



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Un “road trip” al dolor neuropático inducido por la quimioterapia / A road trip to chemotherapy-induced neuropathic pain

Autores / Authors:

Enrique J. Cobos del Moral

DOI: [10.20986/resed.2023.4110/2023](https://doi.org/10.20986/resed.2023.4110/2023)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Cobos del Moral Enrique J.. Un “road trip” al dolor neuropático inducido por la quimioterapia / A road trip to chemotherapy-induced neuropathic pain. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2023. doi: 10.20986/resed.2023.4110/2023.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

UN “ROAD TRIP” AL DOLOR NEUROPÁTICO INDUCIDO POR LA QUIMIOTERAPIA

A ROAD TRIP TO CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROPATHIC PAIN

Enrique J. Cobos del Moral

Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica). Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria IBS. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada. Grupo de Trabajo en Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor. Granada, España

CORRESPONDENCIA:

Enrique J. Cobos del Moral

eicobos@ugr.es

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN, por sus siglas en inglés) es un efecto secundario muy frecuente de diferentes tratamientos antineoplásicos, y afecta a millones de pacientes en todo el mundo (1). Esta neuropatía a menudo conduce a la reducción de la dosis o al cese temprano del tratamiento, lo que compromete la eficacia terapéutica y la supervivencia de los pacientes (1), por lo que es un problema de relevancia clínica.

Identificar las piezas clave del mecanismo de una patología dolorosa no es algo que ocurra todos los días. En un artículo reciente, publicado en *Brain* por el grupo de “Transducción Sensorial y Nocicepción”, liderado por los Dres. Félix Viana y Elvira de la Peña, en el Instituto de Neurociencias de Alicante-Universidad Miguel Hernández, y del cual es primer firmante Aida Marcotti, se ha profundizado en la base molecular de las alteraciones sensoriales de la CIPN (2).

El estudio de los canales TRP, pronunciados (curiosamente) “Trip” en inglés, ha ocupado gran parte de la investigación preclínica en dolor en los últimos años. Los TRP constituyen una amplia familia de canales catiónicos muy importantes para la detección de estímulos de índole diversa por parte de las neuronas sensoriales. Por ejemplo, los TRPV1 o los TRPA1 se describieron inicialmente como los receptores de

ciertos irritantes químicos. Mientras que los TRPV1 se activan por la capsaicina, la sustancia que produce el picor típico de las guindillas, el TRPA1 se activa por el isotiocianato de alilo (AITC, del inglés), el cual es responsable del picor de la mostaza o del rábano. Sin embargo, estos TRP no solo son importantes para los que nos gusta la comida con sabores fuertes. La sensibilidad a sustancias químicas de los TRP no se limita a especias o condimentos, ya que los TRP pueden activarse o sensibilizarse por la acción de varias sustancias endógenas que se producen en el proceso inflamatorio (o neuroinflamatorio) que acompaña al dolor crónico y que conduce a la sensibilización del sistema nociceptivo. De hecho, el reconocimiento de los TRP como pieza clave de la fisiología del sistema somatosensorial se puso de manifiesto en el año 2021 con la concesión del premio Nobel de Medicina y Fisiología a David Julius y Ardem Patapoutian, descubridores del TRPV1 y del TRPA1, respectivamente.

En el presente estudio del Instituto de Neurociencias de Alicante/Universidad Miguel Hernández (2), se profundiza en la regulación del TRPA1 durante la neuropatía inducida por oxaliplatino. Este antineoplásico se usa frecuentemente en el tratamiento del cáncer colorrectal, y produce una neuropatía que afecta a más del 70 % de los pacientes que se tratan con este fármaco (3). En animales de experimentación basta con tres administraciones de oxaliplatino para producir la neuropatía periférica, la cual se traduce en la aparición de alodinia a estímulos mecánicos y fríos. Los investigadores de este trabajo demuestran que el tratamiento *in vivo* con oxaliplatino produce la sensibilización de las neuronas TRPA1+, y de hecho, los animales cuyo TRPA1 ha sido inactivado genéticamente (knockout TRPA1) muestran una clara atenuación de los síntomas neuropáticos inducidos por el oxaliplatino. Por supuesto, una cosa es demostrar el papel del TRPA1 en este tipo de neuropatía y otra muy diferente es aproximar este descubrimiento a una posible terapia farmacológica que pueda usarse en pacientes con CIPN. Para ello es necesario entender cómo se regula la actividad del TRPA1 durante la neuropatía periférica. Marcotti y cols. muestran que el TRPA1 se puede modular por la presencia del receptor sigma-1. Este último es una proteína chaperona que actúa como una subunidad accesoria de una variedad relativamente amplia de proteínas de membrana (4), incluyendo algunos canales iónicos entre los que se encuentra el TRPA1. En este trabajo muestran que el receptor sigma-1 acompaña al TRPA1 a la membrana plasmática y ayuda a su actividad. De hecho, el

tratamiento preventivo con el antagonista selectivo S1RA (también llamado E-52862), administrado durante el tratamiento con el oxaliplatino, es capaz de prevenir la sensibilización de las neuronas TRPA1+ y de disminuir marcadamente los síntomas neuropáticos inducidos por el antineoplásico (2).

Estudios previos en animales de experimentación de nuestro grupo de investigación en la Universidad de Granada, publicados hace ya algo más de 10 años (en el 2012) (5), así como estudios más recientes del grupo de Carlos Goicoechea y Maribel Martín en la Universidad Rey Juan Carlos (2019) (6), y de los investigadores del Departamento de Descubrimiento de Fármacos y Desarrollo Preclínico de Esteve (actualmente en Welab Barcelona) (2016) (7), han mostrado previamente que la inhibición del receptor sigma-1 produce un efecto antineuropático marcado frente a la neuropatía inducida no solo por el oxaliplatino (7), sino también por otros antineoplásicos, como el paclitaxel (5), la vincristina y el cisplatino (6). Además, hemos descrito recientemente que los receptores sigma-1 son capaces de modular también la sensibilización de las neuronas TRPV1+ (8). Por lo tanto, es posible que la modulación de la actividad TRP por el receptor sigma-1 pueda ofrecer una nueva vía para el tratamiento del dolor, incluyendo las neuropatías inducidas por los agentes quimioterápicos.

Merece la pena destacar que hace ya algún tiempo, en el año 2017, se publicaron los resultados de un estudio de fase IIa en el que se examinaba el efecto del S1RA en pacientes que recibían oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal. Era un estudio pequeño, con un total de 124 participantes distribuidos equitativamente entre los tratados con S1RA o con placebo. A pesar de las limitaciones en cuanto al número de pacientes, el tratamiento con S1RA fue suficiente como para reducir el umbral del dolor por un estímulo frío en 5,29 °C y disminuir significativamente la proporción de pacientes con neuropatía dolorosa crónica severa (3 % vs. 18,2 % para los pacientes tratados con S1RA o placebo, respectivamente) (9). Teniendo en cuenta que no existe una terapia eficaz para tratar o prevenir la CIPN (1), estos resultados podrían considerarse exitosos.

En resumen, este trabajo de investigación preclínica ayuda a comprender los mecanismos de la hipersensibilidad sensorial derivada de la terapia antineoplásica, y aporta una prueba adicional de las posibilidades terapéuticas del antagonismo del receptor sigma-1. Con un poco de suerte, este estudio ayudará a asfaltar la carretera

para el “road trip” (o TRP, en este caso) que supone la realización de nuevos ensayos clínicos con el S1RA para el tratamiento del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325-48. DOI: 10.1200/JCO.20.01399.
2. Marcotti A, Fernández-Trillo J, González A, Vizcaíno-Escoto M, Ros-Arlanzón P, Romero L, et al. TRPA1 modulation by Sigma-1 receptor prevents oxaliplatin-induced painful peripheral neuropathy. *Brain.* 2023;146(2):475-91. DOI: 10.1093/brain/awac273.
3. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461-70. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
4. Ruiz-Cantero MC, González-Cano R, Tejada MÁ, Santos-Caballero M, Perazzoli G, Nieto FR, et al. Sigma-1 receptor: A drug target for the modulation of neuroimmune and neuroglial interactions during chronic pain. *Pharmacol Res.* 2021;163:105339. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105339.
5. Nieto FR, Cendán CM, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, et al. Role of sigma-1 receptors in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. *J Pain.* 2012;13(11):1107-21. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.08.006.
6. Paniagua N, Goicoechea C, Abalo R, López-Miranda V, Vela JM, Merlos M, et al. May a sigma-1 antagonist improve neuropathic signs induced by cisplatin and vincristine in rats? *Eur J Pain.* 2019;23(3):603-20. DOI: 10.1002/ejp.1333.
7. Gris G, Portillo-Salido E, Aubel B, Darbaky Y, Deseure K, Vela JM, et al. The selective sigma-1 receptor antagonist E-52862 attenuates neuropathic pain of different aetiology in rats. *Sci Rep.* 2016;6:24591. DOI: 10.1038/srep24591.
8. Ruiz-Cantero MC, Cortés-Montero E, Jain A, Montilla-García Á, Bravo-Caparrós I, Shim J, et al. The sigma-1 receptor curtails endogenous opioid analgesia during

sensitization of TRPV1 nociceptors. *Br J Pharmacol.* 2023;180(8):1148-67. DOI: 10.1111/bph.16003.

9. Bruna J, Videla S, Argyriou AA, Velasco R, Villoria J, Santos C, et al. 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(1):178-89. DOI: 10.1007/s13311-017-0572-5.

Prepublicación