

**EL RECEPTOR SIGMA: DE LA VENTAFOCES  
A UNA PROMETEDORA DIANA EN DOLOR**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

**Il·lustre Sr. Dr. Manuel Merlos Roca**

Celebrat el dia 10 de juliol de 2017

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Julià García Rafanell**

Barcelona  
2017

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor.*

## **PRESENTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari  
**Excel·lentíssim Sr. Dr. Julià García Rafanell**



**Excel·lentíssim Senyor President**  
**Excel·lentíssims i Il·lustres senyores i senyors Acadèmics**  
**Distingides autoritats acadèmiques i professionals,**  
**Senyores i senyors,**

En primer lloc voldria agrair a la Junta General de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que m'hagi designat per fer la presentació del nou Acadèmic Corresponent electe, el Dr Manel Merlos Roca. Es per a mi un honor i una gran satisfacció poder resumir en aquest acte les qualitats humanes i professionals del nostre recipiendari amb qui m'uneix una llarga trajectòria d'amistat personal i col·laboració professional.

El Dr Merlos es va llicenciar com a farmacèutic amb Premi Extraordinari per la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona l'any 1984. El any 1989 va obtenir el grau de Doctor en Farmàcia per la mateixa Universitat amb la màxima qualificació "cum laude" i també Premi Extraordinari, amb la presentació del treball titulat "Contribució al estudi farmacològic dels productes polifenòlics naturals".

La meva relació professional amb el Dr Merlos s'inicia l'any 1986 quan s'incorpora com a tècnic farmacòleg en el Departament de Farmacologia dels Laboratoris Uriach. Aquesta relació professional s'ha mantingut fins l'any 2011, quan el Dr Merlos es va incorporar com a Director del Departament de Farmacologia dels Laboratoris Esteve, responsabilitat que continua exercint en la actualitat. Tot i que la meva relació professional amb ell va acabar l'any 2011 no així els vincles sincers i profunds d'amistat que s'han anat forjant i enfortint al llarg de tants anys. Durant els 25 anys de la seva vinculació amb

els Laboratoris Uriach el Dr Merlos ha desenvolupat un treball de recerca constant, altament productiu i d'un gran rigor intel·lectual. Primer com a tècnic del Departament de Farmacologia i Toxicologia (anys 1986-1996), després com a Director del mateix Departament (anys 1996-2001) i a continuació com a Director de I+D Biològica (anys 2001-2006). Quan l'any 2006 es crea la empresa Palau Pharma, una "*spin off*" dedicada 100% a la recerca dins el Grup Uriach, el Dr Merlos es nomenat Director de "Drug Development&Clinical Research" (anys 2006-2010) i finalment com a "Chief Scientific Officer" d'aquesta empresa, la màxima responsabilitat científica que va exercir durant els anys 2010 i 2011.

Durant la dilatada trajectòria professional del Dr Merlos en la recerca farmacològica puc donar testimoni directe de la seva contribució decisiva en el descobriment i desenvolupament de nous fàrmacs, alguns d'ells comercialitzats amb un gran èxit terapèutic i d'altres amb possibilitats reals de la seva comercialització. Vull mencionar, entre d'altres, el triflusal (antiagregant plaquetari) i la rupertadina (antial·lèrgic), en especial aquest últim que avui està present a tot Europa, en més de 50 països dels 5 continents i properament està prevista la seva comercialització al Japó. La seva constància en el treball de recerca, la seva visió de futur, l'aprofundiment i la honestetat per arribar al fons en els coneixement del temes, i la seva labor de direcció d'un grup entusiasta d'investigadors, han estat fonamentals perquè fàrmacs com la rupertadina hagin assolit el nivell de reconeixement i èxit internacional del que avui gaudeixen. I jo que he tingut la sort de la seva col·laboració durant tan de temps volia, en un dia com avui, donar-ne testimoni.

La seva passió per la recerca la continua desenvolupant amb èxit des del any 2011 fins l'actualitat com a Director del Departament de Farmacologia dels Laboratoris Esteve. Precisament, el seu discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponent fa referència a les seves investigacions actuals sobre el tractament del dolor crònic en el descobriment de nous fàrmacs que interactuen amb el receptor sigma que durant dècades es va confondre com un subtipus de receptor opioide, però que avui se sap no té res a veure amb aquests receptors i té unes característiques molt singulars, de les que ens en parlarà el Dr Merlos, i que darrerament està adquirint una especial rellevància com un dia-

na terapèutica important pel tractament d'aquesta malaltia.

No voldria centrar-me exclusivament en la vessant professional del Dr Merlos en la Indústria Farmacèutica. També voldria destacar la seva dilatada labor docent i de recerca en la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona com a Professor Associat del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica des de l'any 1990 fins l'any 2013. Durant aquests 24 anys ha dirigit 5 tesis doctorals i ha impartit les assignatures del departament i també, com a professor convidat, més de 30 conferències. Des de l'any 2010 és coordinador i professor del Curs de Master 'Departaments científics a la Indústria Farmacèutica' d'ESAME i professor habitual en nombrosos cursos de master i postgrau, como son 'MBA a la indústria farmacèutica', 'Master de Neurociències', 'Master de monitors d'assajos clínics' o al 'Postgrau de Registres a la indústria farmacèutica'.

No hi ha dubte que la seva doble vessant com a professor i investigador a la Universitat i com a investigador en la Indústria Farmacèutica li ha permès tenir una visió privilegiada i de conjunt del món de la recerca en benefici de les dues Entitats, i sens dubte en benefici de les investigacions que al llarg de la seva trajectòria professional ha dut a terme. Aquesta llarga trajectòria s'ha plasmat en més de 100 publicacions en les més prestigioses revistes internacionals en els camps de la Química Mèdica, Bioquímica, Farmacologia i Farmacocinètica i en més de 150 contribucions a Congressos Internacionals. Es coautor també de més de 20 patents i ha participat com a investigador, tant a la Facultat com a la Indústria, en més de 30 projectes subvencionats per institucions del país i europees.

Es membre de la Societat Espanyola de Farmacologia, de la Societat Espanyola de Farmacologia Clínica, de la 'American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics' i de la 'International Society for the Study of Pain'. Ha estat vice-president del Comitè Científic del XXVII Congrés de la Societat Espanyola de Farmacologia.

Com he dit abans, en el discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponsent, el Dr Merlos ens parlarà del dolor crònic i de la importància que recentment ha adquirit el receptor sigma com a diana farmacològica pel tractament d'aquesta malaltia de molt difícil solució. Vull desta-

car que ell ens parlarà de la seves pròpies investigacions i les del seu equip en els darrers anys en aquest camp i les perspectives d'èxit que sembla cristal·litzar a curt o mitjà termini en nous fàrmacs amb eficàcia contrastada. En concret parlarà sobre les bases moleculars del funcionament del receptor sigma-1 i de la seva modulació farmacològica i en especial de la relació entre el antagonisme d'aquest receptor i el efecte analgèsic tant en dolor de tipus neuropàtic, com inflamatori, visceral, orofacial, isquèmic o post-operatori, i acabarà el seu discurs amb un breu comentari sobre les orientacions i expectatives de futur en aquest camp.

Voldria, per acabar, i al marge de la dilatada, productiva i excel·lent labor professional del nou acadèmic, dedicar unes breus paraules al que per a mi es més important. Em refereixo al aspecte humà, a la persona. Per a mi una de les característiques que defineixen millor la personalitat del Dr Merlos es la seva senzillesa, la seva bonhomia, la seva humilitat. Una intel·ligència brillant al servei d'un treball de gran rigor científic i d'èxit que ell no demostra donat el seu caràcter reservat, diria fins i tot d'una certa timidesa, però que no són obstacle per definir, al Dr Merlos, en la meua opinió, com un dels millors investigadors de la Indústria Farmacèutica del nostre país.

No hi ha dubte que la educació i l'amor que va rebre dels seus pares Manel i Margarida i l'ajuda incondicional i estimació de la seva esposa Alicia i dels seus fills Sergi i Gemma han estat decisius en la gran personalitat humana i científica del Dr Merlos.

Estic convençut que la seva presència a la Acadèmia serà molt enriquidora i contribuirà al seu prestigi. Es per això, que una vegada hagi llegit el preceptiu discurs, demano a l'Excel·lentíssim Sr President li imposi la medalla i li entregui el títol acreditatiu d'acadèmic corresponent d'aquesta Reial Corporació.

Moltes gràcies



**EL RECEPTOR SIGMA: DE LA VENTAFOCS  
A UNA PROMETEDORA DIANA EN DOLOR**



*Dedicat a la memòria dels meus pares i també especialment  
dedicat als que hi són: Alícia, Sergi i Gemma*

# ÍNDEX

INTRODUCCIÓ .....	18
LA NECESSITAT MÈDICA: EL DOLOR CRÒNIC .....	19
EL RECEPTOR SIGMA. D'UN SUBTIPUS DE RECEPTOR OPIOIDE A UNA XAPERONA MODULADA PER LLIGANDS .....	21
BASES MOLECULARS DEL FUNCIONAMENT DEL RECEPTOR SIGMA.....	24
1. Interacció amb canals iònics .....	26
1.1. Canals de sodi dependents de voltatge .....	26
1.2. Canals iònics sensibles a àcid .....	26
1.3. Canals de potassi dependents de voltatge .....	26
1.4. Canals de potassi activats per calci.....	27
1.5. Canals de calci dependents de voltatge.....	27
1.6. Canals de calci activats per lligands .....	27
2. Interacció amb receptors acoblats a proteïnes G (GPCR) i maquinària intracel·lular associada.....	28
MODULACIÓ FARMACOLÒGICA DELS RECEPTORS SIGMA-1. AGONISTES I ANTAGONISTES .....	29
ANTAGONISTES SIGMA I ANALGÈSIA.....	30
1. Modulació de la analgèsia opioide.....	31
2. Antagonistes $\sigma_1$ pel tractament del dolor neuropàtic .....	33
3. Antagonistes $\sigma_1$ pel tractament de dolor inflamatori.....	35

4. Antagonistes $\sigma_1$ per altres tipus de dolor .....	36
4.1. Dolor visceral.....	36
4.2. Dolor orofacial.....	37
4.3. Dolor isquèmic.....	38
4.4. Dolor post-operatori.....	38
CONCLUSIONS I FUTURES DIRECCIONS .....	39
BIBLIOGRAFIA.....	41



**Excel·lentíssim Senyor President**  
**Excel·lentíssims i Il·lustres senyores i senyors Acadèmics**  
**Senyores i senyors,**

És per a mi un gran honor i una profunda satisfacció presentar aquest discurs d'entrada com Acadèmic Corresponent d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Voldria en primer lloc manifestar el meu sincer agraïment als meus proponents, els Drs Josep Domenech Berrozpe, Jordi Camarasa García i Julià Garcia Rafanell, i a l'Acadèmia per l'acceptació de la proposta, amb el desig i compromís de treballar amb dedicació i il·lusió en benefici d'aquesta Reial Institució. A tots tres els tinc en molt alta estima, però particularment voldria destacar que he tingut l'honor de treballar durant molts anys amb el Dr. García Rafanell, del que he après moltes coses i al que estic molt agraït per ajudar-me en el meu desenvolupament professional a la indústria farmacèutica i, en el seu moment, per confiar en mi per assolir nous reptes. Hi han moltes persones al llarg de la vida que han influït en el que soc ara, tant a nivell professional com a humà, i el Dr García Rafanell, amb el seu tarannà i bonhomia ha estat una de les més importants. Gràcies, Juli.

En aquest sentit, voldria continuar en aquest capítol d'agraïments, no perquè es el que toca, sinó per absoluta convicció. Una cosa que aprens amb els anys és a valorar la importància de les persones, molt per sobre de circumstàncies i vicissituds. El haver compartit durant molt temps dos mons molt diferents i complementaris, com són la Acadèmia i la Indústria m'ha permès gaudir del contacte amb moltes persones dels dos àmbits. El meu únic temor és deixar-me algú en

aquest petit recull. Us demano excuses per anticipat a tots aquells companys i amics que em pugui haver deixat en aquesta relació.

Vull agrair de manera corporativa al departament de Farmacologia de la Facultat de Farmàcia, en el que vaig descobrir per primer cop el món de la Farmacologia i en el que he estat fent recerca i impartint docència durant 24 anys. El fet de permetre'm satisfer una de les coses que més m'agraden fer i de les que més he gaudit a la vida, com ha estat la docència, ha estat una fita cabdal a la meva trajectòria. Joan Carles, Marta, Rosa, Manel, Jordi, Elena, Salvador, Roser, Mercè, David, Toni, Núria, Francesc, Drs. Adzet i Iglèsias, i molts altres, gràcies a tots, companys i amics.

A la empresa també he tingut la sort de conèixer moltíssimes persones amb les que he treballat amb molt de gust. De la meva trajectòria als laboratoris Uriach voldria esmentar especialment al Dr Joan Uriach i Marsal, membre d'aquesta Reial Acadèmia i persona a la que vaig admirar des d'un principi. Pensava, quan sigui gran vull tenir l'entusiasme per la recerca i el coneixement en general que té aquest home. A Uriach vaig aprendre una tasca tant complexa com la recerca i desenvolupament de nous fàrmacs, amb la companyia dels meus companys del departament de Farmacologia, Lluís, M<sup>a</sup> Lluisa, Marta i molts altres i d'altres departaments, Elena, Xavi, Carme, Jordi, Neus, Iñaki... be, una llista que seria inacabable. Molts d'ells els conec de fa 30 anys i ens hem anat creuant en diferents circumstàncies professionals i, molt important, encara molts d'ells segueixen sent bons amics. Del meu pas per Palau Pharma només dir que va ser un projecte impressionant des del punt de vista de l'ambició dels seus objectius i de la qualitat de les persones que formaven els diferents equips. Agraeixo a tots als que van fer possible poder participar en aquest projecte punter i als que em van acompanyar en el mateix. Jugar a primera divisió, encara que sigui en un equip amb poc pressupost, és quelcom altament gratificant i que vaig tenir la oportunitat de fer. Finalment, en quant a la meva vida professional, agraeixo als laboratoris del Dr Esteve el haver-me permès participar en el seu projecte de recerca i desenvolupament, projecte d'un altíssim nivell, tant de compromís com des del punt de vista científic i que, per desgràcia, s'està quedant sol en un entorn en el que les empreses sembla que s'estan oblidant de la R+D. La meva experiència en el grup del Parc Científic de Barcelona està



resultant molt enriquidora, tant científica com personalment. Tinc la sort de compartir ciència i inquietuds amb el José Miguel, que es qui va fer possible la meva contractació. Encara recordo la nostra primera entrevista en una cafeteria, on em va desvelar el món sigma, del que confesso llavors sabia ben poc i, paradoxalment, ara motiu de la meva ponència d'avui. També vull agrair als meus companys de Farmacologia, que son molts i no voldria oblidar-me de ningú, però que representaré en el Dani, Xavier i Javi com a caps visibles. Les meves hores amb ells són plenes de bons moments. I agrair també a la resta de companys del Parc Científic i a la central de Mare de Deu de Montserrat, bons professionals i excel·lents persones. El meu lligam amb Esteve venia de molt abans d'entrar a treballar, ja que el meu pare hi va treballar durant quasi 50 anys, amb absoluta dedicació i devoció. Ara puc dir, com era ell, soc un home Esteve.

Finalment, vull acabar aquest capítol d'agraïments fent especial esment a la meva família. Sense ells no seria jo qui soc. La meva esposa, Alícia, que m'ha acompanyat durant tants anys amb el seu amor i suport constant, els meus fills, Sergi i Gemma, que són les alegries de la meva vida, el meu germà Ricard i, els meus pares, Manel i Margarida, que estarien molt orgullosos d'estar aquí escoltant al seu fill i als que porto molt dintre meu en el record.

## INTRODUCCIÓ

Quan els Drs. Domènech, Camarasa i García Rafanell em varen proposar com a candidat a ingressar en aquesta Reial Acadèmia vaig pensar que, després de més de 30 anys de dedicació a la Farmacologia, tant a la empresa privada com a la Universitat, tenia ja bastants històries interessants per explicar. He viscut i participat en molts projectes, de diferents envergades i resultats. Alguns han estat plenament exitosos, fins i tot assolint fàrmacs que han arribat al mercat, com es el cas de la rupatadina. Més enllà de la satisfacció de treballar en una feina que sempre m'ha apassionat, és un veritable orgull per un investigador de la indústria haver contribuït en quelcom que hagi arribat als pacients, millorant la seva salut i qualitat de vida. Altres projectes, la majoria, han resultat fracassos, malauradament el resultat més habitual en una tasca tan cara, complicada i plena d'obstacles com es la investigació farmacèutica. Però de tots els projectes, tant dels exitosos com dels fracassos n'aprens molt i tots poden ser subjectes de revisió. De fet, entendre perquè fracassen en clínica tantes aproximacions, en principi plausibles i ben documentades des del punt de vista preclínic, és un dels temes als que es dedica innumerables discussions avui en dia. Entendre les causes d'aquesta falta de traducció entre la investigació bàsica preclínica i la realitat de la malaltia humana podria permetre reduir aquesta elevada taxa de fracassos, que associada als costos creixents de desenvolupament, està fent la investigació farmacèutica difícilment assumible. Però no parlaré de fracassos ni tampoc d'un èxit consolidat com va ser la rupatadina, ja molt ben explicada pel Dr García Rafanell en el seu brillant discurs d'Ingrés com Acadèmic Numerari al 2014, sinó que parlaré d'un projecte encara en marxa, com són els antagonistes del receptor  $\sigma_1$  ( $\sigma_1$ ).

El motiu d'escollir aquest tema es múltiple. D'una banda es tracta de la investigació que estem desenvolupant actualment als laboratoris Esteve i, per tant, de la que puc parlar amb coneixement de causa i dades plenament actualitzades. Per altra banda, es tracta d'una investigació pionera, del que anomenem un *first in class* en el camp del dolor, es a dir un primer fàrmac amb un nou mecanisme d'acció en un camp terapèutic amb unes necessitats mèdiques molt marcades i on la manca de novetats terapèutiques en els darrers 20 anys es realment preocupant, com després comentaré. També es tracta d'una diana for-

ça atípica, allunyada dels receptors clàssics que estudiem a la carrera, com ara els receptors acoblats a proteïnes G (GPCR), enzims o canals iònics i per tant, penso es d'interès explicar cómo funciona. Per últim, com passa amb molts dels nous venuts al món terapèutic, el receptor sigma és encara una diana molt desconeguda per part de la comunitat científica. Per tant, necessita d'una feina de divulgació, en la que, humilment, tractaré de contribuir en aquest discurs.

## **LA NECESSITAT MÈDICA: EL DOLOR CRÒNIC**

El dolor és un problema de Medicina i salut pública de primera magnitud arreu del món. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que el dolor persistent és una de les raons més freqüents per a consulta (22%) en atenció primària a Europa, Amèrica, Àsia i Àfrica [1]. L'associació Internacional per l'Estudi del Dolor (IASP) i la Federació Europea corresponent (EFIC) refereixen que, encara que el dolor agut es pot raonablement considerar un símptoma de malaltia o accident, el dolor crònic i recurrent és específicament en sí mateix una malaltia i, si mes no, es pot parlar d'una "síndrome de dolor" (<http://www.iasp-pain.org>; <http://efic.org>).

El dolor agut és un problema important després de la cirurgia o trauma. Tot i els progressos realitzats en la gestió d'aquest tipus de dolor, més del 50% dels pacients pateixen dolor intens a intolerable post-quirúrgic i post-traumàtic. Aquest control ineficient del dolor post-quirúrgic constitueix un factor de risc en complicacions post-quirúrgiques, com ara d'atacs de cor, pneumònia i hemorràgies greus. A més, i molt important, el dolor post-quirúrgic agut augmenta el risc de patir dolor crònic.

Tal i com ho defineix la IASP, el dolor crònic és aquell que perdura en el temps més de 3 mesos. Tres principals grups de condicions constitueixen les principals causes de dolor crònic: articulars, es a dir artrosi i artritis reumatoide (40%), cirurgies i lesions (25%) i problemes medul·lars (20%). Altres causes importants són la migranya, trastorns neurològics i les neuropaties centrals o perifèriques, incloent la neuropatia diabètica, cada cop més prevalent, i la causada per determinats fàrmacs neurotòxics, com ara certs antitumorals.

Globalment, les taxes de prevalença del dolor crònic són del 20% (es a dir, 1 de cada 5 adults pateixen dolor crònic) i la incidència anual es del 10% (1 de cada 10 adults es diagnostiquen cada any amb dolor crònic) [1, 2]. Pel que fa al dolor oncològic, la prevalença en el moment del diagnòstic és el 37% dels pacients [3] i en fases més avançades del 67% [4]. La prevalença del dolor augmenta amb l'edat i és superior en les dones. A Europa, 19% de la població adulta presenta dolor crònic moderat-intens en una mitjana de 7 anys. D'aquests pacients, 1 de cada 5 pateixen dolor crònic per més de 20 anys [5]. L'envelliment de la població no farà més que agreujar l'escenari. L'Organització Mundial de la Salut va informar que a l'any 2000 ja hi havien 600 milions de persones majors de 60 anys amb dolor crònic, una xifra que es calcula es doblarà al 2025 i que assolirà els 2.000 milions al 2050.

Un altre aspecte important a considerar és que el dolor no va sol, sinó que està consistentment associat a comorbilitats com trastorns afectius, depressió, ansietat, trastorns del son, etc. i a canvis significatius en l'activitat normal i la qualitat de vida de l'individu [1, 5].

Com us podeu imaginar, amb aquestes xifres tan esfereïdores, l'impacte econòmic que té el dolor a la nostra societat és espectacular. Als Estats Units es parla d'uns costos directes anuals d'uns 600.000 milions de dòlars, als quals cal sumar uns 300.000 en costos mèdics indirectes. Segons les estadístiques del *National Institute of Health* (NIH), els costos del dolor crònic excedeixen el valor dels demés diagnòstics mes costosos, com són les malalties cardiovasculars (\$309.000 milions), el càncer (\$243.000 milions), o les malalties endocrines, nutricionals i metabòliques (\$127.000 milions) (National Heart, Lung, and Blood Institute: Fact Book Fiscal Year 2010; Gaskin and Richard, 2012; [6]).

És evident, per tant, que el dolor crònic és un dels problemes greus de salut avui arreu del món, tant pel sofriment dels que el pateixen, per la seva alta prevalença, i pels costos econòmics, socials i psicològics associats.

La incidència creixent de dolor crònic no està acompanyada de millores sensibles en el tractament. Tot i els progressos realitzats en

les últimes dècades en el coneixement de la fisiologia del dolor, incloent l'estudi de les vies i neurotransmissors implicats, el tractament farmacològic del dolor segueix sent una necessitat mèdica no coberta. Els tractaments actuals, principalment antiinflamatoris no esteroïdals, inhibidors selectius de la COX-2 i paracetamol pel dolor lleu a moderat, els opioïdes, pel dolor moderat a intens, els antidepressius i anticonvulsivants pels dolors de tipus neuropàtic i els triptans per les migranyes, tenen dos problemes bàsics. D'una banda, la seva limitada eficàcia. Encara que no és molt rigorós i només es tracta d'una estimació global, utilitzem la generalització de que els nostres fàrmacs redueixen els símptomes en només un 40% i sols en un 40% dels pacients. En qualsevol cas, el cert es que molts pacients segueixen patint dolor, de vegades molt intens, sense que els fàrmacs actuals siguin efectius. D'altra banda, el segon gran problema és la presència d'efectes adversos que limiten l'ús, sobre tot en el tractament crònic [7]. Tothom coneix els efectes secundaris que poden tenir els opioïdes, com ara la nàusea, la constipació, la depressió respiratòria que pot arribar a ser mortal i la dependència física i psíquica. Però les altres classes terapèutiques tampoc es lliuren d'afectes adversos que poden arribar a ser força greus. Tot plegat posa de manifest la urgent necessitat d'aconseguir noves alternatives terapèutiques innovadores que millorin l'eficàcia i seguretat dels tractaments actuals. Aquesta no és una tasca gens senzilla, ja que s'han dedicat molts esforços en trobar nous analgèsics i, malgrat tot, en els darrers vint anys no ha sortit al mercat pràcticament res realment innovador. Molt al contrari, aproximacions que tenien una substancial base preclínica han fracassat quan s'han traslladat als humans.

## **EL RECEPTOR SIGMA. D'UN SUBTIPUS DE RECEPTOR OPIOIDE A UNA XAPERONA MODULADA PER LLIGANDS**

Quan parlem del receptor sigma, en realitat s'han identificat dos subtipus (receptor  $\sigma_1$  i  $\sigma_2$ ) [8, 9]. Durant dècades, el receptor  $\sigma_1$  va ser confós amb un receptor opioïde, i es va classificar com un subtipus diferenciat dels clàssics mu, kappa i delta opioïdes, a causa de la reactivitat creuada d'alguns lligands, que com la N-alilmetazozina

(SKF-10,047), manifestaven alhora accions psicotomimètiques. Per augmentar la confusió, durant un temps es va identificar el receptor  $\sigma_1$  com el lloc d'unió de la fenciclidina al receptor d'NMDA [10, 11]. Tot plegat va fer que el receptor  $\sigma_1$  s'hagi considerat durant molt temps el que anomenem un *antitarget*, es a dir, una diana que en un procés d'optimització d'una nova molècula caldria evitar. Era realment, com al·ludeix el títol del meu discurs, una ventafocs de la farmacologia. Uns quants sabien que existia, però ben pocs hi volien tenir una relació perquè es considerava una diana lletja. Però finalment es va veure que no hi tenia res a veure des del punt de vista estructural amb els receptors opioides ni era el receptor de la fenciclidina. Quan finalment el receptor  $\sigma_1$  va ser clonat al 1996, primer del fetge del conill porquí [12] i més tard del ronyó de ratolí, en línies cel·lulars humanes, i en cervell de rata i ratolí (veure [13] per a revisió) es va constatar que es tracta d'una proteïna de 223 aminoàcids, principalment ancorada al reticle endoplàsmic però que també es pot trobar a les membranes plasmàtiques i nuclears, d'uns 25 kDa i molt conservada evolutivament [8, 9, 14, 15]. La seva seqüència no té cap homologia coneguda amb altres proteïnes dels mamífers. Comparteix un 30% d'identitat amb un gen de llevat que codifica una C7-C8 esterol isomerasa, necessària per la síntesi de colesterol [16, 17]. Tanmateix, la C7-C8 isomerasa dels mamífers no mostra cap semblança amb el receptor  $\sigma_1$ . Estructuralment és molt diferent als receptors mes coneguts, com ara els receptors acoblats a proteïnes G o els canals iònics. S'ha especulat molt sobre la seva disposició espacial. Durant bastants anys, el receptor  $\sigma_1$  es dibuixava amb dos segments transmembrana, amb un domini N-terminal extracel·lular i un altre C-terminal intracel·lular. Després es va discutir molt sobre quina era realment la disposició espacial d'aquests dominis fins que finalment la publicació en 2016 a *Nature* [18] del cristall del receptor en complex amb dos lligands (PD-144418 i 4-IBP) ha revelat que el receptor  $\sigma_1$  és una estructura trimèrica, amb cada protòmer amb només un segment transmembrana i que el seu domini C-terminal es pla, associat a la cara citoplasmàtica de la membrana del reticle endoplàsmic i amb una estructura *cupin-like*  $\beta$ -barrel, que té el lloc d'unió de lligands enterrat al centre. Aquest lloc d'unió de lligands és de naturalesa hidrofòbica i molt flexible, el que permet que lligands amb diferent estructura química es fixin (Figura 1).

Del receptor  $\sigma_2$  encara es sap menys que del  $\sigma_1$ . A l'any 2011, el receptor  $\sigma_2$  es va identificar com un component de membrana del receptor 1 de la progesterona [19], però s'ha qüestionat molt aquesta identificació i fa pocs mesos s'ha identificat com la proteïna TMEM97 [20]. El que si es sap és que està implicat en molts processos cel·lulars, com ara la proliferació, apoptosi, dendritogènesis, sinaptogènesis i plasticitat neuronal, l'activació del citocrom P450 i senyalització d'esteroides, entre d'altres [21-23].

El receptor  $\sigma_1$  està àmpliament distribuït en òrgans perifèrics i diferents àrees del sistema nerviós central (SNC) que intervenen en processos tan variats com poden ser la memòria, emoció, i les funcions sensorial i locomotora [24-27]. En particular, els receptors  $\sigma_1$  s'expressen en àrees clau per al control del dolor, com són les capes superficials de l'arrel dorsal de la medul·la espinal, a la matèria grisa periacueductal, al *locus coeruleus*, a l'amígdala, a la medul·la rostrventral i, a nivell perifèric, a les neurones dels ganglis de l'arrel dorsal [28, 29]. Es remarcable la seva alta densitat en aquests ganglis de l'arrel dorsal, on s'expressa tant a les neurones sensorials com a les cèl·lules satèl·lit [30]. Sabem també que la seva expressió es regula a la baixa en les neurones axotomitzades i a les cèl·lules glials satèl·lit [31].

A nivell subcel·lular, el receptor  $\sigma_1$  es troba a estructures globulars altament enriquides en colesterol i lípids neutres a la membrana plasmàtica, l'embolcall nuclear i, principalment, al reticle endoplàsmic [32]. De fet, moltes revisions qualifiquen al receptor  $\sigma_1$  com una proteïna del reticle, on es pot trobar principalment al que anomenen MAM (*mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane*). Al MAM, el receptor  $\sigma_1$  ajuda a la conformació adequada del receptor del inositol trifosfat (IP3) per assegurar una correcta entrada de calci del reticle a la mitocòndria per la producció d'ATP [33]. El receptor  $\sigma_1$  també el tenim associat a proteïnes d'estrès, facilitant la seva translocació al nucli per augmentar la producció de proteïnes antioxidants i antiestrès [34, 35].

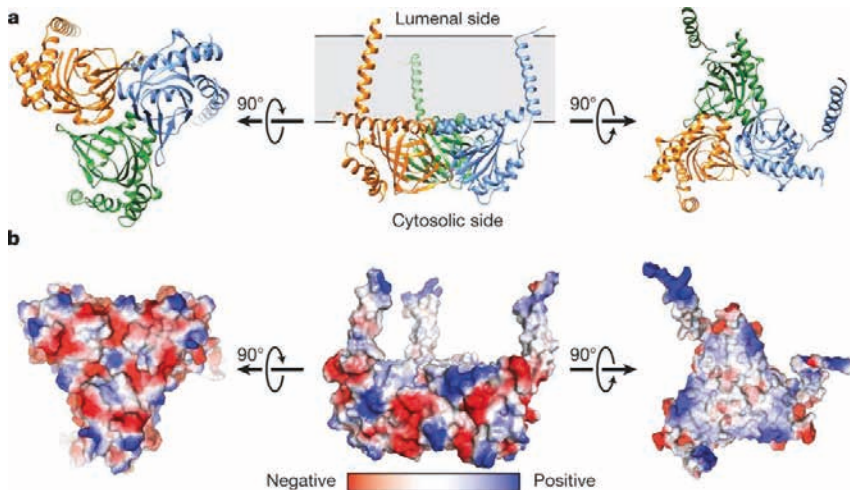


Figura 1. Estructura trimèrica del receptor  $\sigma_1$  segons Schmidt et al. *Nature* 1–4 (2016) doi:10.1038/nature 17391

## BASES MOLECULARS DEL FUNCIONAMENT DEL RECEPTOR SIGMA

Una característica diferencial amb respecte a les dianes tradicionals és que el receptor  $\sigma_1$  no té cap sistema de transducció de senyal associat, sinó que la seva funció la realitza per interacció física amb altres proteïnes, com ara receptors, canals iònics, enzims, produint canvis conformationals que acaben modulant l'activitat de la proteïna amb la qual s'associa [14, 15, 33, 36]. Això apropa al receptor  $\sigma_1$  al concepte de xaperona. Les xaperones són proteïnes que ajuden al correcte plegament d'altres, tret fonamental per assolir la seva funció fisiològica. Ara bé, es tractaria d'una xaperona amb unes característiques úniques. Si més no, seria una xaperona que pot modular la seva activitat per lligands. Molt s'ha especulat sobre quins podrien ser els lligands endògens del receptor  $\sigma_1$ . Certs neuroesteroides, com es ara la progesterona, la dihidroepiandrosterona o el sulfat de pregnenolona, interactuen amb el receptor  $\sigma_1$ , a més en direccions oposades; la dihidroepiandrosterona i el sulfat de pregnenolona ho fan en la mane-



ra que anomenen agonista, mentre que la progesterona ho faria com antagonista [37-39]. En qualsevol cas, l'atribució d'aquestes hormones com lligands endògens està encara qüestionada, existint altres molècules, com ara determinats lípids com la esfingosina o molècules més senzilles com la dimetiltriptamina que s'han postulat com a tals [9, 40].

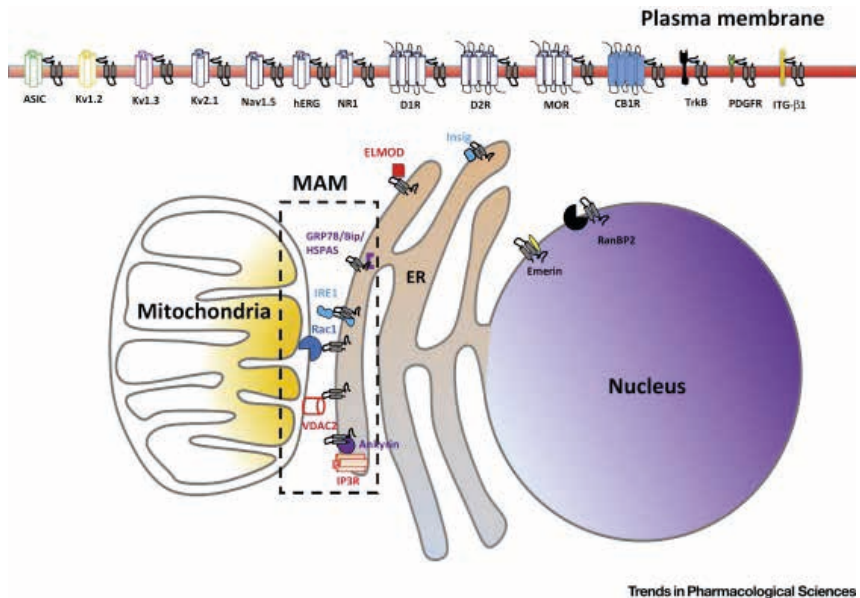


Figura 2. Proteïnes amb les que se ha demostrat experimentalment que tenen interacció física amb el receptor  $\sigma_1$ , segons Su et al., Trends Pharmacol Sci 2016

La llista de proteïnes amb les que pot interactuar el receptor  $\sigma_1$  és enorme i, cada cop que es revisa la literatura se n'estan trobant de noves (Figura 2). De fet, amb anàlisis proteòmic i bioinformàtics s'han predit un nombre elevat de possibles proteïnes amb les que el receptor  $\sigma_1$  podria interactuar potencialment i de les que es necessita una confirmació experimental [33]. Per no fer el llistat interminable, només esmentaré algunes d'aquestes proteïnes per la seva rellevància en el camp del dolor, que és en el que estem treballant en particular.

## **1. Interacció amb canals iònics**

Els nociceptors que tenim en el cos permeten detectar estímuls nocius i transmetre aquesta sensació al SNC mitjançant potencials d'acció, que impliquen la generació de corrents iòniques. El descobriment de la interacció del receptor  $\sigma_1$  amb un gran nombre de canals iònics ha permès entendre perquè els lligands del receptor  $\sigma_1$  poden modular la transmissió del dolor i els processos de sensibilització associats.

### **1.1. Canals de sodi dependents de voltatge**

Encara no s'ha descrit la interacció directa dels receptors  $\sigma_1$  amb canals de sodi dependents de voltatge neuronals però si s'ha descrit la interacció física amb el canal de sodi  $\text{Na}_v1.5$  cardíac [41], una interacció que pot ser modulada per lligands sigma com ara el lligand no selectiu haloperidol, considerat com un antagonista del receptor  $\sigma_1$  amb una afinitat en l'ordre nanomolar, o l'isòmer dextrorrotatori de la pentazocina, amb també alta afinitat  $\sigma_1$  però perfil agonista. S'especula que el mateix pot succeir amb altres canals de sodi, com ara el canal de sodi  $\text{Na}_v1.8$ , un canal de sodi dependent de voltatge, insensible a la tetrodotoxina i que s'expressa en els ganglis de l'arrel dorsal amb una forta implicació en la modulació del dolor.

### **1.2. Canals iònics sensibles a àcid**

Els canals iònics sensibles a àcid (ASICs) són canals de sodi activats per protons extracel·lulars. Estan involucrats en la nocicepció però també en altres processos fisiològics com són l'aprenentatge, la memòria i en situacions patològiques, com l'ictus isquèmic [42]. S'ha descrit una interacció directa entre el receptor  $\sigma_1$  i els ASICs, que pot estar modulada pel lligands del receptor receptor  $\sigma_1$ . Així, l'haloperidol es capaç de reduir aquesta interacció en aproximadament un 50% [43]. En el dolor per isquèmia, l'antagonista BD-1047 redueix l'alodínia mecànica de manera sinèrgica amb l'amilorida, un bloquejant ASIC, mentre que l'agonista PRE-084 produeix alodínia quan s'administra junt amb una solució àcida [44].

### **1.3. Canals de potassi dependents de voltatge**

Els canals de potassi són responsables de la repolarització quan es produeix un potencial d'acció, limitant l'excitabilitat neuronal. Per tant, estan també involucrats en la nocicepció [45]. S'ha demostrat una interacció física amb els canal de potassi  $\text{K}_v1.2$  i  $\text{K}_v1.4$ . Ambdós

canals tenen un paper rellevant en la transmissió del dolor. Particularment el  $K_v1.4$  es el subtipus expressat en neurones de petit diàmetre dels ganglis de l'arrel dorsal. Per tant, aquest subtipus de canal s'encarrega de la conductància del potassi en les fibres nociceptores  $A\delta$  i C [46]. Fins i tot hi ha autors que han suggerit que el receptor  $\sigma_1$  podria ser de fet una subunitat auxiliar d'aquests tipus de canal [47].

#### **1.4. Canals de potassi activats per calci**

A més dels canals de potassi dependents de voltatge, el receptor  $\sigma_1$  regula els canals de potassi de baixa conductància (SK) activats per calci [48]. Aquests canals produeixen hiperpolarització de la membrana secundària al increments de calci produïts per potencials d'acció repetits, reduint alhora la entrada de calci a través del receptor del NMDA. S'ha descrit que l'agonista (+)-pentazocina potencia les respostes induïdes per NMDA per inhibició dels canals SK en cèl·lules piramidals de l'hipocamp de rata [48]. De totes maneres, resultats controvertits amb altres lligands i en altres àrees cerebrals fan difícil generalitzar aquesta interacció.

#### **1.5. Canals de calci dependents de voltatge**

S'ha proposat la interacció entre els receptors  $\sigma_1$  i els canals de calci dependents de voltatge endògens expressats a la línia de ganglis retinals RGC-5 [49,50]. L'agonista SKF-10047 podia bloquejar aquestes corrents de calci a la línia cel·lular i també en cultius primaris de ganglis retinals de rata. Aquesta interacció s'ha pogut trobar en altres territoris, com a les neurones de ganglis cervicals, i per els canals de calci dependents de voltatge de tipus N, L, P/Q y R [51].

#### **1.6. Canals de calci activats per lligands**

La interacció del receptor  $\sigma_1$  amb el receptor del NMDA s'ha estudiat amb bastant profunditat [52-54]. L'activació dels receptors  $\sigma_1$  comporta un augment de l'estat de fosforilació del receptor de l'NMDA, que implica a nivell bioquímic un augment de la seva activitat, amb entrada de calci extracel·lular i, a nivell de comportament, un augment de la percepció del dolor. Recentment, s'ha descrit una interacció física directa del receptor  $\sigma_1$  amb el segment C-terminal de la subunitat NR1 del receptor del NMDA [55]. Aquesta interacció física també modula la relació entre els receptors opioides i l'activitat del receptor NMDA [56, 57]. Els treballs del Dr. Garzón de l'Institut Ca-

jal de Madrid i amb qui col·laborem des de fa anys han estat cabdals per entendre aquesta interrelació. L'activació del receptor mu opioide fa que el receptor  $\sigma_1$  s'associï amb el receptor NMDA, potenciant la seva activitat i en conseqüència posant en marxa mecanismes de control negatiu de l'activitat mu opioide. El grup del Dr. Garzón ha demostrat com els antagonistes del receptor  $\sigma_1$  disminueixen aquesta associació, augmentant l'analgèsia opioide i reduint el desenvolupament de la tolerància. Aquests estudis també han permès entendre perquè l'activació del receptor  $\sigma_1$  és pronociceptiva, ja que la major associació impedeix la regulació del receptor NMDA per reguladors negatius del mateix, com ara la calci-calmodulina, per tant produint l'augment de l'activitat NMDA, entrada de calci i augment de la sensibilització. Totes aquestes evidències també suggereixen un paper del receptor  $\sigma_1$  en la regulació de la plasticitat sinàptica. El receptor del NMDA intervé en diferents formes de plasticitat, incloent la potenciació a llarg termini i la sensibilització central, fenòmens que es troben a l'arrel de processos de facilitació del dolor com són la hiperalgèsia i l'alodínia [58, 59].

## **2. Interacció amb receptors acoblats a proteïnes G (GPCR) i maquinària intracel·lular associada**

Varies de les proteïnes que es sap s'associen amb el receptor  $\sigma_1$  són receptors acoblats a proteïnes G clarament involucrats en el dolor com són el receptor cannabinoid CB1 i els receptors mu opioïdes [60,61]. El grup de Kim va demostrar una interacció física entre els receptors  $\sigma_1$  i els mu opioide, amb conseqüències funcionals [60]. Similarment als receptors mu opioïdes, s'ha descrit una interacció física i funcional amb els receptors CB1 [61]. Els receptors per a cannabinoides també juguen un paper en l'analgèsia i s'ha demostrat que estan distribuïts tant a nivell perifèric com central en regions importants per a la transmissió del dolor [62]. En realitat, actualment es considera que els receptors  $\sigma_1$ , els mu i els NMDA, per una banda, i els  $\sigma_1$ , CB1 i NMDA per una altra, formen complexos multiproteics, dels quals també forma part la *histidine triad nucleotide binding protein 1* (HINT1). Els inhibidors de la HINT1 també augmenten la analgèsia de la morfina i redueixen la tolerància a la mateixa [63]. De fet, també s'ha descrit la interacció física entre el receptor  $\sigma_1$  i la HINT1 [64].

Els nociceptors s'activen per mediadors com el glutamat, la bradicini-

na i la substància P que actuen mitjançant GPCRs acoblats a proteïnes  $G_{\alpha q}$ . Aquestes proteïnes  $G_{\alpha q}$  condueixen a l'activació de la cascada de segons missatgers intracel·lulars per mediació de la fosfolipasa C (PLC), que porta a l'alliberació de calci dels seus magatzems intracel·lulars [65]. La capacitat dels receptors  $\sigma_1$  de modular aquesta via, i així de manera indirecta, de tots els GPCRs acoblats a la via de senyalització PLC-inositol trifosfat ( $IP_3$ )-calci, representa un altre vincle entre el receptor  $\sigma_1$  i la modulació del dolor. L'activació dels receptors  $\sigma_1$  estimula la PLC per produir  $IP_3$  [66], que alhora promou la sortida de calci del reticle al citoplasma per mediació del'activació dels receptors d' $IP_3$  i també a la mitocondria a través del MAM [67]. L'activació dels receptors  $\sigma_1$  disminueix la seva interacció amb altres proteïnes del reticle, com ara l'ankirina i la BiP, mentre que augmenta la interacció amb el receptor de l' $IP_3$ , facilitant el flux de calci. Aquest increment de calci es pot revertir amb un antagonista del receptor  $\sigma_1$  [68].

## **MODULACIÓ FARMACOLÒGICA DELS RECEPTORS SIGMA-1. AGONISTES I ANTAGONISTES**

Els lligands del receptor  $\sigma_1$  els classifiquem en agonistes i antagonistes, tot i que aquí aquesta classificació és molt més difusa que quan parlem d'altres dianes terapèutiques com ara un GPCR. Recordem tal i com hem esmentat, que els receptors  $\sigma_1$  no tenen un sistema propi de transducció de senyal associat al propi receptor, sinó que modulen l'activitat, i per tant, la transducció de senyals de les dianes amb les que s'associa. Per tant, ens trobem amb paradoxes a la literatura on substàncies classificades com agonistes es comporten igual que els antagonistes o que la mateixa substància, en funció de la concentració, pugui manifestar efectes contraris. El que és cert es que moltes vegades utilitzem antagonistes perquè bloquegen els efectes dels agonistes i viceversa. Això ens serveix, junt amb les aproximacions genètiques, com es la utilització d'animals *knock-out* pel receptor  $\sigma_1$  (KO  $\sigma_1$ ), per assegurar la implicació del receptor  $\sigma_1$  en el fenomen observat. Sobre tot a partir dels treballs del grup del Dr. Garzón, ja esmentats, coneixem millor les bases moleculars que expliquen què estan fent els agonistes i els antagonistes a nivell de la interacció del receptor  $\sigma_1$  amb el receptor del NMDA, però encara queda camí per

recórrer en la caracterització de la funcionalitat dels lligands del receptor  $\sigma_1$ .

A causa de l'ampli espectre d'efectes moduladors dels receptors  $\sigma_1$  i de la seva distribució relativament ampla en el sistema nerviós central i en òrgans perifèrics, s'han proposat un gran nombre de possibles aplicacions terapèutiques pels fàrmacs que interactuen amb aquest receptor [9, 15, 69, 70]. Encara que moltes d'aquestes indicacions proposades són en l'àmbit neuropsiquiàtric, per exemple, l'esquizofrènia, la depressió, i les drogo dependències [36, 71-73], algunes indicacions suggerides no hi tenen res a veure, com ara la cardioprotecció [74] o el càncer [75]. Encara que el paper del receptor  $\sigma_1$  en cadascun d'aquest camps terapèutics mereixeria una revisió completa, tant llarga com la que estic fent, em centraré en el camp del dolor, que es en el que tenim una evidència més de primera mà.

## ANTAGONISTES SIGMA I ANALGÈSIA

El paper del receptor  $\sigma_1$  en la modulació dels processos nociceptius s'ha estudiat des de fa més de 20 anys. Al principi es van utilitzar eines farmacològiques poc selectives, fàrmacs amb afinitat pel receptor  $\sigma_1$  però amb afinitat per altres dianes, el que feia difícil generalitzar alguns resultats. Entre aquests fàrmacs trobem l'haloperidol, amb afinitat nanomolar pel receptor  $D_2$  de dopamina, però també per receptor  $\sigma_1$ , i altres pertanyent a diferents classes terapèutiques, com ara antidepressius (fluvoxamina, sertralina i altres), antitussígens (carbetapentà i dextrometorfà), analgèsics (pentazozina) i fàrmacs pel tractament de la malaltia d'Alzheimer com el donepezil. L'haloperidol actua com antagonista, mentre que fluvoxamina, carbetapentà, dextrometorfà, pentazozina i donepezil ho fan com agonistes [76]. L'aparició de productes quelcom més selectius pel receptor, alguns dels quals van arribar a proves clíniques en patologies neuropsiquiàtriques, com ara la igmesina (depressió i malaltia d'Alzheimer), la panamesina (esquizofrènia), la siramesina (ansietat), el rimcazol (trastorns psicòtics) i l'eliprodil (traumatisme cranial i ictus), entre altres, ens va proporcionar noves eines, encara que alguns d'aquests fàrmacs tenien encara poca selectivitat, sobre tot amb respecte al receptor  $\sigma_2$ . Molts d'ells són productes subòptims des del punt de vista farmacològic.

cinètic i fisicoquímic, el que fa que no quedi clar si la seva falta de progressió en clínica fos deguda a la diana o al propi compost. Altres productes, com els antagonistes NE-100, BD-1047 i BD-1063 i els agonistes PRE-084, SKF-10,047 i l'isòmer dextrorrotatori de la pentazozina o (+)-pentazozina són accessibles a nivell comercial i han estat àmpliament utilitzats pels investigadors per esbrinar el paper del receptor  $\sigma_1$  en el camp del dolor. Malgrat tot, alguns d'ells encara tenen problemes de selectivitat, el que fa perilloses les generalitzacions a partir de les dades d'un sol compost. L'aparició del compost d'Esteve E-52862, també conegut com S1RA i ara, després de l'acord de llicència del compost a la companyia Mundipharma-Purdue com MR-309, ha resultat una eina molt útil per poder valorar el paper dels receptors  $\sigma_1$  en una determinada patologia, ja que té una alta selectivitat pel receptor  $\sigma_1$  ( $K_i = 17$  nM) i una gran selectivitat amb respecte a moltes altres dianes, incloent el receptor  $\sigma_2$ , pel qual manifesta una selectivitat de més de 500 vegades [77].

El nostre coneixement del potencial dels antagonistes del receptor  $\sigma_1$  en el tractament del dolor i dels mecanismes pels quals aquests fàrmacs fan els seus efectes es pot agrupar en dos grans apartats, d'una banda la modulació de la analgèsia opioide i per altra, els efectes dels antagonistes per si mateixos en diferents tipus de dolor, sobre tot els de naturalesa neuropàtica, però també en altres de diferent etiologia, com són el dolor inflamatori, el visceral, el orofacial, l'isquèmic i el post-operatori.

## **1. Modulació de la analgèsia opioide**

Les primeres evidències de la participació del receptor  $\sigma_1$  en analgèsia van venir de la mà dels treballs de Chien i Pasternak, als anys 90. Van demostrar que el receptor  $\sigma_1$  produïa un control inhibitori tònic sobre la antinocicepció induïda pels receptors opioides. Els agonistes del receptor  $\sigma_1$  inhibien la antinocicepció de la morfina. En canvi els antagonistes i els oligonucleòtids antisentit augmenten aquests efectes de la morfina, així como de molts agonistes de receptors opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  [78-81]. Aquesta inhibició i potenciació no era produïda per la interacció física dels lligands  $\sigma_1$  amb els receptors opioides, però sí que s'ha vist que els antagonistes, i no els agonistes, mouen la corba dosis resposta de l'estimulació induïda pels agonistes  $\mu$  opioide de la unió de [ $^{35}$ S]-GTP $\gamma$ S en un factor de 3-10 vegades a la

esquerra, indicant un augment de la transducció de senyal induïda pel agonista  $\mu$  opioide [60]. Com he comentat abans, els antagonistes del receptor  $\sigma_1$  poden augmentar la analgèsia opioide alliberant els receptors  $\mu$  opioïdes de la influència negativa dels receptors del NMDA. Alhora, treballs realitzats a Esteve i per col·laboradors han demostrat que els antagonistes  $\sigma_1$  restauren l'analgèsia opioide en animals tolerants [82, 83]. En relació al lloc d'acció, aquesta modulació de la antinocicepció produïda pels opioïdes té lloc tant a nivell central, principalment supraespinal, com a nivell perifèric. L'agonista (+)-pentazozina disminueix l'analgèsia opioide en el model del *tail-flick* en el ratolí quan s'injecta a la substància gris periaqueductal, al *locus coeruleus* o a la medul·la rostroventral. Al contrari, l'antagonista haloperidol i oligonucleòtics antisentit injectats a la medul·la rostroventral incrementen la analgèsia de la morfina [84, 85]. A nivell perifèric, els antagonistes BD-1063, BD-1047, NE-100 i E-52862, que no tenen efecte sobre la nocicepció mecànica quan s'administren per via intraplantar, potencien els efectes de dosis inactives de la morfina [30, 86]. Resultats similars es troben amb altres opioïdes com el fentanil, l'oxicodona, la buprenorfina, el tramadol i, fins i tot, amb l'opioide perifèric loperamida. Els efectes dels antagonistes desapareixen quan s'administren conjuntament amb l'agonista PRE-084. Aquesta dada, a més de la potenciació de l'efecte de la morfina tant administrada localment o sistèmica en els ratolins KO  $\sigma_1$  verifiquen el paper del receptor en aquests efectes. Resultats obtinguts al nostre laboratori corroboren àmpliament aquests conceptes. Així, la administració de loperamida no té efecte per si mateixa en la prova del *tail-flick* en rates, però es veu fortament potenciada si s'administra combinada amb l'E-52862. La naturalesa perifèrica de la interacció es confirma perquè pot ser bloquejada per la administració sistèmica de l'antagonista opioide perifèric naloxona metiodida [87].

És molt important esmentar que l'increment de la potencia analgèsica dels opioïdes quan es co-administren amb els antagonistes del receptor  $\sigma_1$  no està associada a un increment dels efectes secundaris. Per exemple, en estudis fets al nostre laboratori, l'antagonista E-52862 potencia l'analgèsia de diferents opioïdes a la prova del *tail flick* en el ratolí, un efecte que desapareix en el ratolí KO  $\sigma_1$ . En canvi, la dependència física, la inhibició del trànsit intestinal i la midriasi no es van afectar i, fins i tot, alguns efectes negatius de la morfina es van veure



disminuïts amb la co-administració del E-52862, com són la tolerància i el *rewarding* [82]. Aquestes dades fonamenten l'aplicació dels antagonistes  $\sigma_1$  com a teràpia adjuvant del tractament amb fàrmacs opioides.

## 2. Antagonistes $\sigma_1$ pel tractament del dolor neuropàtic

El dolor neuropàtic es defineix per la IASP com aquell 'dolor causat per una lesió o malaltia del sistema nerviós somatosensorial, ja sigui perifèric o central'. Aquest tipus de dolor és de tipus crònic i pot ser extraordinàriament intens e incapacitant pels pacients. Molts dels pacients són insensibles als antiinflamatoris no esteroïdals i tenen relativa resistència als opioides. És un dels tipus de dolor en el que la manca de tractaments segurs i efectius és mes palesa i és un repte en la cerca de nous fàrmacs analgèsics [88].

Els estudis amb nous antagonistes selectius del receptor  $\sigma_1$ , així com l'ús ampli del ratolí KO  $\sigma_1$  han permès afirmar que el receptor  $\sigma_1$  és un participant crític en la modulació del comportament dolorós en condicions de sensibilització i cronicitat, el que suporta l'ús dels antagonistes  $\sigma_1$  per aquest tipus de dolor [70, 89]. El ratolí KO  $\sigma_1$  té una percepció normal i respon normalment a estímuls de naturalesa diferent, com ara mecànics, tèrmics i químics. Així doncs, l'absència del receptor no interfereix en la percepció d'alguns dels estímuls que apliquem en els models farmacològics [77, 90, 91]. En canvi, el ratolí KO  $\sigma_1$  te reduïda la resposta bifàsica a la injecció intraplantar de formalina [90], així com l'alodínia mecànica per administració intraplantar de capsaïcina [92]. Ja en models més específics de neuropatia, la hipersensibilitat mecànica i al fred induïda pel paclitaxel [93] o be per lligadura parcial del nervi ciàtic (PSNL) [91] es troben molt disminuïdes en els ratolins KO  $\sigma_1$ . Els antagonistes  $\sigma_1$  no modifiquen la percepció del dolor en models clàssics de nocicepció tèrmica (*tail flick* o *hot plate*) o mecànica (*paw pressure test*) [86,91], però en canvi en situacions de sensibilització reproduïxen el comportament observat en el ratolí KO  $\sigma_1$ . L'haloperidol i els seus metabòlits amb activitat antagonista  $\sigma_1$ , així com l'E-52862 inhibeixen el dolor produït per la formalina [77, 94] i també la sensibilització produïda per la capsaïcina en els ratolins [77, 95]. Els antagonistes  $\sigma_1$  també manifesten efectes beneficiosos en els models de paclitaxel [93] i PSNL [77]. En un model d'autoadministració, els animals amb neuropatia

per PSNL i no els animals *sham* (es a dir, operats però sense lligadura parcial del nervi) es autoadministraven E-52862, amb una reducció de les mesures d'hipersensibilitat, així com una millora del component emocional negatiu associat al dolor, mesurat com la preferència per una solució de sucrosa al 2%. L'absència d'autoadministració als animals *sham* indica la manca de efectes reforçants del producte, el que es un avantatge important respecte a analgèsics amb acció reforçant com ara els opioïdes [96].

A nivell molecular, l'activació del receptor  $\sigma_1$  s'ha associat amb l'activació de la *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) a la medul·la espinal, cosa que s'ha posat de manifest en diferents models de dolor neuropàtic, com ara la constricció crònica dels ganglis de l'arrel dorsal, el ja esmentat model de PSNL i a la neuropatia induïda per paclitaxel [91, 93, 97]. En particular, la fosforilació de la ERK a la medul·la espinal s'associa amb alodínia mecànica i al fred en els diferents models animals de dolor neuropàtic. En concordança, el ratolí KO  $\sigma_1$ , el qual mostra alodínia al fred i mecànica reduïda i alodínia absent en aquests models de neuropatia, també mostra una reducció de la fosforilació de la ERK a la medul·la espinal [91, 93]. L'activació de la ERK porta com a conseqüència la fosforilació de la subunitat NR1 del receptor de l'NMDA, augmentant la seva activitat durant la neuropatia. Sabem alhora que el receptor  $\sigma_1$  modula la activitat del receptor NMDA ja que, d'una banda el receptor  $\sigma_1$  s'associa físicament amb el receptor NMDA, controlant la seva influència negativa sobre l'activitat del receptor mu opioïde [83], que els agonistes del receptor  $\sigma_1$  augmenten la fosforilació d'NR1 induïda per dolor, mentre que els antagonistes fan el contrari [53] i que els lligands  $\sigma_1$  són capaços de modular la entrada de calci a través del receptor d'NMDA [52]. Per tant, cobra molt sentit la hipòtesi de que els receptors  $\sigma_1$  modulen l'activitat dels receptors d'NMDA a les neuropaties, i que els antagonistes del receptor  $\sigma_1$  en aquest context funcionarien principalment contrarestant l'activació dels receptors d'NMDA.

En concordança amb aquests resultats, el fenomen de *wind-up* espinal com a resposta a l'estimulació repetida de fibres C està reduït en el ratolí KO  $\sigma_1$  i també en ratolins salvatges tractats amb antagonistes  $\sigma_1$ , el que indica un paper del receptor en els mecanismes de sensibilització central i plasticitat sinàptica [77, 91, 98].

Tots aquests resultats, en el seu conjunt, són consistents en el paper del receptor com un element modulador en els mecanismes que condueixen a la sensibilització en el dolor de tipus neuropàtic, així com una nova diana per fàrmacs pel tractament d'aquest tipus de dolor.

### **3. Antagonistes $\sigma_1$ pel tractament del dolor inflamatori**

El dolor inflamatori es tracta principalment amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), paracetamol, glucocorticoides i, en casos extrems, opioides. La resposta inflamatòria aguda es pot controlar relativament be amb aquests fàrmacs, però la utilitat d'aquests fàrmacs en el dolor associat a la patologia crònica, com ara a l'artrosi o l'artritis reumatoide, es mes aviat limitada i, per tant, hi ha una necessitat mèdica important en el tractament del dolor inflamatori crònic.

La participació del receptor  $\sigma_1$  en el dolor de tipus inflamatori te una història bastant recent, a partir de dades en models animals utilitzant el ratolí KO  $\sigma_1$  i amb lligands del receptor (veure [99] per revisió). La inactivació genètica del receptor  $\sigma_1$ , al contrari del que passa en molts models de dolor de tipus neuropàtic, en les nostres mans no modifica la hipersensibilitat produïda per la carragenina o pel *complete Freund Adjuvant* (CFA) [100]. Això no es sorprenent, ja que el dolor de tipus neuropàtic i l'inflamatori tenen diferències fisiopatològiques importants. El dolor inflamatori està causat per la sobreproducció de mediadors, com ara la bradicinina, prostaglandines, leucotriens, serotonina, histamina, substància P, adenosina, citocines, entre altres, mentre que el dolor neuropàtic es deu principalment al dany directe sobre nervis perifèrics, que comporta una activitat contínua dels nociceptors i la conseqüent sensibilització perifèrica i central [101]. Malgrat tot, l'administració d'antagonistes  $\sigma_1$  és efectiva en aquests models de dolor inflamatori. Per exemple, l'E-52862 té efectes antihiperalgèsics similars a ibuprofè o celecoxib en el model de carragenina, model agut de dolor inflamatori i també en el model crònic de CFA. Al contrari que els antiinflamatoris no esteroïdes, aquest efecte te lloc sense activitat antiinflamatòria, ja que l'edema induït per la carragenina no s'afecta en el ratolí KO  $\sigma_1$  i tampoc pel tractament amb E-52862 o BD-1063 en animals salvatges [100, 102].

Els mecanismes moleculars dels efectes dels antagonistes del receptor  $\sigma_1$  en aquest tipus de dolors s'han explorat només de manera parcial.

S'ha explicat la inhibició de la hiperalgèsia tèrmica i mecànica induïda per zimosan per part del antagonista  $\sigma_1$  BD-1047 com una inhibició de l'activació tant de les neurones espinals, mesurada com immunoreactivitat a Fos, PKC, i fosforilació d'NR1 dependent de PKC, com microglial, mesurada com inhibició de l'activació per fosforilació de la MAPK p-38 i immunoreactivitat a IL-1 $\beta$  [103]. S'han proposat altres mecanismes per explicar l'efecte dels antagonistes  $\sigma_1$ , com la modulació de l'alliberament de calci induït per bradicinina [68] o la modulació de la senyalització de l'NO [104].

Una conseqüència interessant dels estudis que s'han fet al voltant del dolor de tipus inflamatori es la extraordinària rellevància del component perifèric de la modulació dels receptors  $\sigma_1$  [102]. L'estratègia de desenvolupar nous fàrmacs que no actuïn a nivell central o de fàrmacs que es puguin administrar localment pot permetre reduir els efectes secundaris associats al pas al sistema nerviós central a través de la barrera hematoencefàlica. El grup del Dr Baeyens a Granada ha demostrat que els receptors  $\sigma_1$  perifèrics són crítics per explicar la acció antinociceptiva dels antagonistes  $\sigma_1$  en els models de dolor inflamatori. Per exemple, l'administració local, en aquest cas intraplantar, de diferents antagonistes  $\sigma_1$  podia reduir completament la hiperalgèsia induïda per carragenina, un efecte bloquejat per l'agonista PRE-084 [102]. Com ja he esmentat, la densitat de receptors  $\sigma_1$  als ganglis de l'arrel dorsal és molt alta, el que concorda amb un paper rellevant del receptor en processos perifèrics.

## **4. Antagonistes $\sigma_1$ per altres tipus de dolor**

### **4.1. Dolor visceral**

El dolor de tipus visceral és molt freqüent i una de les principals causes de visita mèdica [105]. Els símptomes, mecanismes fisiopatològics i la resposta al tractament farmacològic són molt diferents a les que tenim al dolor de tipus somàtic [106]. Malgrat la seva importància, s'ha fet poca recerca respecte al paper del receptor  $\sigma_1$  en el dolor visceral. El grup del Dr Baeyens a Granada va avaluar els models de dolor visceral induït per capsaicina intracolònica [107]. Van observar que la capsaicina intracolònica produïa diferents comportaments associats a dolor en el animal, així com hiperalgèsia mecànica referida a l'abdomen, tant en animals salvatges com als ratolins KO  $\sigma_1$ , encara

que en aquests darrers els comportaments estaven reduïts a aproximadament la meitat. Es van provar diferents antagonistes del receptor  $\sigma_1$ , com ara el BD-1063, l'E-52862 i l'NE-100, els quals per via subcutània van reduir el nombre de comportaments dolorosos i van revertir la hiperalgèsia mecànica a nivells basals en el ratolí salvatge. Aquests efectes no es van veure als ratolins KO  $\sigma_1$ , el que un cop més evidencia que el mecanisme dels fàrmacs està lligat a la seva interacció amb el receptor  $\sigma_1$ . Aquest mateix grup està treballant en altres models de dolor visceral, amb resultats molt interessants i que es publicaran molt aviat i que suporten el potencial ús d'antagonistes del receptor  $\sigma_1$  en el tractament de la síndrome de dolor a la bufeta.

## 4.2. Dolor orofacial

Algunes de les condicions doloroses amb més prevalença i debilitants venen de estructures innervades pel sistema trigeminal, es a dir, cap, cara, musculatura masticatòria, articulació temporomandibular i estructures associades [108]. Aquests tipus de condicions són difícils i complexes de tractar, ja que el dolor és de per ell mateix complex i pot venir de moltes causes, tant físiques com psicològiques.

El paper dels receptors  $\sigma_1$  en el dolor orofacial va ser estudiat per Kwon *et al*, que van descriure una disminució del comportament dolorós per l'administració de l'antagonista BD-1047 en un model de cefalea per l'administració intracisternal de capsaïcina a rates [109]. A més, l'antagonista BD-1047 reduïa la immunoreactivitat de Fos i la fosforilació de la subunitat NR1 del receptor d'NMDA en el nucli trigeminal caudal. Donat que en el mal de cap, incloent la migranya, hi ha activació del nucli trigeminal caudal, els autors proposen l'ús dels antagonistes  $\sigma_1$  pel tractament de les migranyes. De manera consistent, l'administració continuada intracisternal de l'agonista PRE-084 produeix activació del nucli trigeminal caudal, amb augment de la immunoreactivitat a Fos i  $\Delta$ FosB i fosforilació del receptor d'NMDA i de la ERK, tot correlacionat amb un increment dels comportaments d'empolainament i rascat per part dels animals [110]. Els autors també hipotetitzen que els neuroesteroides poden ésser desencadenants de la migranya en humans, que com sabem es al voltant de 3 cops més freqüent en dones que en homes, i que molt habitualment produeix dolor durant la fase peri-menstrual, on els nivells de progesterona, que com he esmentat és un antagonista del receptor  $\sigma_1$ ,

són baixos [111]. En concordança amb aquesta hipòtesi, la injecció de progesterona redueix els símptomes de la migranya tant en humans com en animals [112, 113], mentre que els neuroesteroides agonistes, com la dehidroepiandrosterona, són pronociceptius [114]. Altres autors han mostrat l'activitat de l'antagonista del receptor  $\sigma_1$  BD-1047 en el model de dolor orofacial per formalina, el que reforça el paper del receptor  $\sigma_1$  en el dolor desenvolupat en aquest territori [115, 116].

### **4.3. Dolor isquèmic**

S'ha demostrat recentment la contribució dels receptors  $\sigma_1$  perifèrics en el dolor isquèmic en un model d'alodínia mecànica induïda per trombosi a la rata. Els autors demostren que l'expressió del receptor  $\sigma_1$  està incrementada a la pell, al nervi ciàtic i als ganglis de l'arrel dorsal 3 dies després de la inducció del trombus. Sembla ser que en aquest model el receptor  $\sigma_1$  es troba acoblat amb els *acid-sensing ion channels* (ASICs) i amb receptors purinèrgic P2X, ja que l'antagonista  $\sigma_1$  BD-1047 actua de manera sinèrgica amb el bloquejant ASIC amilorida i amb l'antagonista P2X TNP-ATP [44].

### **4.4. Dolor post-operatori**

Treballs fets al nostre laboratori han involucrat al receptor  $\sigma_1$  en el dolor post-operatori, utilitzant el model d'incisió plantar [117]. No es van observar diferències en l'adquisició d'hiperalgèsia tèrmica quan es van comparar ratolins salvatges en els ratolins KO  $\sigma_1$ , però sí que l'alodínia mecànica revertia abans en aquests darrers, amb una reducció de la immunoreactivitat a c-Fos a l'asta dorsal ipsilateral de la medul·la espinal als 4 dies de l'operació. L'antagonista E-52862 va inhibir la hipersensibilitat en animals operats salvatges (i no ens els KO  $\sigma_1$ ) d'una manera semblant a la morfina, mentre que l'ibuprofè i el celecoxib es van quedar curts en un model que és molt rigorós. Així doncs, aquests resultats suggereixen el possible ús d'antagonistes  $\sigma_1$  en el dolor post-operatori.

## CONCLUSIONS I FUTURES DIRECCIONS

Tots els efectes farmacològics reportats amb els lligands del receptor  $\sigma_1$ , pronociceptius en el cas dels agonistes i antinociceptius en el cas dels antagonistes, són consistents amb un paper del receptor  $\sigma_1$  en els processos de sensibilització central i a la hipersensibilitat al dolor i clarament suggereixen un potencial dels fàrmacs antagonistes pel tractament de dolors de tipus neuropàtic, però també en altres tipus de dolor, com pot ser el dolor inflamatori, visceral, isquèmic, postoperatori i orofacial. Els primers resultats obtinguts en estudis clínics de fase II amb l'antagonista E-52862 d'Esteve estan demostrant eficàcia com a adjuvant al tractament opioide, i, molt important, en diferents dolors de tipus neuropàtic, com són el post-herpètic, el diabètic, el post-operatori i l'induït per quimioteràpia. Tot això està confirmant tota la informació preclínica generada amb l'antagonista. És, doncs, una bona notícia que una investigació preclínica extensa i acurada acabi tenint una traducció en clínica, avalant el potencial d'aquests compostos en un camp terapèutic tant necessitat de noves aproximacions. S'ha postulat que els lligands dels receptors  $\sigma_1$  no tenen efectes per sí mateixos, però que en canvi modulen l'activitat dels sistemes de transducció de senyal que s'activen en altres sistemes en condicions patològiques, quan les proteïnes diana prenen una conformació inestable propensa a la interacció amb el receptor  $\sigma_1$  [9, 14, 36, 68]. Per tant, els lligands del receptor  $\sigma_1$  podrien comportar-se com a fàrmacs ideals, ja que només serien eficaços en condicions patològiques, però inactius en la condició sana. Aquest concepte és molt important en termes de seguretat, ja que un analgèsic ideal hauria de ser capaç de modificar els processos que desemboquen en la cronificació del dolor sense afectar les funcions fisiològiques normals. Al contrari d'analgèsics com els opioïdes, els antagonistes  $\sigma_1$  no modifiquen la percepció sensorial normal. De fet, en el cas dels antagonistes  $\sigma_1$  no s'han descrit efectes secundaris limitants en els estudis preclínic i, de moment, la clínica apunta a una bona tolerabilitat d'aquests compostos. Els antagonistes  $\sigma_1$  no sols podrien ser útils per si mateixos, sinó que podrien també ser una part destacada d'una estratègia d'analgèsia multimodal, ja que potencien els efectes d'altres fàrmacs com ara opioïdes, però sense incrementar significativament els efectes adversos. Encara queda molt camí per recórrer, però som realment optimistes en el sentit que d'aquí no masses anys, molècules amb acció selectiva

antagonista  $\sigma_1$  siguin accessibles per als nostres pacients i representin una innovació terapèutica realment rellevant. Queden per fer molts esforços, tant de la part de la investigació bàsica com de la investigació clínica per tal de fer possible això, però tots estem convençuts de que val la pena.

Moltes gràcies per la seva atenció.



## BIBLIOGRAFIA

1. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R (1998) Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 280: 147-151.
2. Goldberg DS, McGee SJ (2011) Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 11: 770.
3. Ger LP, Ho ST, Wang JJ, Cherng CH (1998) The prevalence and severity of cancer pain: a study of newly-diagnosed cancer patients in Taiwan. *J Pain Symptom Manage* 15: 285-293.
4. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, et al. (1994) Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 330: 592-596.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10: 287-333.
6. Gaskin DJ, Richard P (2012) The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 13: 715-724.
7. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, et al. (2012) Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 32 Suppl 1: 53-63.
8. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendan CM, Del Pozo E (2008) Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr Neuropharmacol* 6: 344-366.
9. Maurice T, Su TP (2009) The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacol Ther* 124: 195-206.
10. Zukin SR, Brady KT, Slifer BL, Balster RL (1984) Behavioral and biochemical stereoselectivity of sigma opiate/PCP receptors. *Brain Res* 294: 174-177.

11. Mendelsohn LG, Kalra V, Johnson BG, Kerchner GA (1985) Sigma opioid receptor: characterization and co-identity with the phencyclidine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 233: 597-602.
12. Hanner M, Moebius FF, Flandorfer A, Knaus HG, Striessnig J, et al. (1996) Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8072-8077.
13. Guitart X, Codony X, Monroy X (2004) Sigma receptors: biology and therapeutic potential. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 301-319.
14. Su TP, Hayashi T (2003) Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptors: towards a hypothesis that sigma-1 receptors are intracellular amplifiers for signal transduction. *Curr Med Chem* 10: 2073-2080.
15. Tsai SY, Hayashi T, Mori T, Su TP (2009) Sigma-1 receptor chaperones and diseases. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 9: 184-189.
16. Moebius FF, Reiter RJ, Hanner M, Glossmann H (1997) High affinity of sigma 1-binding sites for sterol isomerization inhibitors: evidence for a pharmacological relationship with the yeast sterol C8-C7 isomerase. *Br J Pharmacol* 121: 1-6.
17. Moebius FF, Striessnig J, Glossmann H (1997) The mysteries of sigma receptors: new family members reveal a role in cholesterol synthesis. *Trends Pharmacol Sci* 18: 67-70.
18. Schmidt HR, Zheng S, Gurpinar E, Koehl A, Manglik A, et al. (2016) Crystal structure of the human sigma1 receptor. *Nature* 532: 527-530.
19. Xu J, Zeng C, Chu W, Pan F, Rothfuss JM, et al. (2011) Identification of the PGRMC1 protein complex as the putative sigma-2 receptor binding site. *Nat Commun* 2: 380.

20. Alon A, Schmidt HR, Wood MD, Sahn JJ, Martin SF, Kruse AC (2017) Identification of the gene that codes for the Sigma-2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* May 30. pii: 201705154.
21. Guo L, Zhen X (2015) Sigma-2 receptor ligands: neurobiological effects. *Curr Med Chem* 22: 989-1003.
22. Huang YS, Lu HL, Zhang LJ, Wu Z (2014) Sigma-2 receptor ligands and their perspectives in cancer diagnosis and therapy. *Med Res Rev* 34: 532-566.
23. Abate C (2012) Sigma receptor research: progress towards diagnostic and therapeutic uses of sigma ligands. *Curr Pharm Des* 18: 861-862.
24. Wolfe SA, Jr., De Souza EB (1993) Sigma and phencyclidine receptors in the brain-endocrine-immune axis. *NIDA Res Monogr* 133: 95-123.
25. Hellewell SB, Bruce A, Feinstein G, Orringer J, Williams W, et al. (1994) Rat liver and kidney contain high densities of sigma 1 and sigma 2 receptors: characterization by ligand binding and photoaffinity labeling. *Eur J Pharmacol* 268: 9-18.
26. Kawamura K, Ishiwata K, Tajima H, Ishii S, Matsuno K, et al. (2000) In vivo evaluation of [(11)C]SA4503 as a PET ligand for mapping CNS sigma(1) receptors. *Nucl Med Biol* 27: 255-261.
27. Banister SD, Manoli M, Kassiou M (2013) The development of radiotracers for imaging sigma (sigma) receptors in the central nervous system (CNS) using positron emission tomography (PET). *J Labelled Comp Radiopharm* 56: 215-224.
28. Alonso G, Phan V, Guillemain I, Saunier M, Legrand A, et al. (2000) Immunocytochemical localization of the sigma(1) receptor in the adult rat central nervous system. *Neuroscience* 97: 155-170.

29. Kitaichi K, Chabot JG, Moebius FF, Flandorfer A, Glossmann H, et al. (2000) Expression of the purported sigma(1) (sigma(1)) receptor in the mammalian brain and its possible relevance in deficits induced by antagonism of the NMDA receptor complex as revealed using an antisense strategy. *J Chem Neuroanat* 20: 375-387.
30. Sanchez-Fernandez C, Montilla-Garcia A, Gonzalez-Cano R, Nieto FR, Romero L, et al. (2014) Modulation of peripheral mu-opioid analgesia by sigma1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 348: 32-45.
31. Bangaru ML, Weihrauch D, Tang QB, Zoga V, Hogan Q, et al. (2013) Sigma-1 receptor expression in sensory neurons and the effect of painful peripheral nerve injury. *Mol Pain* 9: 47.
32. Hayashi T, Su TP (2005) The potential role of sigma-1 receptors in lipid transport and lipid raft reconstitution in the brain: implication for drug abuse. *Life Sci* 77: 1612-1624.
33. Su TP, Su TC, Nakamura Y, Tsai SY (2016) The Sigma-1 Receptor as a Pluripotent Modulator in Living Systems. *Trends Pharmacol Sci* 37: 262-278.
34. Mori T, Hayashi T, Hayashi E, Su TP (2013) Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PLoS One* 8: e76941.
35. Hayashi T (2015) Conversion of psychological stress into cellular stress response: roles of the sigma-1 receptor in the process. *Psychiatry Clin Neurosci* 69: 179-191.
36. Su TP, Hayashi T, Maurice T, Buch S, Ruoho AE (2010) The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends Pharmacol Sci* 31: 557-566.
37. Bergeron R, de Montigny C, Debonnel G (1996) Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandroste-

- rone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci* 16: 1193-1202.
38. Yamada M, Nishigami T, Nakasho K, Nishimoto Y, Miyaji H (1994) Relationship between sigma-like site and progesterone-binding site of adult male rat liver microsomes. *Hepatology* 20: 1271-1280.
  39. Johannessen M, Fontanilla D, Mavlyutov T, Ruoho AE, Jackson MB (2011) Antagonist action of progesterone at sigma-receptors in the modulation of voltage-gated sodium channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 300: C328-337.
  40. Su TP, Hayashi T, Vaupel DB (2009) When the endogenous hallucinogenic trace amine N,N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. *Sci Signal* 2: pe12.
  41. Balasuriya D, Stewart AP, Crottes D, Borgese F, Soriani O, et al. (2012) The sigma-1 receptor binds to the Nav1.5 voltage-gated Na<sup>+</sup> channel with 4-fold symmetry. *J Biol Chem* 287: 37021-37029.
  42. Osmakov DI, Andreev YA, Kozlov SA (2014) Acid-sensing ion channels and their modulators. *Biochemistry (Mosc)* 79: 1528-1545.
  43. Carnally SM, Johannessen M, Henderson RM, Jackson MB, Edwardson JM (2010) Demonstration of a direct interaction between sigma-1 receptors and acid-sensing ion channels. *Biophys J* 98: 1182-1191.
  44. Kwon SG, Roh DH, Yoon SY, Choi SR, Choi HS, et al. (2016) Role of peripheral sigma-1 receptors in ischaemic pain: Potential interactions with ASIC and P2X receptors. *Eur J Pain* 20: 594-606.
  45. Tsantoulas C, McMahon SB (2014) Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci* 37: 146-158.

46. Rasband MN, Park EW, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, et al. (2001) Distinct potassium channels on pain-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 13373-13378.
47. Kourrich S, Hayashi T, Chuang JY, Tsai SY, Su TP, et al. (2013) Dynamic interaction between sigma-1 receptor and Kv1.2 shapes neuronal and behavioral responses to cocaine. *Cell* 152: 236-247.
48. Martina M, Turcotte ME, Halman S, Bergeron R (2007) The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus. *J Physiol* 578: 143-157.
49. Tchedre KT, Huang RQ, Dibas A, Krishnamoorthy RR, Dillon GH, et al. (2008) Sigma-1 receptor regulation of voltage-gated calcium channels involves a direct interaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 4993-5002.
50. Tchedre KT, Yorio T (2008) sigma-1 receptors protect RGC-5 cells from apoptosis by regulating intracellular calcium, Bax levels, and caspase-3 activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 2577-2588.
51. Mueller BH, 2nd, Park Y, Daudt DR, 3rd, Ma HY, Akopova I, et al. (2013) Sigma-1 receptor stimulation attenuates calcium influx through activated L-type Voltage Gated Calcium Channels in purified retinal ganglion cells. *Exp Eye Res* 107: 21-31.
52. Monnet FP, Morin-Surun MP, Leger J, Combettes L (2003) Protein kinase C-dependent potentiation of intracellular calcium influx by sigma1 receptor agonists in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 307: 705-712.
53. Kim HW, Roh DH, Yoon SY, Seo HS, Kwon YB, et al. (2008) Activation of the spinal sigma-1 receptor enhances NMDA-induced pain via PKC- and PKA-dependent phosphorylation of the NR1 subunit in mice. *Br J Pharmacol* 154: 1125-1134.

54. Roh DH, Kim HW, Yoon SY, Seo HS, Kwon YB, et al. (2008) Intrathecal administration of sigma-1 receptor agonists facilitates nociception: involvement of a protein kinase C-dependent pathway. *J Neurosci Res* 86: 3644-3654.
55. Balasuriya D, Stewart AP, Edwardson JM (2013) The sigma-1 receptor interacts directly with GluN1 but not GluN2A in the GluN1/GluN2A NMDA receptor. *J Neurosci* 33: 18219-18224.
56. Pasternak GW, Kolesnikov YA, Babey AM (1995) Perspectives on the N-methyl-D-aspartate/nitric oxide cascade and opioid tolerance. *Neuropsychopharmacology* 13: 309-313.
57. Garzon J, Rodriguez-Munoz M, Sanchez-Blazquez P (2012) Direct association of Mu-opioid and NMDA glutamate receptors supports their cross-regulation: molecular implications for opioid tolerance. *Curr Drug Abuse Rev* 5: 199-226.
58. Rygh LJ, Tjolsen A, Hole K, Svendsen F (2002) Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol* 43: 153-159.
59. Sandkuhler J (2000) Learning and memory in pain pathways. *Pain* 88: 113-118.
60. Kim FJ, Kovalyshyn I, Burgman M, Neilan C, Chien CC, et al. (2010) Sigma 1 receptor modulation of G-protein-coupled receptor signaling: potentiation of opioid transduction independent from receptor binding. *Mol Pharmacol* 77: 695-703.
61. Sanchez-Blazquez P, Rodriguez-Munoz M, Garzon J (2014) The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: implications in psychosis and schizophrenia. *Front Pharmacol* 4: 169.
62. Romero-Sandoval EA, Asbill S, Paige CA, Byrd-Glover K (2015) Peripherally Restricted Cannabinoids for the Treatment of Pain. *Pharmacotherapy* 35: 917-925.

63. Garzon J, Herrero-Labrador R, Rodriguez-Munoz M, Shah R, Vicente-Sanchez A, et al. (2015) HINT1 protein: a new therapeutic target to enhance opioid antinociception and block mechanical allodynia. *Neuropharmacology* 89: 412-423.
64. Sanchez-Blazquez P, Rodriguez-Munoz M, Herrero-Labrador R, Burgueno J, Zamanillo D, et al. (2014) The calcium-sensitive Sigma-1 receptor prevents cannabinoids from provoking glutamate NMDA receptor hypofunction: implications in antinociception and psychotic diseases. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 1943-1955.
65. Tappe-Theodor A, Constantin CE, Tegeder I, Lechner SG, Langeslag M, et al. (2012) Galpha(q/11) signaling tonically modulates nociceptor function and contributes to activity-dependent sensitization. *Pain* 153: 184-196.
66. Morin-Surun MP, Collin T, Denavit-Saubie M, Baulieu EE, Monnet FP (1999) Intracellular sigma1 receptor modulates phospholipase C and protein kinase C activities in the brainstem. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 8196-8199.
67. Shioda N, Ishikawa K, Tagashira H, Ishizuka T, Yawo H, et al. (2012) Expression of a truncated form of the endoplasmic reticulum chaperone protein, sigma1 receptor, promotes mitochondrial energy depletion and apoptosis. *J Biol Chem* 287: 23318-23331.
68. Hayashi T, Maurice T, Su TP (2000) Ca(2+) signaling via sigma(1)-receptors: novel regulatory mechanism affecting intracellular Ca(2+) concentration. *J Pharmacol Exp Ther* 293: 788-798.
69. Hayashi T (2015) Sigma-1 receptor: the novel intracellular target of neuropsychotherapeutic drugs. *J Pharmacol Sci* 127: 2-5.
70. Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM (2013) Sigma 1 receptor: a new therapeutic target for pain. *Eur J Pharmacol* 716: 78-93.



71. Hayashi T, Su TP (2008) An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the sigma 1 receptor ligand. *Expert Opin Ther Targets* 12: 45-58.
72. Hayashi T, Tsai SY, Mori T, Fujimoto M, Su TP (2011) Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Ther Targets* 15: 557-577.
73. Matsumoto RR (2009) Targeting sigma receptors: novel medication development for drug abuse and addiction. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2: 351-358.
74. Bhuiyan MS, Fukunaga K (2011) Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection. *Expert Opin Ther Targets* 15: 145-155.
75. Aydar E, Palmer CP, Djamgoz MB (2004) Sigma receptors and cancer: possible involvement of ion channels. *Cancer Res* 64: 5029-5035.
76. Almansa C, Vela JM (2014) Selective sigma-1 receptor antagonists for the treatment of pain. *Future Med Chem* 6: 1179-1199.
77. Romero L, Zamanillo D, Nadal X, Sanchez-Arroyos R, Rivera-Arconada I, et al. (2012) Pharmacological properties of S1RA, a new sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization. *Br J Pharmacol* 166: 2289-2306.
78. Chien CC, Pasternak GW (1993) Functional antagonism of morphine analgesia by (+)-pentazocine: evidence for an anti-opioid sigma 1 system. *Eur J Pharmacol* 250: R7-8.
79. Chien CC, Pasternak GW (1994) Selective antagonism of opioid analgesia by a sigma system. *J Pharmacol Exp Ther* 271: 1583-1590.
80. Chien CC, Pasternak GW (1995) (-)-Pentazocine analgesia in

- mice: interactions with a sigma receptor system. *Eur J Pharmacol* 294: 303-308.
81. Chien CC, Pasternak GW (1995) Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci Lett* 190: 137-139.
  82. Vidal-Torres A, de la Puente B, Rocasalbas M, Tourino C, Bura SA, et al. (2013) Sigma-1 receptor antagonism as opioid adjuvant strategy: enhancement of opioid antinociception without increasing adverse effects. *Eur J Pharmacol* 711: 63-72.
  83. Rodriguez-Munoz M, Sanchez-Blazquez P, Herrero-Labrador R, Martinez-Murillo R, Merlos M, et al. (2015) The sigma1 receptor engages the redox-regulated HINT1 protein to bring opioid analgesia under NMDA receptor negative control. *Antioxid Redox Signal* 22: 799-818.
  84. Mei J, Pasternak GW (2002) Sigma1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 300: 1070-1074.
  85. Mei J, Pasternak GW (2007) Modulation of brainstem opiate analgesia in the rat by sigma 1 receptors: a microinjection study. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 1278-1285.
  86. Sanchez-Fernandez C, Nieto FR, Gonzalez-Cano R, Artacho-Cordon A, Romero L, et al. (2013) Potentiation of morphine-induced mechanical antinociception by sigma(1) receptor inhibition: role of peripheral sigma(1) receptors. *Neuropharmacology* 70: 348-358.
  87. Vidal-Torres AF-P, B.; Carceller, A.; Vela, J. M.; Merlos, M.; Zamanillo, D. (2014) Supraspinal and peripheral but not intrathecal sigma-1 receptor blockade by the selective sigma-1 receptor antagonist E-52862 enhances morphine antinociception. 15th World Congress on Pain. Buenos Aires.
  88. Dray A (2008) Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth* 101: 48-58.

89. Diaz JL, Zamanillo D, Corbera J, Baeyens JM, Maldonado R, et al. (2009) Selective sigma-1 (sigma1) receptor antagonists: emerging target for the treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 9: 172-183.
90. Cendan CM, Pujalte JM, Portillo-Salido E, Montoliu L, Baeyens JM (2005) Formalin-induced pain is reduced in sigma(1) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 511: 73-74.
91. de la Puente B, Nadal X, Portillo-Salido E, Sanchez-Arroyos R, Ovalle S, et al. (2009) Sigma-1 receptors regulate activity-induced spinal sensitization and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain* 145: 294-303.
92. Entrena JM, Cobos EJ, Nieto FR, Cendan CM, Gris G, et al. (2009) Sigma-1 receptors are essential for capsaicin-induced mechanical hypersensitivity: studies with selective sigma-1 ligands and sigma-1 knockout mice. *Pain* 143: 252-261.
93. Nieto FR, Cendan CM, Sanchez-Fernandez C, Cobos EJ, Entrena JM, et al. (2012) Role of sigma-1 receptors in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. *J Pain* 13: 1107-1121.
94. Cendan CM, Pujalte JM, Portillo-Salido E, Baeyens JM (2005) Antinociceptive effects of haloperidol and its metabolites in the formalin test in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 182: 485-493.
95. Entrena JM, Cobos EJ, Nieto FR, Cendan CM, Baeyens JM, et al. (2009) Antagonism by haloperidol and its metabolites of mechanical hypersensitivity induced by intraplantar capsaicin in mice: role of sigma-1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 205: 21-33.
96. Bura AS, Guegan T, Zamanillo D, Vela JM, Maldonado R (2013) Operant self-administration of a sigma ligand improves nociceptive and emotional manifestations of neuropathic pain. *Eur J Pain* 17: 832-843.
97. Son JS, Kwon YB (2010) Sigma-1 Receptor Antagonist

- BD1047 Reduces Allodynia and Spinal ERK Phosphorylation Following Chronic Compression of Dorsal Root Ganglion in Rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 14: 359-364.
98. Mazo I, Roza C, Zamanillo D, Merlos M, Vela JM, et al. (2015) Effects of centrally acting analgesics on spinal segmental reflexes and wind-up. *Eur J Pain* 19: 1012-1020.
  99. Gris G, Cobos EJ, Zamanillo D, Portillo-Salido E (2015) Sigma-1 receptor and inflammatory pain. *Inflamm Res* 64: 377-381.
  100. Gris G, Merlos M, Vela JM, Zamanillo D, Portillo-Salido E (2014) S1RA, a selective sigma-1 receptor antagonist, inhibits inflammatory pain in the carrageenan and complete Freund's adjuvant models in mice. *Behav Pharmacol* 25: 226-235.
  101. Huang J, Zhang X, McNaughton PA (2006) Inflammatory pain: the cellular basis of heat hyperalgesia. *Curr Neuropharmacol* 4: 197-206.
  102. Tejada MA, Montilla-Garcia A, Sanchez-Fernandez C, Entrena JM, Perazzoli G, et al. (2014) Sigma-1 receptor inhibition reverses acute inflammatory hyperalgesia in mice: role of peripheral sigma-1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 3855-3869.
  103. Jeong YC, Son JS, Kwon YB (2015) The spinal antinociceptive mechanism determined by systemic administration of BD1047 in zymosan-induced hyperalgesia in rats. *Brain Res Bull* 119: 93-100.
  104. Roh DH, Choi SR, Yoon SY, Kang SY, Moon JY, et al. (2011) Spinal neuronal NOS activation mediates sigma-1 receptor-induced mechanical and thermal hypersensitivity in mice: involvement of PKC-dependent GluN1 phosphorylation. *Br J Pharmacol* 163: 1707-1720.
  105. Cervero F, Laird JM (1999) Visceral pain. *Lancet* 353: 2145-2148.

106. Sikandar S, Dickenson AH (2012) Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care* 6: 17-26.
107. Gonzalez-Cano R, Merlos M, Baeyens JM, Cendan CM (2013) sigma1 receptors are involved in the visceral pain induced by intracolonic administration of capsaicin in mice. *Anesthesiology* 118: 691-700.
108. Romero-Reyes M, Uyanik JM (2014) Orofacial pain management: current perspectives. *J Pain Res* 7: 99-115.
109. Kwon YB, Jeong YC, Kwon JK, Son JS, Kim KW (2009) The Antinociceptive Effect of Sigma-1 Receptor Antagonist, BD1047, in a Capsaicin Induced Headache Model in Rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 13: 425-429.
110. Pyun K, Son JS, Kwon YB (2014) Chronic activation of sigma-1 receptor evokes nociceptive activation of trigeminal nucleus caudalis in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 124: 278-283.
111. Benoliel R, Eliav E (2013) Primary headache disorders. *Dent Clin North Am* 57: 513-539.
112. Limmroth V, Lee WS, Moskowitz MA (1996) GABAA-receptor-mediated effects of progesterone, its ring-A-reduced metabolites and synthetic neuroactive steroids on neurogenic oedema in the rat meninges. *Br J Pharmacol* 117: 99-104.
113. Herzog AG (2007) Neuroactive properties of reproductive steroids. *Headache* 47 Suppl 2: S68-78.
114. Kwon SG, Yoon SY, Roh DH, Choi SR, Choi HS, et al. (2016) Peripheral neurosteroids enhance P2X receptor-induced mechanical allodynia via a sigma-1 receptor-mediated mechanism. *Brain Res Bull* 121: 227-232.
115. Roh DH, Yoon SY (2014) Sigma-1 receptor antagonist, BD1047 reduces nociceptive responses and phosphorylation of p38 MAPK in mice orofacial formalin model. *Biol Pharm Bull*

37: 145-151.

116. Yoon SY, Kang SY, Kim HW, Kim HC, Roh DH (2015) Clo-  
nidine Reduces Nociceptive Responses in Mouse Orofacial  
Formalin Model: Potentiation by Sigma-1 Receptor Antagonist  
BD1047 without Impaired Motor Coordination. *Biol Pharm  
Bull* 38: 1320-1327.
117. Gris GP-S, E.; Vela, J.M.; Zamanillo, D.; Merlos, M. (2014)  
Role of the sigma-1 receptor in post-operative pain in mice.  
15th World Congress on Pain. Buenos Aires.



