

Definiendo el papel de la sustancia P en el dolor

La revista científica "Nature" publicó hace unas semanas, de Felipe C et al. (1998) Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the substance P receptor. Nature 392, 394-397, los resultados de un estudio llevado a cabo entre cuatro laboratorios de investigación, dos españoles y dos británicos, en el que por primera vez se ponían de manifiesto las acciones en el sistema nervioso de una de las moléculas más elusivas de las que participan en la percepción de las sensaciones dolorosas: la sustancia P.

La sustancia P (SP) es un péptido de cadena corta identificado hace casi 80 años como neurotransmisor pero que, a pesar de su larga vida como molécula bien identificada, se ha resistido encarnizadamente a desvelar sus secretos, especialmente por lo que se refiere a su participación en la percepción del dolor. Desde hace tiempo se sabía que la SP participa de alguna manera en las señales que el sistema nervioso requiere para percibir el dolor, también se sabía que la SP es esencial para el desarrollo de los primeros pasos de las reacciones inflamatorias, especialmente de las que se originan como consecuencia de heridas o lesiones de la piel, pero su mecanismo de acción preciso y sus funciones generales en el sistema nervioso quedaban por desvelarse.

La SP ejerce sus acciones sobre las células a las que activa mediante su unión molecular a una proteína presente en la membrana de las células diana. Este complejo proteico-receptor de la SP se denomina receptor NK1 (de Neuro-Kinina 1) y su presencia determina si una célula nerviosa puede o no responder a las acciones de la SP. El trabajo de los cuatro laboratorios españoles y británicos a que hacíamos referencia al principio, se ha centrado en la generación de un ratón transgénico al que se le ha manipulado su genoma para impedir que sintetice la proteína NK-1. Usando técnicas de genética molecular, se ha eliminado del mapa genético de estos ratones el gen que codifica la síntesis y producción de NK-1. El resultado es una nueva cepa de ratones incapaces de sintetizar esta proteína y por lo tanto de desarrollarla en la membrana de las células nerviosas. Estos animales producen SP normalmente pero este transmisor no tiene el receptor al que unirse y por lo tanto la SP no puede ejercer sus acciones.

El estudio de la conducta y reacciones de estos animales ha sido apasionante y sorprendente. De entrada se pudo comprobar que los animales se comportaban de modo normal ante estímulos dolorosos breves y restringidos, por ejemplo una aplicación breve de calor, un pinchazo, una irritación breve. Esto nos dice que la SP no participa en lo que se suele denominar "dolor normal", es decir, el dolor protector y por así decirlo "bueno" que nos ayuda a ir por la vida sin clavarnos un clavo en el pie, sin tocar el plato tan caliente o que nos impide adoptar una postura incómoda durante mucho tiempo. Este dolor normal no sólo no es malo sino que sin él no podríamos sobrevivir. Por ello es interesante saber que la SP no participa en este tipo de dolor.

Sin embargo los ratones transgénicos mostraron una serie de deficiencias graves en lo que podríamos interpretar como su capacidad para reaccionar a estresores de medio y largo plazo, incluyendo el dolor prolongado y crónico. Estos animales carecen de la capacidad de graduar su respuesta a estímulos prolongados de modo que se comportan de la misma manera independientemente de la naturaleza del estímulo que les causa dolor. Son incapaces de “codificar y graduar su respuesta ante situaciones de estrés prolongado”. Asimismo carecen de la capacidad de reducir las sensaciones dolorosas ante situaciones que nos exigen preocuparnos menos del dolor y más de nuestra supervivencia, una respuesta conocida como “analgesia evocada por el estrés” y que es bien conocida por deportistas y luchadores capaces de continuar su pelea aun sufriendo lesiones importantes.

Asimismo, estos ratones se muestran menos agresivos ante los estreses de su vida cotidiana. Una de las cosas que más molesta a un ratón es la presencia de otro dentro de su territorio (prueba del intruso). Cuando esto ocurre el propietario del territorio agrede al intruso. Nuestros ratones transgénicos mostraron mucha menos agresividad ante la presencia de un intruso, poniendo en evidencia su poca capacidad para reaccionar a estímulos estresantes.

Parece pues que la función de la SP es orquestar las respuestas del sistema nervioso ante situaciones de estrés, entre las que se incluye, la agresión y por supuesto el dolor persistente. Sin SP reaccionamos mal, poco o sin medida a estresores internos o externos y perdemos nuestra capacidad de adaptación ante situaciones peligrosas o cambiantes. El estudio que hemos llevado a cabo contribuye en gran medida a dilucidar las funciones de esta enigmática sustancia a la que los anglosajones, haciendo un juego de palabras con sus siglas, llamaban la Sustancia del Dolor (Substance Pain).

Quizá el aspecto más importante de este trabajo y el que pudiera ser objeto de una aplicación inmediata es el hecho de que la SP juegue un papel tan claro en el llamado “dolor patológico”, el dolor “malo” de la inflamación, de las lesiones persistentes, degenerativas y neuropáticas. Sabemos que la SP no participa en el dolor “bueno” pero su papel en el dolor estresante y persistente abre una puerta importante a la posibilidad de desarrollar nuevos analgésicos que eliminen este dolor patológico sin alterar la capacidad sensorial de los pacientes. Sería deseable poseer analgésicos que eliminaran el dolor patológico sin afectar el dolor normal. La posibilidad de interferir con los receptores NK-1 a través de inhibiciones moleculares de la SP abre una nueva vía a esta esperanza.

El estudio publicado en “Nature” es fruto de una colaboración entre el grupo de Alcalá, el Instituto de Neurociencias de Alicante y dos grupos punteros de biología molecular en las Universidades de Cambridge y Edimburgo. El estudio fue coordinado por Carmen de Felipe, del Instituto de Neurociencias de Alicante. Los estudios electrofisiológicos y funcionales fueron llevados a cabo en la Universidad de Alcalá por Juan F. Herrero y Jenny Laird. Los grupos británicos participaron en la fabricación de la especie transgénica y en estudios de comportamiento de los animales.

Fernando Cerveró

Catedrático de Fisiología
Universidad de Alcalá