

El receptor sigma-1: una diana farmacológica que modula las interacciones neuroinmunitarias y neurogliales durante el dolor crónico

^{1,2}M. Carmen Ruiz-Cantero, ^{1,2}Rafael González-Cano, ^{1,4}Miguel A. Tejada, ¹Inmaculada Bravo-Caparrós, ^{1,2}Miriam Santos-Caballero, ^{1,2}Francisco R. Nieto, ^{1,2,3}Enrique J. Cobos[†]

¹Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.

³Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

⁴Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

Presentación

Las células inmunitarias y gliales juegan un papel de gran relevancia en el dolor crónico, por lo que quizás para un abordaje farmacológico óptimo del dolor es necesario modular no sólo los procesos de neurotransmisión desde una perspectiva exclusivamente neuronal, sino también las complejas interacciones entre las neuronas y otros tipos celulares. El receptor sigma-1, una proteína chaperona presente en las neuronas sensoriales y algunas células gliales, participa en las interacciones neuroinmunitarias a varios niveles en distintos modelos experimentales de dolor, por lo que los antagonistas sigma-1 podrían constituir una nueva clase de analgésicos con un mecanismo de acción sin precedentes.

Resumen

Las células inmunitarias y gliales juegan un papel de gran relevancia en el dolor crónico, por lo que quizás para un abordaje farmacológico óptimo del dolor es necesario modular no sólo los procesos de neurotransmisión desde una perspectiva exclusivamente neuronal, sino también las complejas interacciones entre las neuronas y otros tipos celulares. En este artículo revisamos la evidencia científica actual sobre los efectos moduladores del receptor sigma-1 en la comunicación entre el sistema inmunitario y nervioso durante la inflamación, así como la influencia de este receptor en los procesos de neuroinflamación periférica y central en modelos experimentales de dolor patológico. La inhibición del receptor sigma-1 incrementa la analgesia opioide periférica de origen inmunitario durante una inflamación dolorosa, maximizando el potencial analgésico de los leucocitos periféricos, y disminuye los procesos de neuroinflamación periférica (como por ejemplo la infiltración de los macrófagos en el ganglio de la raíz dorsal) y central (mediante la inhibición de la activación y proliferación de microglía y astrocitos), en varios modelos de dolor. Por lo tanto, los antagonistas sigma-1 podrían constituir una nueva clase de analgésicos con un mecanismo de acción sin precedentes.

Palabras clave

Receptores sigma-1; dolor; neuroinflamación; analgesia opioide endógena.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The sigma-1 receptor: a drug target that modulates neuroimmune and neuroglial interactions during chronic pain

Immune and glial cells play a pivotal role in chronic pain. Therefore, it is possible that it would be necessary to pharmacologically modulate not only neurotransmission from an exclusively neuronal perspective for adequate pain management, but also the complex interactions between neurons and other cell types. In this article we review the current scientific evidence on the modulatory effects of the sigma-1 receptors on the communication between the immune and nervous systems during inflammation, as well as the influence of this receptor on peripheral and central neuroinflammation in experimental models of pathological pain. Sigma-1 receptor inhibition increases peripheral opioid analgesia from immune cells during painful inflammation, maximizing the analgesic potential of peripheral leukocytes, and decreases peripheral (macrophage infiltration into the dorsal root ganglion) and central (activation and proliferation of microglia and astrocytes) neuroinflammation in several pain models. Therefore, sigma-1 antagonists might constitute a new class of analgesics with an unprecedented mechanism of action.

Key words

Sigma-1 receptors; pain; neuroinflammation; endogenous opioid analgesia.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción: la novedad del receptor sigma-1 como diana farmacológica y la necesidad de nuevos analgésicos

El receptor sigma-1 es una chaperona sensible al Ca^{2+} (Hayashi y Su, 2007). Actualmente (hasta donde nuestro conocimiento abarca), no hay ningún fármaco comercializado, para ninguna indicación terapéutica, que module directamente una actividad chaperona. Por lo tanto, estos receptores no sólo son una diana novedosa, sino también un nuevo tipo de diana sin precedentes. De hecho, esta peculiaridad de los receptores sigma-1 es un gran atractivo para los farmacólogos que nos hemos dedicado a su estudio durante ya bastantes años.

A nivel subcelular, los receptores sigma-1 se encuentran particularmente concentrados en la membrana del retículo endoplásmico asociada a las mitocondrias (Hayashi y Su, 2007). En situaciones de estrés celular (cuando el Ca^{2+} intracelular aumenta), los receptores sigma-1 se activan y trasladan a otras áreas de la célula, en particular a áreas cercanas a la membrana plasmática, lo que permite su interacción física con diversas proteínas de membrana (revisado por Kourrich et al., 2012; Sánchez-Fernández et al., 2017). Entre las proteínas con las que interactúan los receptores sigma-1 en la membrana plasmática se encuentran varios canales iónicos, como por ejemplo los receptores de glutamato del subtipo NMDA (N-metil-D-aspartato), y receptores acoplados a proteínas G, como por ejemplo los receptores opioides. El interactoma de los receptores sigma-1 abarca muchas más dianas proteicas que las anteriormente mencionadas, y se han revisado de manera reciente (Sánchez-Fernández et al., 2017; Tejada et al., 2018). Una vez que los receptores sigma-1 interactúan con sus proteínas asociadas, actúan como una subunidad reguladora y tienen un impacto profundo en la regulación de los procesos de neurotransmisión (Sánchez-Fernández et al., 2017; Kourrich et al., 2017). Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de estos receptores farmacológicos, no es de extrañar que los ligandos sigma-1 hayan sido propuestos como herramientas terapéuticas para tratar diversas patologías de origen nervioso, incluyendo la depresión y la ansiedad, los trastornos en la memoria y el aprendizaje, y el dolor (Kulkarni y Dhir, 2009; Maurice y Gogvadze, 2017; Sánchez-Fernández et al., 2017; Merlos et al., 2017). Este artículo de revisión está enfocado a profundizar en aspectos concretos del papel del receptor sigma-1 en el dolor patológico.

Se estima que aproximadamente el 20% de los individuos en países desarrollados sufren de dolor crónico (Sá et al., 2019), y la cifra se eleva a un 30% al considerar sólo a la población adulta (Johannes et al., 2010). No es por lo tanto exagerado afirmar que hay millones de personas que sufren de dolor crónico, y en consecuencia, es un problema importante de salud pública (Goldberg y McGee, 2011; Pina et al., 2017). Los analgésicos convencionales (incluidos opioides, antiinflamatorios no esteroideos y gabapentinoides) muestran una eficacia analgésica limitada en muchos trastornos dolorosos crónicos, o bien efectos secundarios de importancia que limitan su uso (Yaksh et al., 2015; Phillips et al., 2017). La mayoría de los “nuevos” analgésicos consisten en métodos refinados de administración de analgésicos conocidos o en asociaciones de analgésicos cuyas dianas son conocidas desde hace décadas. Esto pone de manifiesto que el desarrollo de analgésicos dirigidos a nuevas dianas farmacológicas y por lo tanto, con mecanismos de acción realmente innovadores, es escaso (Kissin, 2010; Mao et al., 2011). El antagonista sigma-1 selectivo S1RA (también denominado MR309 o E-52862) es una de las pocas excepciones. Este producto es una nueva entidad molecular, primera en su clase, que ha mostrado ya grandes resultados preclínicos en diversos modelos de dolor, y resultados prometedores en ensayos clínicos, como se describirá más adelante.

En los últimos años se ha producido una intensa investigación preclínica sobre los mecanismos del dolor crónico, y se ha establecido de manera contundente la importancia de las interacciones entre las neuronas sensoriales y células no neuronales en la producción y el mantenimiento del dolor, en particular en cuanto al papel de las células inmunitarias que se acumulan en una zona inflamada tras una lesión, así como los procesos neuroinflamatorios que ocurren tanto en el sistema nervioso periférico como a nivel central en diversas patologías dolorosas crónicas (p.ej. Ji et al., 2014 y 2018). Por lo tanto, es posible que para un abordaje farmacológico óptimo del dolor sea necesario modular no sólo los procesos de neurotransmisión desde una perspectiva exclusivamente neuronal, sino también las complejas interacciones entre las neuronas y otros tipos celulares. Como se describirá en este artículo, el receptor sigma-1 juega un papel importante en estos procesos. Nuestro objetivo es ilustrar las generalidades de la comunicación química entre las células no neuronales y las neuronas para la generación del dolor crónico, y sintetizar la evidencia científica que vincula las acciones del receptor sigma-1 con estos procesos.

Las interacciones neuroinmunitarias en un tejido lesionado: el receptor sigma-1 modula la analgesia opioide de origen inmunitario

Las interacciones neuroinmunitarias en una zona lesionada (inflamada) tienen un papel de vital importancia en la inducción y el mantenimiento del dolor. Cuando se produce un daño tisular periférico, se inicia el reclutamiento de células inmunitarias al tejido dañado. Las células inmunitarias predominantes en el sitio del daño tisular oscilan con el tiempo, y de manera coordinada. Los neutrófilos son las células inmunitarias predominantes en una inflamación aguda, los macrófagos tienen un papel más relevante en etapas algo más tardías de la inflamación, y los linfocitos incrementan su número y función cuando la inflamación se cronifica (sin que esto le reste relevancia a las acciones de las otras células inmunitarias anteriormente mencionadas) (Carroll, 2014; Ghasemlou et al., 2015; Moro-García et al., 2018). Todas estas células inmunitarias producen una amplia variedad de citoquinas proinflamatorias, incluyendo al factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1 β , IL-6, IL17A, así como mediadores lipídicos, incluyendo derivados del ácido araquidónico, tales como la prostaglandina E₂, y los ácidos 5,6-epoxieicosatrienoico y 5-hidroxicicosatetraenoico (Ji et al., 2014; Pinho-Ribeiro et al., 2017). Varias de estas citoquinas muestran una clara especificidad en cuanto su producción en células inmunitarias concretas (ver la revisión de Pinho-Ribeiro et al., 2017 para más detalles). La liberación de todas estas sustancias (junto con otras adicionales) juegan un papel clave en la coordinación de la respuesta inflamatoria en su conjunto, no sólo en cuanto a las acciones de las células inmunitarias, sino también en cuanto a procesos vasculares y de otra índole (revisado por Kolls y Lindén, 2004; Tanaka et al., 2014; Yao y Narumiya, 2019; Wagner et al., 2020). Además, las células inmunitarias, en particular los macrófagos, liberan también el factor de crecimiento nervioso (NGF, de sus siglas en inglés), cuyas acciones son importantes en la restauración de la densidad de terminales nerviosas de la zona lesionada (Brown et al., 1991; Takano et al., 2017; Pinho-Ribeiro et al., 2017). Las terminales periféricas de las neuronas nociceptivas expresan receptores no sólo para NGF, sino también para las citoquinas y los mediadores lipídicos mencionados anteriormente. En respuesta a todos estos factores liberados por las células inmunitarias, los nociceptores se sensibilizan, respondiendo con una mayor intensidad a los estímulos sensoriales y por lo tanto favoreciendo el dolor que ocurre durante la infiltración inmunitaria en un tejido lesionado (Ji et al., 2014; Pinho-Ribeiro et al., 2017; Tejada et al., 2018). Por lo tanto, las neuronas sensoriales actúan a modo de sensor de las sustancias químicas de producción

inmunitaria y por ende de la presencia de leucocitos en la zona lesionada.

Es importante destacar que tanto los neutrófilos, como los macrófagos o los linfocitos, son capaces de producir péptidos opioides endógenos, como por ejemplo β -endorfina, encefalinas, dinorfinas o endomorfinas, los cuales se unen a los receptores opioides μ , κ y δ con distinta preferencia (revisado en Tejada et al., 2018), y de hecho, la fuente principal de opioides endógenos durante la inflamación son las células inmunitarias (Przewlocki et al., 1992; Rittner et al., 2001). Sin embargo, la producción de estas moléculas, que producen analgesia de manera natural, no es capaz de contrarrestar los efectos de la multitud de factores proalgésicos que se producen durante la inflamación. No en vano, Celso, allá en el siglo I a.c., ya describió el dolor como uno de los signos cardinales de la inflamación. De hecho, de manera habitual, el dolor tiende a reducirse con la resolución de la inflamación y el consecuente término de la respuesta inmunitaria en el tejido, lo que resalta la importancia del sistema inmunológico en la sensibilización neuronal a nivel de la zona inflamada.

Los receptores sigma-1, como se ha comentado en la sección anterior, son capaces de unirse a los receptores opioides y actuar como una subunidad reguladora de los mismos. La primera evidencia de la modulación de los efectos opioides por los receptores sigma-1 es del año 1993, cuando Chien y Pasternak demostraron que el haloperidol, un antagonista dopaminérgico usado clínicamente como antipsicótico, pero que es simultáneamente un antagonista sigma-1 con una elevada afinidad por estos receptores (Cobos et al., 2008), era capaz de incrementar enormemente los efectos analgésicos del agonista opioide μ morfina (Chien and Pasternak, 1993). En estudios sucesivos, se demostró que no sólo haloperidol, sino también antagonistas sigma-1 más selectivos, como el BD-1063 o el S1RA, eran capaces de incrementar la analgesia opioide inducida por morfina y otros opioides μ usados en clínica, como la oxycodona o el fentanilo, por agonistas κ , tales como el U50,488H o la naloxona benzoilhidrazona, así como la analgesia inducida por el agonista δ [D-Pen2, D-Pen5] enkephalin. Las combinaciones empleadas en los múltiples artículos enfocados al estudio de los efectos de las asociaciones entre antagonistas sigma-1 y agonistas opioides han sido revisadas previamente (Sánchez-Fernández et al., 2017). Por lo tanto, el efecto inicialmente descrito en la asociación de haloperidol y morfina era extensible a otros antagonistas sigma-1 más selectivos, así como a otros fármacos opioides con distinta preferencia por los tres subtipos principales de receptores opioides.

Teniendo esto en cuenta, nos planteamos que el

antagonismo sigma-1 podría también potenciar la analgesia opioide inducida por péptidos opioides endógenos y no sólo aquella producida por fármacos opioides. El antagonismo sigma-1 produce efectos antihiperalgésicos durante la inflamación tanto en la rata (Parenti et al., 2014a y b) como en el ratón (Tejada et al., 2014). En uno de nuestros estudios recientes, mostramos que durante la inflamación en el ratón, el bloqueo farmacológico de los receptores sigma-1 por BD-1063 o por S1RA era capaz de producir un efecto antihiperalgésico opioide de origen periférico (reversible por el antagonista opioide periférico naloxona metiodida) en la pata inflamada, sin inducir analgesia en otras zonas sin inflamación, y que este efecto antihiperalgésico era dependiente de la presencia de células inmunitarias (macrófagos o neutrófilos) en el foco inflamatorio (Tejada et al., 2017). Por lo tanto, el bloqueo farmacológico del receptor sigma-1 es capaz de producir analgesia opioide de manera selectiva en la zona dolorida, maximizando el potencial analgésico de las células inmunitarias que de manera natural se acumulan en la inflamación. Estos resultados se sintetizan en la Tabla 1. Es importante destacar que a pesar de que el efecto del antagonismo sigma-1 sea opioide (de manera indirecta), esto no quiere decir que sus efectos sean totalmente equivalentes a la administración de un fármaco opioide. De hecho, el antagonismo sigma-1 carece de los efectos secundarios tan limitantes que tienen los fármacos opioides, como el estreñimiento o las propiedades reforzantes que tienen estos fármacos, al menos en el roedor (Sánchez et al., 2013 y 2014; Vidal-Torres et al., 2013). Esto último es particularmente relevante teniendo en cuenta la “epidemia de opioides” que tanto preocupa en algunas partes del mundo, en particular en los Estados Unidos de América (Lyden y Binswanger, 2019).

El papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación periférica

Las células de Schwann son las células gliales más abundantes en el sistema nervioso periférico. Cuando se produce la lesión en un nervio, las células de Schwann adquieren un fenotipo reparador, ganando capacidad de proliferación y liberando varios factores que entran en contacto con los axones lesionados. Entre estos factores se encuentran varias neurotrofinas, incluyendo GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía, de sus siglas en inglés), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro, de sus siglas en inglés) y NGF, las cuales promueven el crecimiento y regeneración de los axones dañados, aunque también sensibilizan a las neuronas sensoriales y por lo tanto favorecen el desarrollo del dolor neuropático (Scholz and Woolf, 2007; Wei et al., 2019). Estas neurotrofinas no son los únicos factores pronociceptivos

que producen las células de Schwann reparadoras, las cuales son también capaces de liberar ATP, el cual interacciona con los receptores purinérgicos de los axones sensoriales promoviendo la despolarización neuronal (Wei et al., 2019). Por último, estas células de Schwann producen varias citoquinas proinflamatorias (incluyendo el TNF, la IL-6 y la IL-1) tras el daño nervioso, las cuales (como se ha comentado en el apartado anterior) contribuyen a la sensibilización de las neuronas sensoriales periféricas y por supuesto al reclutamiento de células inmunitarias (macrófagos, células T y mastocitos), que en consecuencia incrementan los niveles de citoquinas proinflamatorias, y por lo tanto refuerzan la sensibilización de los axones nociceptivos (Scholz and Woolf, 2007; Wei et al., 2019). Por consiguiente, la acción de las células de Schwann juega un papel muy relevante en la generación del dolor neuropático.

Ha sido descrito que las células de Schwann en estado basal (en un nervio intacto) expresan de manera robusta el receptor sigma-1 (Palacios et al., 2004; Shen et al., 2017), y cuando se produce la sección del nervio y las células de Schwann proliferan, mantienen la expresión del receptor sigma-1 (Shen et al., 2017). Debido al incremento del número de estas células tras la sección parcial del nervio ciático, y al consecuente incremento local en la densidad de los receptores sigma-1 en el neuroma, el radioligando sigma-1 [¹⁸F]FTC-146 es capaz de detectar el sitio del daño nervioso periférico cuando se usa como sonda en ensayos de tomografía por emisión de positrones-imagen de resonancia magnética en la rata (PET/MRI, de sus siglas en inglés) (Shen et al., 2017). El receptor sigma-1 en el sitio del daño nervioso podría jugar un papel funcional importante, puesto que la administración de FTC-146 en el sitio del neuroma disminuye la hipersensibilidad sensorial (Shen et al., 2017). Sin embargo, son necesarios más estudios para clarificar si la acción de este ligando sigma-1 en el dolor neuropático se produce a nivel de las células de Schwann o a nivel neuronal. También sería interesante estudiar si la administración de ligandos sigma-1 es capaz de alterar la proliferación de las células de Schwann, las células inmunitarias que son reclutadas al sitio lesionado, así como los niveles de factores pronociceptivos en el sitio del daño nervioso.

Durante el dolor crónico también se produce una neuroinflamación periférica a nivel de los ganglios de las raíces dorsales (DRG, de sus siglas en inglés), donde se sitúan los somas de las neuronas sensoriales periféricas. Este proceso se ha estudiado con particular profundidad (aunque no únicamente) tras una lesión nerviosa periférica. Las células satélite, las cuales rodean los somas de las neuronas sensoriales periféricas, son de las primeras células gliales en ser activadas tras una estimulación nociceptiva de

alta intensidad, como puede ser tras una lesión nerviosa. Uno de los factores que produce la activación de las células satélite es el ATP liberado desde el soma neuronal por la actividad nociceptiva inducida por la lesión del nervio (Ji et al., 2016). Tras el daño nervioso, tanto las neuronas como las células satélite activas (aunque principalmente las primeras) producen BDNF, lo cual contribuye tanto a la regeneración axonal como a la sensibilización nociceptiva (Zhu et al., 2012; Sikandar et al., 2018). Las células satélite activas producen TNF, el cual participa a su vez en el incremento de la excitabilidad de las neuronas sensoriales (Ji et al., 2016). Además de la producción de TNF, las células satélite activas liberan proteasas específicas que activan a la quimioquina fractalquina (también conocida como CX3CL1), la cual está en forma inactiva en la membrana de los somas de las neuronas sensoriales, de manera que la acción proteolítica libera a esta citoquina de su anclaje, y queda por lo tanto en forma soluble (Souza et al., 2013). La fractalquina es una de las señales más importantes para la invasión de los macrófagos al DRG, junto con la quimioquina CCL-2 (también denominada MCP1, de las siglas en inglés de proteína quimiotáctica de monocitos-1), la cual es liberada por las neuronas dañadas (Scholz and Woolf, 2007). Los macrófagos adquieren una disposición peculiar en el DRG, rodeando a los somas de las neuronas dañadas, y estableciendo por lo tanto un contacto muy estrecho con las neuronas afectadas (Vega-Avelaira et al., 2009). Los macrófagos liberan citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6 (entre otras), que sensibilizan a las neuronas sensoriales con las que establecen contacto así como a las neuronas vecinas, que a pesar de no haber sido dañadas por la lesión nerviosa, se sensibilizan por el ambiente proinflamatorio local del DRG (Scholz y Woolf, 2007). Las células T, atraídas por los macrófagos al DRG (Raouf et al., 2018), también contribuyen a la neuroinflamación del DRG, y son de gran importancia en el dolor neuropático (Cobos et al., 2018). En cambio, los neutrófilos no parecen ser reclutados al DRG tras la lesión nerviosa (Bravo-Caparrós et al., 2020), excepto en circunstancias en la que la lesión nerviosa curse con una inflamación particularmente prominente en el nervio (Scholz and Woolf, 2007).

El papel del receptor sigma-1 en el DRG durante el dolor neuropático ha sido explorado en estudios recientes. El DRG contiene una densidad de receptores sigma-1 mucho mayor que varias áreas centrales importantes en el procesamiento doloroso, tales como la zona dorsal de la médula espinal, la amígdala basolateral, la sustancia gris periacueductal o la médula rostralventral (Sánchez-Fernández et al., 2014). Aunque el primer estudio que describió la localización del receptor sigma-1 en el DRG de rata encontró a este receptor situado tanto en neuronas como en células satélite (Bangaru et al., 2013), estudios poste-

riores tanto en ratón como en rata, localizan al receptor sigma-1 con una distribución específica neuronal (Mavlyutov et al., 2016; Montilla-García et al., 2018; Bravo-Caparrós et al., 2020; Shin et al., 2020). Tras el daño en el nervio periférico, el receptor sigma-1 del soma neuronal de las neuronas dañadas se activa (posiblemente por el incremento en el Ca^{2+} intracelular inducido por la lesión) y se mueve desde localizaciones intracelulares a las regiones próximas a la membrana plasmática (Shin et al., 2020; Bravo-Caparrós et al., 2020). Es interesante destacar que las neuronas dañadas, con el receptor sigma-1 externalizado, son principalmente las que concentran a los macrófagos rodeando al cuerpo neuronal. Por lo tanto, es posible que el receptor sigma-1 juegue un papel relevante en la comunicación entre neurona y macrófago en este contexto (Bravo-Caparrós et al., 2020). De hecho, la inhibición de la expresión del receptor sigma-1 en ratones knockout para este receptor produce una marcada disminución en la producción de CCL-2 a nivel del DRG con la consecuente disminución de la infiltración de macrófagos en el ganglio (Bravo-Caparrós et al., 2020). Aunque no se ha estudiado si la inhibición del receptor sigma-1 produce también una disminución en la infiltración de células T, esto es esperable, teniendo en cuenta la importancia de los macrófagos en el reclutamiento de esta estirpe linfocitaria (Raouf et al., 2018). La disminución de macrófagos en estos ratones mutantes knockout sigma-1 se acompañó de una disminución en el contenido en IL-6 en el DRG lesionado (Bravo-Caparrós et al., 2020), y por lo tanto en su ambiente proinflamatorio. De hecho los ratones knockout sigma-1, así como ratones de genotipo salvaje cuya expresión de este receptor ha sido disminuida selectivamente en las neuronas sensoriales periféricas usando vectores virales, muestran una hipersensibilidad sensorial neuropática disminuida (Bravo-Caparrós et al., 2020; Shin et al., 2020).

Es interesante mencionar que el tratamiento sistémico con el antagonista sigma-1 S1RA también fue capaz de revertir la hipersensibilidad neuropática (Bravo-Caparrós et al., 2019). En este último estudio, el efecto del S1RA fue revertido por el antagonista opioide periférico naloxona metiodida (Bravo-Caparrós et al., 2019). Por lo tanto, estos resultados parecen indicar que además de los efectos en la neuroinflamación periférica de la inhibición del receptor sigma-1, es posible que parte del efecto analgésico de la inhibición de este receptor implique la potenciación de la analgesia opioide endógena durante la neuropatía. Teniendo en cuenta la abundancia de las células inmunitarias en el sistema nervioso periférico durante el dolor neuropático, y que las células inmunitarias producen opioides endógenos (Tejada et al., 2018), parece razonable pensar que la inhibición del receptor sigma-1 potencie la analgesia opioide de origen inmunitario, de manera similar a lo descrito en la sección anterior para el dolor inflamatorio.

Por último, el tratamiento sistémico con S1RA reduce el incremento en los niveles de BDNF en el DRG durante el desarrollo de una artrosis experimental en la rodilla (Carcolé et al., 2019b). Aunque el BDNF en el DRG tiene un origen mixto, ya que procede tanto de las neuronas sensoriales como de las células satélite (Sikandar et al., 2018), teniendo en cuenta que según los datos actuales el receptor sigma-1 no está presente en estas últimas, es muy posible que la disminución de los niveles de BDNF ganglionares en respuesta al S1RA sea producido por su acción en las neuronas periféricas. Sin embargo, puesto que se produce una comunicación intensa entre las neuronas y las células satélite, no es descartable que la disminución en la actividad neuronal inducida por el S1RA repercuta de manera indirecta en una menor actividad de las células satélite y por lo tanto en los niveles de BDNF producidos por estas últimas. Son necesarios más experimentos para clarificar este aspecto del efecto del receptor sigma-1 en la respuesta neuroinflamatoria periférica.

Los estudios en los que se explora el papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación periférica se resumen en la Tabla 1.

En resumen, aunque todavía son necesarios estudios profundos para entender la influencia del receptor sigma-1 en la modulación de la actividad de los diversos tipos celulares gliales e inmunitarios en la neuroinflamación periférica durante el dolor crónico, la evidencia científica acumulada recientemente indica que estos receptores juegan un papel relevante en este proceso.

El papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación central

En el dolor crónico hay dos tipos celulares gliales cuyo papel es determinante en los acontecimientos que tienen lugar en el asta dorsal de la médula espinal: la microglía y los astrocitos. Las microglía son células inmunitarias del sistema nervioso central equivalentes a los macrófagos periféricos. El CCL-2 producido por las neuronas sensoriales periféricas, y transportado hasta el asta dorsal, tiene un papel clave en la activación microglial, junto con la liberación de otros factores por parte de las terminales centrales de estas neuronas periféricas, tales como el ATP (Scholz y Woolf, 2007; Ji et al., 2016). Además, la microglía activa es capaz de fragmentar a la fractalquina de la membrana neuronal mediante acciones enzimáticas, lo que refuerza su actividad (Clark y Malcangio, 2014). La activación de la microglía por la estimulación nociceptiva conduce a su proliferación en el asta dorsal de la médula espinal, la cual, de manera similar a sus análogos periféricos, contribuye

en gran medida a la producción de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF, IL-1 β e IL-6, y con ello a la modulación de la actividad de las neuronas centrales y al incremento de la transmisión central de la señal dolorosa (Scholz y Woolf, 2007; Pinho-Ribeiro et al., 2017). Además, estas citoquinas proinflamatorias, junto con factores liberados por las terminales centrales de las neuronas sensoriales periféricas (tales como el ATP), promueven la activación de los astrocitos (Ji et al., 2016).

Los astrocitos forman redes interconectadas por uniones estrechas, las cuales contienen hemicanales formados por conexinas, como la conexina 43 (Cx43). La unión de dos hemicanales, uno de cada astrocito, forma un canal completo. Estos canales permiten un intercambio rápido de iones y metabolitos entre los astrocitos que conforman dicha red (Xing et al., 2019). Cuando los astrocitos se activan por las señales descritas en el párrafo anterior, estos se hipertrofian y proliferan, y la Cx43 se expresa en lugares diferentes a las uniones estrechas entre astrocitos, lo que permite la salida al medio extracelular de ATP y D-serina (Xing et al., 2019; Ji et al., 2018). Esta última es sintetizada por una racemasa inducible en el astrocito. Mientras que el ATP activa receptores purinérgicos neuronales, la D-serina actúa como co-agonista (en el sitio de unión a la glicina) de los receptores de NMDA en las sinapsis centrales (Xing et al., 2019). En conjunto, la actividad de la microglía y los astrocitos contribuye a la sensibilización de las vías nociceptivas centrales. Se cree que la microglía es activada de una manera más temprana que los astrocitos durante el dolor crónico, y por lo tanto se piensa que mientras que la microglía es particularmente relevante en etapas tempranas del dolor patológico, los astrocitos tienen un papel más importante en su mantenimiento (Yan et al., 2017). Sin embargo, los astrocitos son capaces de responder a estímulos nociceptivos de corta duración, del orden de minutos, activando un enzima intracelular, la aromataasa astrocitaria, la cual produce 17 β -estradiol (O'Brien et al., 2015; Choi et al., 2018a). Este producto tiene un efecto neuroprotector (Azcoitia et al., 2003) aunque también pronociceptivo (O'Brien et al., 2015).

Mientras que la evidencia de la localización del receptor sigma-1 en las neuronas sensoriales periféricas es clara, algunos estudios muestran una localización exclusivamente neuronal de este receptor en el asta dorsal (Alonso et al., 2000; Jeong et al., 2015), mientras que otros lo detectan en astrocitos y no en neuronas (Moon et al., 2014; Choi et al., 2016). Por lo tanto, no hay acuerdo en la localización exacta de este receptor a nivel del asta dorsal. Esta disparidad podría ser debida a la especificidad de los anticuerpos usados, así como a los diferentes métodos de tinción empleados. Son necesarios más estudios para clarificar la localización exacta del receptor sigma-1 a nivel de la médula espinal.

A pesar de las incógnitas en cuanto a la localización precisa de este receptor en el asta dorsal, los resultados de los estudios enfocados a determinar el papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación central son muy congruentes, como se describirá a continuación. El antagonismo del receptor sigma-1 produce la disminución de la microgliosis en el asta dorsal de la médula espinal en un modelo de dolor inflamatorio en la rata (Jeong et al., 2015), en un modelo de artrosis en el ratón (Carcolé et al., 2019b), y en el dolor inducido por un cáncer óseo en la rata (Zhu et al., 2015). La disminución en la microgliosis por el antagonismo sigma-1 (BD-1047 o S1RA) produjo una disminución de citoquinas proinflamatorias de origen eminentemente microglial, como TNF o IL-1 β (Jeong et al., 2015; Carcolé et al., 2020). En otros estudios, realizados en un modelo de dolor neuropático central en el ratón, encuentran una disminución marcada de los niveles de estas citoquinas proinflamatorias en el ratón knockout para el receptor sigma-1, o tras la administración de S1RA (Castany et al., 2018 y 2019). En todos estos estudios, la disminución en la actividad microglial o la disminución de citoquinas proinflamatorias en el asta dorsal por la inhibición del receptor sigma-1, estuvo acompañada de una disminución de las manifestaciones dolorosas.

El antagonismo de los receptores sigma-1 por BD-1047 también fue capaz de disminuir la astrocitosis en el asta dorsal de la médula espinal en varios modelos de dolor patológico, incluyendo durante la inflamación por carragenina en la rata (Choi et al., 2018b), en el dolor neuropático inducido por la lesión mecánica del nervio ciático en el ratón (Moon et al., 2014), así como en un modelo de dolor neuropático de origen central en el ratón (Choi et al., 2016). Además, la inhibición del receptor sigma-1 fue capaz de disminuir la expresión de la serina racemasa, con el consecuente descenso en la producción de D-serina (Choi et al., 2018b), y de la conexina Cx43 (Choi et al., 2016), lo que podría repercutir en la capacidad de los astrocitos para liberar algógenos químicos en las sinapsis centrales. En todos estos estudios se cuantificó una disminución en la hipersensibilidad sensorial en los distintos modelos de dolor empleados. Como se ha comentado previamente, la D-serina actúa como coagonista de los receptores de NMDA, por lo que el alivio del dolor mediado por la inhibición de la actividad astrocitaria por el antagonismo sigma-1 puede explicarse por una disminución en la actividad glutamatergica en el asta dorsal. De hecho, ha sido descrito que la administración intratecal del agonista sigma-1 PRE-084 incrementa los efectos pronociceptivos del NMDA, y este proceso es revertido por inhibidores de la actividad astrocitaria (Choi et al., 2017), lo que realza la modulación del receptor sigma-1 de los efectos pronociceptivos glutamatergicos mediados por los astrocitos. Por último, y a modo de ejemplo del papel del receptor sigma-1 en

los efectos pronociceptivos rápidos de los astrocitos, ha sido descrito que el antagonismo sigma-1 inhibe la activación de la aromatasastrocitaria, y esto es suficiente para disminuir el dolor inducido por la administración intraplantar de formalina en cuestión de minutos (Choi et al., 2018a).

Los estudios en los que se explora el papel del receptor sigma-1 en la neuroinflamación central se resumen en la Tabla 1.

Es interesante resaltar que todos los procesos centrales en estos modelos de dolor crónico (exceptuando aquellos inducidos por la lesión directa de la médula espinal) se desencadenan por la actividad nociceptiva periférica. Como se ha comentado previamente, el CCL-2 proveniente de las neuronas sensoriales periféricas juega un papel importante en el reclutamiento microglial, y la actividad de estas células inmunitarias es a su vez importante para la activación de la astrogliá. Puesto que la inhibición del receptor sigma-1 disminuye la producción de esta quimioquina a nivel del DRG (Bravo-Caparrós et al., 2020), no se puede descartar que al menos parte de los efectos centrales de la inhibición del receptor sigma-1 que se describen en esta sección estén influenciados por los receptores sigma-1 periféricos. Incluso aquellos estudios en los que se administran antagonistas sigma-1 de manera intratecal (ver Tabla 1) pueden estar influenciados por las acciones periféricas de los fármacos administrados, puesto que este tipo de administración produce el contacto de la solución administrada con el DRG (Tan et al., 2015).

Teniendo en cuenta estos resultados en conjunto, se puede concluir que los receptores sigma-1 juegan un papel muy relevante en la neuroinflamación a nivel central, mediante la modulación de la actividad de la microglía y de los astrocitos en el asta dorsal de la médula espinal.

Finalmente, además de la neuroinflamación en el asta dorsal de la médula espinal, se sabe que durante el dolor crónico se incrementa la actividad microglial en áreas supraespinales, tanto en roedores (Lucie Blaszczyk et al., 2018 J Neuroinf; Carcolé et al., 2019a) como en humanos (Loggia et al., 2015). Aunque el papel de la neuroinflamación supraespinal en el dolor está mucho menos estudiado que a nivel de la médula espinal, se piensa que exacerba la transmisión nociceptiva y la percepción dolorosa (Fiore y Austin, 2016). Se ha descrito que la administración del antagonista sigma-1 S1RA, en animales con una artrosis experimental, disminuye la proliferación microglial en la corteza prefrontal medial (Carcolé et al., 2019a), la cual es relevante para el procesamiento emocional (Gusnard et al., 2001; Etkin et al., 2011), de la función cognitiva (Phelps et al., 2004), y en la modulación de la percepción del dolor (Apka-

Tabla 1A. Resumen de los estudios que describen la localización celular de los receptores sigma-1 y su papel en las interacciones neuroinmunitarias y la neuroinflamación en diversos modelos de dolor. En la tabla no se muestran los estudios enfocados en la distribución de los receptores sigma-1 en ausencia de algún estado patológico.

Tipo de dolor	Modelo	Especie	Sexo	Tejido	Expresión del receptor sigma-1	Ligando sigma-1/ KO	Ruta	Efecto en interacción neuroinmunitaria/ neuroinflamación	Efecto en dolor	Referencia
Dolor inflamatorio	Carragenina i.pl.	Ratón	Hembra	Pata trasera	-	BD1063/ SIRA	s.c. y i.pl.	↑ efecto de los péptidos opioides endógenos de origen inmunitario	↓ hiperalgesia mecánica y térmica	Tejada et al., 2017
		Rata	Macho	Médula espinal	-	BD-1047	i.t.	↓ D-serina y serina racemasa en astrocitos	-	Choi et al., 2018b
	Rata	Macho	Médula espinal	Neuronas	BD-1047	p.o.	↓ microgliosis ↓ IL-1β	-	Jeong et al., 2015	
	Rata	Macho	Nervio ciático	Células de Schwann	FTC-146	Inyección en el nervio	-	-	↓ alodinia mecánica	Shen et al., 2017
Dolor neuropático periférico	SNI	Ratón	Hembra	DRG	Neuronas	KO	-	↓ infiltración de macrófagos ↓ CCL-2 e IL-6	↓ alodinia al frío y mecánica	Bravo-Carrón et al., 2019 y 2020
		Rata	Macho	DRG	Neuronas	Inhibición de la expresión mediante un vector viral	Micro-inyección en el DRG	-	↓ hipersensibilidad mecánica, térmica y al frío	Shin et al., 2020
	Rata	Macho	DRG	Neuronas y células satélite	-	-	-	-	Bangaru et al., 2013	
	Rata	Macho	DRG	Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓ astrocitosis	↓ alodinia mecánica	Moon et al., 2014	
	Ratón	Macho	Médula espinal	Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓ D-serina en astrocitos	↓ alodinia mecánica	Moon et al., 2015	
	Ratón	Macho	Médula espinal	-	BD-1047	i.t.	Efectos opuestos a la activación de astrocitos	↓ alodinia mecánica	Choi et al., 2017	

Tabla 1B. Continuación Tabla 1A.

Tipo de dolor	Modelo	Especie	Sexo	Tejido	Expresión del receptor sigma-1	Ligando sigma-1/KO	Ruta	Efecto en interacción neuroinmunitaria/neuroinflamación	Efecto en dolor	Referencia
Dolor neuropático central	Contusión medular	Ratón	Hembra	Médula espinal	-	KO		↓TNF y IL-1β	↓hipersensibilidad mecánica y térmica	Castany et al., 2018
					-	SIRA	i.p.	↓TNF y IL-1β	↓hipersensibilidad mecánica y térmica	Castany et al., 2019
Dolor neuropático	Lesión medular por aguja	Ratón	Macho	Médula espinal	Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓astrocitosis ↓Cx43	↓alodinia mecánica	Choi et al., 2016
					-	SIRA	i.p.	↓BDNF	↓alodinia mecánica	Carcolé et al., 2019b
	MIA intra-articular	Ratón	Macho	Médula espinal	-	SIRA	i.p.	↓microgliosis ↓TNF y IL-1β	↓alodinia mecánica	Carcolé et al., 2019b
				Corteza prefrontal medial	-	SIRA	i.p.	↓microgliosis	↓alodinia mecánica ↓déficits cognitivos ↓conducta depresiva	Carcolé et al., 2019a
Dolor canceroso	Inyección de células tumorales en la tibia	Rata	Hembra	Médula espinal	-	BD-1047	i.t.	↓microgliosis ↓TNF	↓alodinia mecánica	Zhu et al., 2015
					Astrocitos	BD-1047	i.t.	↓activación de armataza astrocitaria	↓respuestas nociceptivas	Choi et al., 2018a
Dolor inducido por un alérgeno químico	Formalina i.pl.	Ratón	Macho	Médula espinal	-	PRE-084	i.t.	↑activación de los astrocitos	↑respuestas nociceptivas	Choi et al., 2017

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro, CCI: constricción crónica del nervio ciático, DRG: ganglio de la raíz dorsal, IL: interleuquina, i.pl.: intraplantar, i.t.: intratecal, i.p.: intraperitoneal, KO: knockout, MIA: monoiodoacetato, NMDA: ácido N-metil-D-aspartico, p.o.: vía oral, s.c.: subcutánea, SNI: sección parcial del nervio ciático, SNL: ligadura del nervio espinal, TNF: factor de necrosis tumoral (todas ellas de sus siglas en inglés).

rian et al., 2005; Metz et al., 2009). Curiosamente, el antagonismo sigma-1 mejoró los déficits cognitivos y la conducta depresiva de los animales artrósicos (Carcolé et al., 2019a). Este estudio se resume en la Tabla 1. Estos resultados indican que el antagonismo sigma-1, posiblemente por la modulación supraespinal de la respuesta neuroinflamatoria, no sólo disminuye la hipersensibilidad sensorial, la cual se evalúa en animales mediante conductas reflejas simples basadas en estímulo-respuesta (González-Cano et al., 2020), sino que es capaz de alterar aspectos más profundos de la experiencia dolorosa.

La influencia del sexo en los procesos neuroinflamatorios y en el papel del receptor sigma-1

Tradicionalmente, en la investigación preclínica, y en particular en neurociencias, se ha evitado de manera casi absoluta el uso de animales hembra para la realización de los ensayos (Beery and Zucker, 2011). Esto es particularmente relevante en el tema de la investigación en dolor, puesto que gran parte de los trastornos dolorosos crónicos son, en términos generales, más prevalentes en mujeres que en hombres (Greenspan et al., 2007), por lo que sin duda merece la pena estudiar el procesamiento doloroso en ambos sexos. Además, ha sido descrito recientemente que el papel de los procesos neuroinflamatorios en el dolor podría ser diferente entre animales de ambos sexos (al menos en el ratón). En concreto, se piensa que la microglía juega un papel más relevante en el dolor neuropático en animales macho que en hembras, mientras que las células T juegan un papel más relevante en hembras que en machos (Sorge et al., 2015). En el caso particular que contempla esta revisión, aunque hay más estudios realizados con machos que con hembras (ver Tabla 1), en todos ellos parece haber acuerdo en cuanto a que la inhibición del receptor sigma-1 disminuye los procesos neuroinflamatorios de manera independiente del sexo del animal empleado. Sin embargo, en cada estudio se han analizado variables muy concretas y no solapables con los demás estudios, y únicamente en animales de un sexo determinado, por lo que no se ha realizado una comparación formal entre animales machos y hembras en cuanto al papel del receptor sigma-1 en estos procesos.

Hay algún estudio previo en el que se ha evaluado el efecto de la inhibición del receptor sigma-1 en la modulación del dolor en animales de ambos sexos. En concreto, los ratones knockout para el receptor sigma-1 muestran una pérdida de la sensibilidad a la alodinia mecánica inducida por capsaicina (un modelo conductual de sensibilización central) equivalente entre machos y hembras (Entrena et al., 2009). Ade-

más, ha sido descrito que no hay diferencias entre sexos, ni en estos animales mutantes ni en ratones no modificados genéticamente tratados con S1RA, en la hipersensibilidad frente a un estímulo mecánico, calorífico o frío tras la sección parcial del nervio ciático (SNI) (Bravo-Caparrós et al., 2019). Por lo tanto, y al menos por ahora, no hay ninguna evidencia que apunte a que haya diferencias dependientes del sexo en la modulación del dolor por el receptor sigma-1. Merece la pena mencionar que aunque el dimorfismo sexual se puede expresar como una diferencia en la sensibilidad al dolor, este no es siempre el caso. De hecho, se han observado diferencias mecánicas en la transmisión del dolor entre sexos a pesar de que la sensibilidad al estímulo doloroso fuera idéntica entre machos y hembras (revisado en González-Cano et al., 2020). Por lo tanto, no es descartable que exista algún parámetro sexualmente dimórfico (no descrito todavía) en el papel del receptor sigma-1 en la comunicación entre las neuronas sensoriales y las células inmunitarias y gliales tan importantes en el dolor crónico.

Los ensayos clínicos con S1RA, un antagonista sigma-1 selectivo

El S1RA es un antagonista selectivo del receptor sigma-1 desarrollado por Esteve Pharmaceuticals S.A., con la colaboración de numerosos grupos de investigación, incluyendo al nuestro. Como se ha comentado a lo largo de las secciones previas, el antagonismo del receptor sigma-1 por el S1RA (y por otros ligandos sigma-1) produce efectos beneficiosos en el dolor en modelos animales de inflamación, neuropatía central y periférica inducidas por lesiones mecánicas, artrosis y cáncer, y al menos parte de estos efectos son atribuibles a la potenciación de la analgesia opioide inmunitaria y/o a la modulación de los procesos neuroinflamatorios centrales y periféricos.

A nivel clínico, el S1RA ha demostrado tener un perfil adecuado de seguridad en sujetos sanos en tres ensayos clínicos de fase I independientes, en los que se ha evaluado el efecto de este fármaco en un total de 174 individuos (Abadías et al., 2013). Además, el S1RA ha sido evaluado en un ensayo clínico de fase IIa para el tratamiento del dolor neuropático inducido por oxaliplatino (Bruna et al., 2018), un antineoplásico de amplio uso clínico que induce el desarrollo de una neuropatía periférica en un porcentaje alto de pacientes (Sisignano et al., 2014). En este estudio, la administración repetida del S1RA disminuyó la hipersensibilidad dolorosa frente a un estímulo frío, así como el porcentaje de pacientes que experimentaron una neuropatía severa crónica. Sin embargo, aunque los resultados son sin duda prometedores, al ser un estudio de fase IIa, el número de participantes fue re-

ducido (62 pacientes tratados con el S1RA) (Bruna et al., 2018). Por lo tanto, son necesarios más estudios para evaluar de manera apropiada el potencial analgésico del S1RA en el dolor neuropático inducido por oxaliplatino. Es relevante mencionar que hay varios estudios preclínicos en los que se ha demostrado que este fármaco es capaz de disminuir el desarrollo de la neuropatía periférica inducida por quimioterápicos, incluyendo al paclitaxel (Nieto et al., 2012 y 2014) y al oxaliplatino (Gris et al., 2016). Sin embargo, en ninguno de ellos se estudian los procesos neuroinflamatorios. La neuroinflamación durante la neuropatía inducida por agentes quimioterápicos no parece ser tan robusta como la producida tras un daño mecánico en el nervio, y aunque hay cierta controversia sobre la importancia de la neuroinflamación en este tipo de neuropatía, mientras que la microgliosis parece predominar en el dolor neuropático inducido por paclitaxel, la astrocitosis parece predominar en la neuropatía inducida por oxaliplatino (revisado en Sisignano et al., 2014). Por lo tanto son necesarios más estudios para determinar el mecanismo por el cual el S1RA inhibe el dolor neuropático inducido por estos antineoplásicos.

Por último, dado el potencial analgésico del S1RA en modelos animales de dolor de etiología diversa, sería justificable (y deseable) la realización de ensayos clínicos adicionales en pacientes con otros tipos de trastornos dolorosos.

Conclusiones

En esta revisión de la literatura hemos resumido la evidencia científica actual sobre los efectos moduladores del receptor sigma-1 en la sensibilización inducida por las células inmunitarias en un tejido inflamado, así como la influencia de este receptor en los procesos de neuroinflamación periférica y central. Aunque los estudios originales han sido realizados en modelos de dolor muy variados, de manera que en cada uno de ellos se ha abordado un aspecto muy concreto del proceso global, cuando se consideran todos en conjunto (ver Figura 1), se puede concluir que el receptor sigma-1 juega un papel clave en las interacciones neuroinmunitarias, así como en la comunicación entre las neuronas y células gliales, en varios puntos clave de la neurotransmisión dolorosa. La inhibición del receptor sigma-1 incrementa la analgesia opioide periférica de origen inmunitario, y disminuye los procesos de neuroinflamación periférica y central en varios modelos de dolor patológico. Teniendo en cuenta la gran relevancia de la interacción entre las neuronas sensoriales y las células no neuronales en el dolor crónico, los antagonistas sigma-1 podrían constituir una nueva clase de analgésicos con un mecanismo de acción sin precedentes. Esperamos con impaciencia nuevos estudios preclínicos y clínicos enfocados en explorar las posibilidades terapéuticas de estos receptores tan intrigantes.

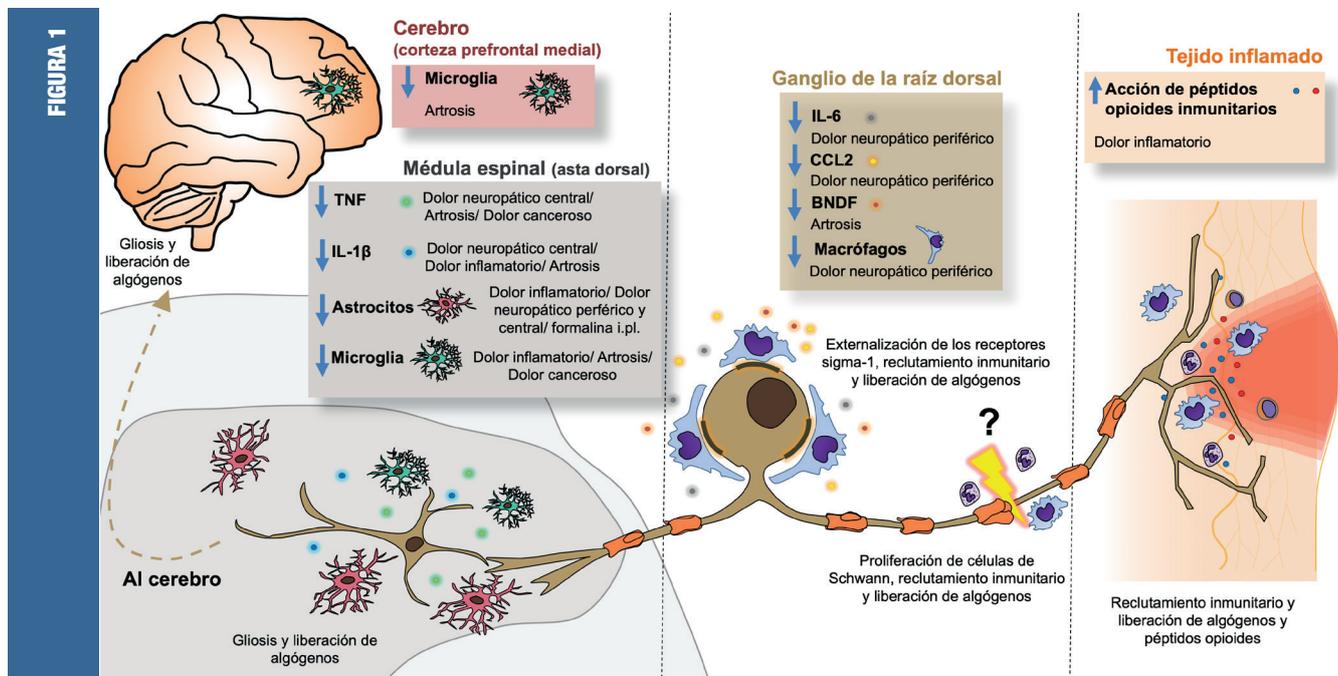


Figura 1. Efecto de la inhibición del receptor sigma-1 en las interacciones neuroinmunitarias y neurogliales en el dolor. Las neuronas sensoriales y varios tipos de células no neuronales interactúan mediante señales químicas en varios niveles de la transmisión nociceptiva, y esta interacción es altamente relevante para la inducción y el mantenimiento del dolor crónico. En los cuadros coloreados se indican las acciones de la inhibición del receptor sigma 1 en los distintos puntos de la transmisión nociceptiva, así como en los modelos preclínicos de dolor en los que se han descrito estos procesos. Se desconoce con exactitud el papel del receptor sigma 1 a nivel de las células de Schwann (aunque se sabe que lo expresan), por lo que se ha indicado en la figura con un interrogante. Ver las referencias en el texto y en la Tabla 1.

Referencias

1. Abadías M, Escriche M, Vaqué A, Sust M, Encina G. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single and multiple doses of a novel sigma-1 receptor antagonist in three randomized phase I studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2013; 75:103-17.
2. Alonso G, Phan V, Guillemain I, Saunier M, Legrand A, Anoaí M, Maurice T. Immunocytochemical localization of the sigma1 receptor in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*, 2000; 97:155-70.
3. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005 Aug;9(4):463-84.
4. Azcoitia I, Sierra A, Veiga S, García-Segura LM. Aromatase expression by reactive astroglia is neuroprotective. *Ann N Y Acad Sci*, 2003; 1007:298-305.
5. Bangaru ML, Weihrauch D, Tang QB, Zoga V, Hogan Q, Wu HE. Sigma-1 receptor expression in sensory neurons and the effect of painful peripheral nerve injury. *Mol Pain*, 2013; 9:47.
6. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):565-72.
7. Blaszczyk L, Maître M, Lesté-Lasserre T, Clark S, Cota D, Oliet SHR, Fénélon VS. Sequential alteration of microglia and astrocytes in the rat thalamus following spinal nerve ligation. *J Neuroinflammation*, 2018; 15:349.
8. Bravo-Caparrós I, Perazzoli G, Yeste S, Cikes D, Baeyens JM, Cobos EJ, Nieto FR. Sigma-1 Receptor Inhibition Reduces Neuropathic Pain Induced by Partial Sciatic Nerve Transection in Mice by Opioid-Dependent and -Independent Mechanisms. *Front Pharmacol*, 2019; 10:613.
9. Bravo-Caparrós I, Ruiz-Cantero MC, Perazzoli G, Cronin SJF, Vela JM, Hamed MF, Penninger JM, Baeyens JM, Cobos EJ, Nieto FR. Sigma-1 receptors control neuropathic pain and macrophage infiltration into the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *FASEB J*, 2020; 34:5951-5966.
10. Brown MC, Perry VH, Lunn ER, Gordon S, Heumann R. Macrophage dependence of peripheral sensory nerve regeneration: possible involvement of nerve growth factor. *Neuron*, 1991; 6:359-70.
11. Bruna J, Videla S, Argyriou AA, Velasco R, Villoria J, Santos C, Nadal C, Cavaletti G, Alberti P, Briani C, Kalofonos HP, Cortinovis D, Sust M, Vaqué A, Klein T, Plata-Salamán C. Efficacy of a Novel Sigma-1 Receptor Antagonist for Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. *Neurotherapeutics*, 2018; 15:178-189.
12. Carcolé M, Zamanillo D, Merlos M, Fernández-Pastor B, Cabañero D, Maldonado R. Blockade of the Sigma-1 Receptor Relieves Cognitive and Emotional Impairments Associated to Chronic Osteoarthritis Pain. *Front Pharmacol*, 2019 a);10:468.
13. Carcolé M, Kummer S, Gonçalves L, Zamanillo D, Merlos M, Dickenson AH, Fernández-Pastor B, Cabañero D, Maldonado R. Sigma-1 receptor modulates neuroinflammation associated with mechanical hypersensitivity and opioid tolerance in a mouse model of osteoarthritis pain. *Br J Pharmacol*, 2019 b); 176:3939-3955.
14. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol*, 2004; 5:981-6.
15. Castany S, Codony X, Zamanillo D, Merlos M, Verdú E, Boadas-Vaello P. Repeated Sigma-1 Receptor Antagonist MR309 Administration Modulates Central Neuropathic Pain Development After Spinal Cord Injury in Mice. *Front Pharmacol*, 2019; 10:222.
16. Castany S, Gris G, Vela JM, Verdú E, Boadas-Vaello P. Critical role of sigma-1 receptors in central neuropathic pain-related behaviours after mild spinal cord injury in mice. *Sci Rep*, 2018; 8:3873.
17. Chien CC, Pasternak GW. Functional antagonism of morphine analgesia by (+)-pentazocine: evidence for an anti-opioid sigma 1 system. *Eur J Pharmacol*, 1993; 250:R7-8.
18. Choi HS, Lee MJ, Choi SR, Smeester BA, Beitz AJ, Lee JH. Spinal Sigma-1 Receptor-mediated Dephosphorylation of Astrocytic Aromatase Plays a Key Role in Formalin-induced Inflammatory Nociception. *Neuroscience*, 2018 a); 372:181-191.
19. Choi HS, Roh DH, Yoon SY, Choi SR, Kwon SG, Kang SY, Moon JY, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Differential involvement of ipsilateral and contralateral spinal cord astrocyte D-serine in carrageenan-induced mirror-image pain: role of σ_1 receptors and astrocyte gap junctions. *Br J Pharmacol*, 2018 b);175:558-572.
20. Choi SR, Moon JY, Roh DH, Yoon SY, Kwon SG, Choi HS, Kang SY, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Spinal D-Serine Increases PKC-Dependent GluN1 Phosphorylation Contributing to the Sigma-1 Receptor-Induced Development of Mechanical Allodynia in a Mouse Model of Neuropathic Pain. *J Pain*, 2017; 18:415-427.
21. Choi SR, Roh DH, Yoon SY, Kwon SG, Choi HS, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Astrocyte sigma-1 receptors modulate connexin 43 expression leading to the induction of below-level mechanical allodynia in spinal cord injured mice. *Neuropharmacology*, 2016; 111:34-46.
22. Clark AK, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signaling during neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*, 2014; 8:121.
23. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands. *Curr Neuropharmacol*, 2008; 6:344-66.
24. Cobos EJ, Nickerson CA, Gao F, Chandran V, Bravo-Caparrós I, González-Cano R, Riva P, Andrews NA, Latremoliere A, Seehus CR, Perazzoli G, Nieto FR, Joller N, Painter MW, Ma CHE, Omura T, Chesler EJ, Geschwind DH, Coppola G, Rangachari M, Woolf CJ, Costigan M. Mechanistic Differences in Neuropathic Pain Modalities Revealed by Correlating Behavior with Global Expression Profiling. *Cell Rep*, 2018; 22:1301-1312.
25. Entrena JM, Cobos EJ, Nieto FR, Cendán CM, Gris G, Del Pozo E, Zamanillo D, Baeyens JM. Sigma-1 receptors are essential for capsaicin-induced mechanical hypersensitivity: studies with selective sigma-1 ligands and sigma-1 knockout mice. *Pain*, 2009; 143:252-61.
26. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 2011; 15:85-93.
27. Fiore NT, Austin PJ. Are the emergence of affective disturbances in neuropathic pain states contingent on supraspinal neuroinflammation? *Brain Behav Immun*, 2016; 56:397-411.
28. Ghasemlou N, Chiu IM, Julien JP, Woolf CJ. CD11b+Ly6G- myeloid cells mediate mechanical inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015; 112:E6808-17.
29. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 2011; 11:770.
30. González-Cano R, Montilla-García Á, Ruiz-Cantero MC, Bravo-Caparrós I, Tejada MÁ, Nieto FR, Cobos EJ. The search for translational pain outcomes to refine analgesic development: Where did we come from and where are we going? *Neurosci Bio-*

- behav Rev, 2020; 113:238-261.
31. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ; Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*, 2007; 132 Suppl 1:S26-45.
 32. Gris G, Portillo-Salido E, Aubel B, Darbaky Y, Deseure K, Vela JM, Merlos M, Zamanillo D. The selective sigma-1 receptor antagonist E-52862 attenuates neuropathic pain of different aetiology in rats. *Sci Rep*, 2016; 6:24591.
 33. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001; 98:4259-64.
 34. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell*, 2007; 131:596-610.
 35. Jeong YC, Son JS, Kwon YB. The spinal antinociceptive mechanism determined by systemic administration of BD1047 in zymosan-induced hyperalgesia in rats. *Brain Res Bull*, 2015; 119:93-100.
 36. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, 2016; 354:572-577.
 37. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 2018; 129:343-366.
 38. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*, 2014; 13:533-48.
 39. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*, 2010; 11:1230-9.
 40. Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: A lack of real breakthrough drugs. *Anesth Analg*, 2010; 110:780-789.
 41. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004; 21:467-76.
 42. Kourrich S, Su TP, Fujimoto M, Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends Neurosci*, 2012; 35:762-71.
 43. Kulkarni SK, Dhir A. Sigma-1 receptors in major depression and anxiety. *Expert Rev Neurother*, 2009; 9:1021-34.
 44. Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, Arabasz G, Catana C, Edwards RR, Hill E, Hsu S, Izquierdo-Garcia D, Ji RR, Riley M, Wasan AD, Zürcher NR, Albrecht DS, Vangel MG, Rosen BR, Napadow V, Hooker JM. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*, 2015; 138:604-15.
 45. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol*, 2019; 43:123-131.
 46. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*, 2011; 12:157-66.
 47. Maurice T, Gogvadze N. Role of σ_1 Receptors in Learning and Memory and Alzheimer's Disease-Type Dementia. *Adv Exp Med Biol*, 2017; 964:213-233.
 48. Mavlyutov TA, Duellman T, Kim HT, Epstein ML, Leese C, Davletov BA, Yang J. Sigma-1 receptor expression in the dorsal root ganglion: Reexamination using a highly specific antibody. *Neuroscience*, 2016; 331:148-57.
 49. Metz AE, Yau HJ, Centeno MV, Apkarian AV, Martina M. Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106:2423-8.
 50. Montilla-García Á, Perazzoli G, Tejada MÁ, González-Cano R, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Baeyens JM. Modality-specific peripheral antinociceptive effects of μ -opioid agonists on heat and mechanical stimuli: Contribution of sigma-1 receptors. *Neuropharmacology*, 2018; 135:328-342.
 51. Moon JY, Choi SR, Roh DH, Yoon SY, Kwon SG, Choi HS, Kang SY, Han HJ, Kim HW, Beitz AJ, Oh SB, Lee JH. Spinal sigma-1 receptor activation increases the production of D-serine in astrocytes which contributes to the development of mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Pharmacol Res*, 2015; 100:353-64.
 52. Moon JY, Roh DH, Yoon SY, Choi SR, Kwon SG, Choi HS, Kang SY, Han HJ, Beitz AJ, Oh SB, Lee JH. σ_1 receptors activate astrocytes via p38 MAPK phosphorylation leading to the development of mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*, 2014; 171:5881-97.
 53. Moro-García MA, Mayo JC, Sainz RM, Alonso-Arias R. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. *Front Immunol*, 2018; 9:339.
 54. Nieto FR, Cendán CM, Cañizares FJ, Cubero MA, Vela JM, Fernández-Segura E, Baeyens JM. Genetic inactivation and pharmacological blockade of sigma-1 receptors prevent paclitaxel-induced sensory-nerve mitochondrial abnormalities and neuropathic pain in mice. *Mol Pain*, 2014; 10:11.
 55. Nieto FR, Cendán CM, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, Zamanillo D, Vela JM, Baeyens JM. Role of sigma-1 receptors in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. *J Pain*, 2012; 13:1107-21.
 56. O'Brien EE, Smeester BA, Michlitsch KS, Lee JH, Beitz AJ. Colocalization of aromatase in spinal cord astrocytes: differences in expression and relationship to mechanical and thermal hyperalgesia in murine models of a painful and a non-painful bone tumor. *Neuroscience*, 2015; 301:235-45.
 57. Palacios G, Muro A, Verdú E, Pumarola M, Vela JM. Immunohistochemical localization of the sigma1 receptor in Schwann cells of rat sciatic nerve. *Brain Res*, 2004; 1007:65-70.
 58. Parenti C, Marrazzo A, Aricò G, Cantarella G, Prezzavento O, Ronsisvalle S, Scoto GM, Ronsisvalle G. Effects of a selective sigma 1 antagonist compound on inflammatory pain. *Inflammation*, 2014 a); 37:261-6.
 59. Parenti C, Marrazzo A, Aricò G, Parenti R, Pasquinucci L, Ronsisvalle S, Ronsisvalle G, Scoto GM. The antagonistic effect of the sigma 1 receptor ligand (+)-MR200 on persistent pain induced by inflammation. *Inflamm Res*, 2014 b); 63:231-7.
 60. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004; 43:897-905.
 61. Phillips SN, Fernando R, Girard T. Parenteral opioid analgesia: Does it still have a role? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017; 31:3-14.
 62. Pina LTS, Gouveia DN, Costa JS, Quintans JSS, Quintans-Júnior LJ, Barreto RSS, Guimarães AG. New perspectives for chronic pain treatment: a patent review (2010-2016). *Expert Opin Ther Pat*, 2017; 27:787-796.
 63. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neu-

- ron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*, 2017; 38:5-19.
64. Przewlocki R, Hassan AH, Lason W, Epplen C, Herz A, Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role in antinociception. *Neuroscience*, 1992; 48:491-500.
 65. Raouf R, Willemen HLDM, Eijkelkamp N. Divergent roles of immune cells and their mediators in pain. *Rheumatology (Oxford)*, 2018; 57:429-440.
 66. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, Stein C. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology*, 2001; 95:500-8.
 67. Sá KN, Moreira L, Baptista AF, Yeng LT, Teixeira MJ, Galhardoni R, de Andrade DC. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep*, 2019; 4:e779.
 68. Sánchez-Fernández C, Entrena JM, Baeyens JM, Cobos EJ. Sigma-1 Receptor Antagonists: A New Class of Neuromodulatory Analgesics. *Adv Exp Med Biol*, 2017; 964:109-132.
 69. Sánchez-Fernández C, Montilla-García Á, González-Cano R, Nieto FR, Romero L, Artacho-Cordón A, Montes R, Fernández-Pastor B, Merlos M, Baeyens JM, Entrena JM, Cobos EJ. Modulation of peripheral μ -opioid analgesia by σ 1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014; 348:32-45.
 70. Sánchez-Fernández C, Nieto FR, González-Cano R, Artacho-Cordón A, Romero L, Montilla-García Á, Zamanillo D, Baeyens JM, Entrena JM, Cobos EJ. Potentiation of morphine-induced mechanical antinociception by σ 1 receptor inhibition: role of peripheral σ receptors. *Neuropharmacology*, 2013; 70:348-58.
 71. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*, 2007; 10:1361-8.
 72. Shen B, Behera D, James ML, Reyes ST, Andrews L, Cipriano PW, Klukinov M, Lutz AB, Mavlyutov T, Rosenberg J, Ruoho AE, McCurdy CR, Gambhir SS, Yeomans DC, Biswal S, Chin FT. Visualizing Nerve Injury in a Neuropathic Pain Model with [18F]FTC-146 PET/MRI. *Theranostics*, 2017; 7:2794-2805.
 73. Shin SM, Wang F, Qiu C, Itson-Zoske B, Hogan QH, Yu H. Sigma-1 receptor activity in primary sensory neurons is a critical driver of neuropathic pain. *Gene Ther*, 2020.
 74. Sikandar S, Minett MS, Millet Q, Santana-Varela S, Lau J, Wood JN, Zhao J. Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. *Brain*, 2018; 141:1028-1039.
 75. Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslinger G. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*, 2014; 10:694-707.
 76. Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, Martin LJ, Austin JS, Sotocinal SG, Chen D, Yang M, Shi XQ, Huang H, Pillon NJ, Bilan PJ, Tu Y, Klip A, Ji RR, Zhang J, Salter MW, Mogil JS. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci*, 2015; 18:1081-3.
 77. Takano S, Uchida K, Inoue G, Miyagi M, Aikawa J, Iwase D, Iwabuchi K, Matsumoto T, Satoh M, Mukai M, Minatani A, Takaso M. Nerve growth factor regulation and production by macrophages in osteoarthritic synovium. *Clin Exp Immunol*, 2017; 190:235-243.
 78. Tan AM, Samad OA, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Virus-Mediated Knockdown of Nav1.3 in Dorsal Root Ganglia of STZ-Induced Diabetic Rats Alleviates Tactile Allodynia. *Mol Med*, 2015; 21:544-52.
 79. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014; 6:a016295.
 80. Tejada MA, Montilla-García A, Cronin SJ, Cikes D, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Ruiz-Cantero MC, Penninger JM, Vela JM, Baeyens JM, Cobos EJ. Sigma-1 receptors control immune-driven peripheral opioid analgesia during inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017; 114:8396-8401.
 81. Tejada MÁ, Montilla-García Á, González-Cano R, Bravo-Caparrós I, Ruiz-Cantero MC, Nieto FR, Cobos EJ. Targeting immune-driven opioid analgesia by sigma-1 receptors: Opening the door to novel perspectives for the analgesic use of sigma-1 antagonists. *Pharmacol Res*, 2018; 131:224-230.
 82. Tejada MA, Montilla-García A, Sánchez-Fernández C, Entrena JM, Perazzoli G, Baeyens JM, Cobos EJ. Sigma-1 receptor inhibition reverses acute inflammatory hyperalgesia in mice: role of peripheral sigma-1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014; 231:3855-69.
 83. Vega-Avelaira D, Géranton SM, Fitzgerald M. Differential regulation of immune responses and macrophage/neuron interactions in the dorsal root ganglion in young and adult rats following nerve injury. *Mol Pain*, 2009; 5:70.
 84. Vidal-Torres A, de la Puente B, Rocasalbas M, Touriño C, Bura SA, Fernández-Pastor B, Romero L, Codony X, Zamanillo D, Buschmann H, Merlos M, Baeyens JM, Maldonado R, Vela JM. Sigma-1 receptor antagonism as opioid adjuvant strategy: enhancement of opioid antinociception without increasing adverse effects. *Eur J Pharmacol*, 2013; 711:63-72.
 85. Wagner KM, Gomes A, McReynolds CB, Hammock BD. Soluble Epoxide Hydrolase Regulation of Lipid Mediators Limits Pain. *Neurotherapeutics*, 2020; doi: 10.1007/s13311-020-00916-4.
 86. Wei Z, Fei Y, Su W, Chen G. Emerging Role of Schwann Cells in Neuropathic Pain: Receptors, Glial Mediators and Myelination. *Front Cell Neurosci*, 2019; 13:116.
 87. Xing L, Yang T, Cui S, Chen G. Connexin Hemichannels in Astrocytes: Role in CNS Disorders. *Front Mol Neurosci*, 2019; 12:23.
 88. Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, Sorkin LS. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. *F1000Prime Rep*, 2015; 7:56.
 89. Yan YY, Li CY, Zhou L, Ao LY, Fang WR, Li YM. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sci*. 2017; 190:68-77.
 90. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*, 2019; 176:337-354.
 91. Zhu S, Wang C, Han Y, Song C, Hu X, Liu Y. Sigma-1 Receptor Antagonist BD1047 Reduces Mechanical Allodynia in a Rat Model of Bone Cancer Pain through the Inhibition of Spinal NR1 Phosphorylation and Microglia Activation. *Mediators Inflamm*, 2015; 2015:265056.
 92. Zhu W, Frost EE, Begum F, Vora P, Au K, Gong Y, MacNeil B, Pillai P, Namaka M. The role of dorsal root ganglia activation and brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis. *J Cell Mol Med*, 2012; 16:1856-65.