ, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201: 167-180.
- Graham GJ, Stevens JM, Page NM, et al. Tachykinins regulate the function of platelets. *Blood* 2004; 104: 1058-1065.
- Brain SD. Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology* 1997; 37: 133-152.
- Mantyh PW. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 11): 6-10.
- Miller LE, Jüsten HP, Schölmerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J* 2001; 15: 2554.
- Kane D, Lockhart JC, Balint PV, et al. Protective effect of sensory denervation in inflammatory arthritis (evidence of regulatory neuroimmune pathways in the arthritic joint). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 325-327.
- Levine JD, Goetzl EJ, Basbaum AI. Contribution of the nervous system to the pathophysiology of rheumatoid arthritis and other polyarthritides. *Rheum Dis Clin North Am* 1987; 13: 369-383.
- Kidd BL, Mapp PI, Gibson SJ, et al. A neurogenic mechanism for symmetrical arthritis. *Lancet* 1989; 2: 1128-1130.
- Baerwald C, Burmester G, Krause A. Interactions of autonomic nervous, neuroendocrine, and immune systems in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 841-857.
- Keelke J, Blades M, Pitzalis C, et al. The role of substance P in microvascular responses in murine joint inflammation. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 1059-1066.
- Bhoola KD, Elson CJ, Dieppe PA. Kinins-key mediators in inflammatory arthritis? *Br J Rheumatol* 1992; 31: 509-518.
- Konttinen YT, Rees R, Hukkanen M, et al. Nerves in inflammatory synovium: immunohistochemical observations on the adjuvant arthritis rat model. *J Rheumatol* 1990; 17: 1586-1591.
- Imai S, Tokunaga Y, Konttinen YT, et al. Ultrastructure of the synovial sensory peptidergic fibers is distinctively altered in different phases of adjuvant induced arthritis in rats: ultra-morphological characterization combined with morphometric and immunohistochemical study for substance P, calcitonin gene related peptide, and protein gene product 9.5. *J Rheumatol* 1997; 24: 2177-2187.
- Mapp PI, Walsh DA, Garrett NE, et al. Effect of three animal models of inflammation on nerve fibres in the synovium. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 240-246.
- Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun* 2007; 21: 736-745.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595-638.
- Brain SD, Williams TJ. Substance P regulates the vasodilator activity of CGRP. *Nature* 1988; 335: 73-75.
- Saxler G, Löer F, von Knoch M, et al. Localization of the neurokinin 1 receptor in hip joints of patients with painful osteoarthritis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005; 143: 424-430.
- Saxler G, Löer F, Skumavc M, et al. Localization of SP- and CGRP-immunopositive nerve fibers in the hip joint of patients with painful osteoarthritis and of patients with painless failed total hip arthroplasties. *Eur J Pain* 2007; 11: 67-74.
- Konttinen YT, Hukkanen M, Segerberg M, et al. Relationship between neuropeptide immunoreactive nerves and inflamma-

- tory cells in adjuvant arthritic rats. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 55-59.
21. Hernanz A, Medina S, de Miguel E, Martín-Mola E. Effect of calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production by peripheral whole blood cells from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Regul Pept* 2003; 115: 19-24.
 22. 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.
 23. Raap T, Jüsten HP, Miller LE, et al. Neurotransmitter modulation of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 secretion of synovial fibroblasts in patients with rheumatoid arthritis compared to osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2558-2565.
 24. Cuesta MC, Quintero L, Pons H, Suarez-Roca H. Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from human peripheral blood mononuclear cells. *Neurochem Int* 2002; 40: 301-306.
 25. Lotz M, Carson DA, Vaughan JH. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science* 1987; 235: 893-895.
 26. Hood VC, Cruwys SC, Urban L, Kidd BL. Differential role of neurokinin receptors in human lymphocyte and monocyte chemotaxis. *Regul Pept* 2000; 96: 17-21.
 27. Costa SK, Yshii LM, Poston RN, et al. Pivotal role of endogenous tachykinins and the NK1 receptor in mediating leukocyte accumulation, in the absence of oedema formation, in response to TNFalpha in the cutaneous microvasculature. *J Neuroimmunol* 2006; 171: 99-109.
 28. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 3-11.
 29. Partsch G, Matucci-Cerinic M, Marabini S, et al. Collagenase synthesis of rheumatoid arthritis synoviocytes: dose-dependent stimulation by substance P and capsaicin. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 98-103.
 30. Levine JD, Moskowitz MA, Basbaum AI. The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis. *J Immunol* 1985; 135 (2 Suppl): 843-847.
 31. Levine JD, Clark R, Devor M, et al. Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984; 226: 547-549.
 32. Cao T, Pintér E, Al-Rashed S, et al. Neurokinin-1 receptor agonists are involved in mediating neutrophil accumulation in the inflamed, but not normal, cutaneous microvasculature: an in vivo study using neurokinin-1 receptor knockout mice. *J Immunol* 2000; 164: 5424-5429.
 33. Walsh DT, Weg VB, Williams TJ, Nourshargh S. Substance P-induced inflammatory responses in guinea-pig skin: the effect of specific NK1 receptor antagonists and the role of endogenous mediators. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1343-1350.
 34. McInnes IB, Liew FY. Cytokine networks—towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1: 31-39.
 35. Breedveld FC. Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis: cytokine targets. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 Suppl 2: 11-13.
 36. Green PG. Gastrin-releasing peptide, substance P and cytokines in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 111-113.
 37. Yamamoto T, Nair P, Davis P, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel bifunctional C-terminal-modified peptides for delta/mu opioid receptor agonists and neurokinin-1 receptor antagonists. *J Med Chem* 2007; 50: 2779-2786.
 38. Kamel A, Du Y, Colizza K, Prakash C. Metabolism and excretion of CP-122,721, a non-peptide antagonist of the neurokinin NK1 receptor, in dogs: identification of the novel cleaved product 5-trifluoromethoxy salicylic acid in plasma. *Xenobiotica* 2007; 37: 559-578.
 39. Kamel A, Davis J, Potchoiba MJ, Prakash C. Metabolism, pharmacokinetics and excretion of a potent tachykinin NK1 receptor antagonist (CP-122,721) in rat: characterization of a novel oxidative pathway. *Xenobiotica* 2006; 36: 235-258.
 40. Colizza K, Awad M, Kamel A. Metabolism, pharmacokinetics, and excretion of the substance P receptor antagonist CP-122,721 in humans: structural characterization of the novel major circulating metabolite 5-trifluoromethoxy salicylic acid by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and NMR spectroscopy. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 884-897.