

SUBSTANCE P

E. Mistrová^{1,2,3}, M. Chottová-Dvořáková^{1,2}

¹Ústav fyziologie, ²Biomedicinské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze; ³Katedra teoretických oborů, Fakulta zdravotnických studií, ZČU v Plzni

Substance P (SP) je polypeptid řazený společně s neurokininem A a B (NKA, NKB), neuropeptidem K a γ (NPK, NP γ) do rodiny tachykininů. Skupinové označení tachykininy bylo zvoleno na základě schopnosti vyvolat rychlou kontrakci hladké svaloviny trávicího. Objevení SP je datováno do roku 1931, kdy byla izolována z výtazku koňského mozku a trávicího traktu (1). Původně nově objevená látka získala své pojmenování substance P neboli powder, tzn. prášek získaný z extrakčního procesu (2). V současné době se substance P odvozuje od anglického výrazu pro bolest, „pain“.

Savčí SP vzniká spolu s NKA, NPK a NP γ z TAC1 genu (preprotachykinin A, Ppt-A). Gen TAC3 (Ppt-B) kóduje prekurzorovou molekulu pouze pro NKB (3). Přepisem genu TAC1 se vznikají mRNA o 4 rozdílných izoformách α , β , γ a δ , ze všech vzniká SP, zatímco mRNA β a γ kódují pouze NKA (4, 5). To značí, že SP může být exprimována bez NKA, ale syntéza NKA je vždy sdružena s tvorbou SP. Oba tyto peptidy jsou často syntetizovány, skladovány a uvolňovány společně (3). Jednotlivé mRNA se od sebe odlišují pouze v počtu exonů. Beta mRNA obsahuje všech 7 exonů TAC1 genu, zatímco mRNA α a γ postrádají 4. a 6. exon (5). Podráždění či poškození neuronů může vést ke změnám v biosyntéze neuropeptidů v důsledku změněné genové exprese (6). Účinná bílkovina SP vzniká z prekurzorové molekuly působením peptidázy a je tvořena pouze 11 aminokyselinami (AMK): H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂. Důkladná znalost struktury a biochemických vlastností SP je nezbytná pro syntetickou přípravu agonistů a antagonistů SP, které jsou potenciálně terapeuticky využitelné.

Tvorba neuropeptidu SP probíhá v tělech neuronů na ribozomech (8, 9). Následuje zabalení do vezikul v Golgiho aparátu a skladování v perikaryonu. Biochemické a imunohistochemické metody prokázaly, že SP je transportována do centrálního i periferního výběžku primárních senzoričtých neuronů, kde probíhá konečné enzymatické opracování (10, 11). Množství SP na centrální úrovni v zadních kořenech míšních je 4× nižší v porovnání s nervovými terminály na periférii (8). Enzymy jako neutrální endopeptidáza (NEP), substanci P degradující enzym, postprolinová endopeptidáza nebo angiotenzin-konvertující enzym (ACE) se podílejí na metabolickém odbourávání SP (12–15). Místem účinku NEP je mozek, spinální mícha a periferní tkáň (16–18), zatímco ACE rozkládá SP v plazmě a mozkomíšním moku (19).

Jednotliví členové rodiny tachykininů mají stabilní a shodné pořadí AMK na hydrofobním C- konci, naproti tomu terminálová N sekvence je proměnlivá. Tato část bílkovinné molekuly je považována za rozhodující v rozpoznání specifické části receptoru a zprostředkování vazby na receptor (20). SP působí na cílové tkáni prostřednictvím tachykininových receptorů skládajících se ze 7 transmembránových domén spojených s G-proteinem (21, 22). Rozlišujeme 3 typy neurokininových receptorů NK1, NK2 a NK3 s rozdílnou silou vaznosti k endogenním tachykininům (23). Všichni zástupci tachykininů se mohou vázat na kterýkoli NK receptor, přičemž SP vykazuje nejvyšší afinitu vůči NK1 receptoru (24), NK2 receptor přednostně váže NKA a na NK3 receptor se nejsilněji váže NKB (25, 26). Naklonovaný NK1 receptor vykazuje vysoký stupeň mezidruhové homologie u člověka, myši, potkana a morčete (20). Shoda v AMK sekvenci NK1 receptoru u člověka a laboratorního potkana činí 92 % (27).

V neuroendokrinním systému vede stimulace NK receptoru prostřednictvím G proteinu k aktivaci fosfolipázy C, k přechodnému nárůstu inositoltrisfosfátu a vápenatých iontů. Zvýšená cytoplazmatická hladina vápníku má úlohu druhého posla a může způsobit aktivaci NO syntázy (NOS) závislé na vápníku za vzniku oxidu dusnatého (NO). Použití inhibitoru NOS, N-nitro-L arginin metyl esteru, vede k zeslabení odpovědi na aplikaci SP do zadních rohů míšních, což svědčí o účasti NO v signální dráze SP (28).

V imunitním systému není vazba SP zprostředkována známými a definovanými NK receptory, ale aktivuje různorodé cílové buňky nezávisle na neurokininových receptorech. Proliferace T-lymfocytů je podpořena vápníkem, jehož vstup do buňky umožnila činnost G proteinu. Navázání SP na povrch B-lymfocytů a monocytů podněcuje působení MAP kinázy a fosfolipázy D.

PERIFERNÍ ROLE SP

Výsledkem více než 80 letého výzkumu SP je zjištění, že její fyziologická úloha je značně široká. Nejdříve byl popsán její účinek na gastrointestinální trakt, kde vykazuje hypotenzní účinek a pozitivní ovlivnění kontraktility hladké svaloviny (1). Kromě toho se podílí na řadě biologických dějů jako např. růst a vývoj nervové tkáně (29), stimulace buněčného růstu *in vitro* (30), konsolidaci paměťové stopy (31), změny dechového rytmu na centrální i periferní úrovni (32) a ovlivnění sekrece slin (33, 34). Dále se uplatňuje při zvracení (35–37) a v imunitních reakcích (38).

Vysoká koncentrace SP byla u člověka prokázána v prodloužené míše, konkrétně v centru zvracení, kde se podílí na průběhu reflexu zvracení i nauzey, pocitu na zvracení. Antagonisté NK1 receptoru jsou v současné době používány v léčbě nauzey a zvracení vyvolané chemoterapií a v prevenci pooperačních nevolností (35–37).

Při regulaci zánětlivých procesů SP ovlivňuje činnost imunitních a zánětlivých buněk (38). SP byla identifikována jako mediátor neurogenního zánětu. Jedná se o zánět nervové tkáně vyvolaný působením mediátorů uvolňovaných ze sensorických nervových vláken nebo různých typů buněk na podkladě bolesti či infekce, jehož příčiny vzniku nejsou dosud jednoznačně vysvětleny. Neurogenní zánět je spouštěcím mechanismem celé řady

onemocnění, jako je astma, dystonie trávicí trubice či migrény. Řešení nedávno definovaného zánětu za využití antagonistů SP, se týká především alergologů, pneumologů, revmatologů a gastroenterologů (39).

Nejvýraznějšími příznaky neurogenního zánětu je otok a zarudnutí postižené tkáně, které jsou viditelné na povrchu kůže nebo skryté ve vnitřním orgánu. Předpokládá se, že SP je schopna indukovat akumulaci a aktivaci žírných buněk v kůži nebo v perivaskulárním prostoru. Z peptidergických sensorických vláken se uvolňuje SP, společně s CGRP i VIP, a ovlivňuje činnost žírných buněk lokalizovaných v jejich těsném sousedství (40). Vzájemný funkční vztah byl prezentován u pacientů zemřelých na infarkt myokardu. V adventicii koronární artérie ve spojitosti s infarktovým ložiskem byl výrazně zvýšen počet žírných buněk. Exocytóza zánětlivých mediátorů, především histaminu, působí ve prospěch zánětlivých změn. V adventicii koronárních arterií člověka postižených aterosklerotickými změnami byl prokázán nárůst kontaktů mezi žírnými buňkami a nervovými vlákny v porovnání s intaktními cévami (41, 42). Hojnější vzájemná komunikace se stala vodítkem pro objevení neurogenního zánětu. V modelech akutního i chronického zánětu byly prokázány změny v expresi neuropeptidů v DRG, zvýšené uvolňování SP ze sensorických zakončení i zvýšená specifická imunoreaktivita na úrovni spinální míchy (43). Chybění TAC1 genu chrání srdeční tkáň myši s virovou myokarditidou před infiltrací zánětlivých buněk, ale přímý efekt SP na zánětlivé buňky v srdci prokázán nebyl (44).

Dysregulace SP uvolňované z primárních aferentních neuronů je charakteristická pro bolestivý syndrom (45–46). Exprese všech izoforem mRNA pro SP a mRNA pro NK1 je zvýšena vlivem bolestivého podnětu a neurogenního zánětu (47).

ROLE SP V NERVOVÉM SYSTÉMU

SP působí jako neuropřenašeč i neuromodulátor v centrální i periferní nervové soustavě (48, 49). Zároveň je součástí enterického nervového systému, kde zdrojem SP je vlastní nervová pleteň uložená ve stěně trávicího traktu spolu se sensorickými neurony autonomního nervstva (49, 50).

Mezi mozkové struktury vykazující SP imunopozitivitu se řadí spinální i prodloužená mícha, Varolův most, střední mozek, mezimozek a koncový mozek spolu s čichovou korovou oblastí (51). SP a NK1 receptory jsou široce rozšířeny v limbickém systému. Oblasti spojené s emotivním a motivačním chováním, především hipokampální formace a amygdalární komplex, uvolňují endogenní SP jako součást neurochemické odpovědi na strach a úzkost (52). Využití těchto poznatků při farmakologické léčbě depresí a úzkostných stavů však naráží na obtížný průnik léčiv k mozkové tkáni (53), a proto je nutné pokračovat ve výzkumu nové třídy antagonistů SP receptorů. Využití těchto antagonistů při léčbě migrény a bolestivé diabetické neuropatie zatím příliš úspěšné nebylo (54–56).

Expresa TAC1 mRNA a přítomnost SP proteinu byla prokázána v centrální i periferní komponentě autonomního nervového systému. Stresová aktivace hypotalamu, koordinátora a spouštěče aktivity vegetativního systému, vede k aktivaci obranného či adaptivního chování jedince a ke změnám kardiovaskulárního tonu (49). SP plní roli neuromodulátoru

v autonomních gangliích. Nejvyšší koncentrace byla zjištěna v ggl. mesentericum inferior a ggl. celiacum (57–59), o něco nižší v hrudních a krčních gangliích (60). Dále byla přítomnost SP prokázána v nodózním gangliu (61), v sensorickém gangliu trojklaného nervu (62) a v gangliích zadních kořenů míšních (63).

Nález vysoké koncentrace SP v zadních rožích míšních přivedl Lembecka na myšlenku účasti SP na přenosu bolestivých podnětů (64). Tuto teorii podpořil nárůst imunoreaktivity SP v perfuzátu izolované hřbetní míchy u novorozenečích potkanů po aplikaci elektrických stimulů (65). Intenzivní periferní stimulace spouští uvolnění SP na úrovni zadních rohů míšních, kde SP působí jako neurotransmiter v přenosu bolestivých kožních podnětů. Sensorická vlákna vstupují zadními kořeny míšními do povrchových oblastí zadních rohů míšních a končí na tělech neuronů I, II a V Rexedovy zóny, která jsou první přepojovací a integrační stanicí primárních aferentních signálů. Informace dále pokračují do talamu a do různých oblastí mozku (28, 66). Vlákna obsahující SP tvoří 40 % připojení nociceptivních vláken na úrovni míchy a pouze 2 % terminál jsou ve spojení s vlákny nepřenášejícími bolest.

Modulující vliv SP na intenzitu vnímání bolestivých podnětů je umožněn zvýšením citlivosti neuronů k excitačním a inhibičním vstupním informacím (67). Centrální hypersenzitivita je podkladem pro zpoždění způsobené pomalou a protražovanou excitací (28, 66).

SP A KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

Přítomnost SP byla potvrzena v myokardu síní i komor, kde se vlákna obsahující tento neuropeptid nalézají spíše endokardiálně než epikardiálně, s vyšší koncentrací u srdeční báze v porovnání se srdečním hrotem (68). V nervových zakončeních sensorických neuronů, v srdečních gangliích a ve stěně koronárních cév se nachází SP společně s dalšími neuropeptidy, převážně s CGRP (69, 70). Těla sensorických neuronů leží v gangliích zadních kořenů míšních v rozsahu C8–Th6 (71–73) a v nodózním gangliu. Oboustranné odstranění hvězdicovitého ganglia a selektivní degenerace vagových sensorických zakončení kapsaicinem má za následek výrazný (asi 60%) úbytek SP v pravé síni (69). Toto zjištění svědčí o jiných, nenervových, zdrojích SP v srdci. V koronárních cévách byla prokázána existence malé populace buněk, přibližně 10 % endoteliálních buněk, která obsahuje a vlivem hypoxie velmi rychle uvolňuje SP. Buňky obsahující SP leží osamoceně, obklopené buňkami bez tohoto neuropeptidu (74).

Nervová vlákna obsahující SP byla detekována v oblasti sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu a dále v oblasti mezikomorového septa spolu s větvemi Hisova svazku (68). Místa pro navázání SP jsou lokalizována ve shlucích pojivové tkáně v adventicii koronárních tepen, na fibrózní tkáni tvořící srdeční skelet, na cípech mitrální i trojčípé chlopně, ale dosud nebyl nalezen důkaz o přítomnosti NK receptorů na povrchu kardiomyocytů (75). Izolované kardiomyocyty novorozenečích potkanů exprimují geny pro NK1 a NK3 receptory, avšak nikoliv pro NK2 (76). Důvodem může být skutečnost, že vlastnosti a charakteristiky kardiomyocytů se v průběhu postnatálního vývoje mohou výrazně lišit.

Na periférii byly NK receptory vázající SP prokázány ve shlučích pojivové tkáně v adventicii velkých cév, např. a. femoralis či aa. mesentericae (75).

Účinek SP je v kardiovaskulárním systému spojován s mnoha fyziologickými pochody. Uvolněná SP působí povzbudivě na aktivitu cholinergních neuronů, čímž podporuje negativně chronotropní i inotropní vliv parasympatické komponenty autonomního nervového systému na srdeční inervaci (77, 78). Kromě toho SP vykazuje silné vazodilatační účinky závislé na uvolnění a přítomnosti oxidu dusnatého (79). K zesílené vazodilataci přispívají i endoteliální buňky koronárních cév, které rovněž uvolňují SP (80). Zdroje SP jsou ideálně umístěny tak, že mohou bezprostředně ovlivňovat velikost koronárního průtoku.

SP se ukazuje být důležitým faktorem podílejícím se na zotavení myokardu, jak bylo ukázáno na ischemicko-reperfuzních modelech (81). Protektivní účinek SP v průběhu ischemicko-reperfuzního poškození je potencován vazodilatačním účinkem, který dovoluje zkvalitnit reperfuzi. Nevíme však, zda ochranný efekt SP nenastává pouze za situace, kdy je reperfuzie následována ischemií. Z výsledků experimentů lze vyvodit, že reperfuzie se významně podílí na prospěšném vlivu SP (82). Při dlouhodobém působení SP na srdeční tkáň je však její vliv nevýhodný, neboť indukuje zánětlivé změny, apoptózu, změny extracelulární matrix, a tím se podílí na nepříznivé remodelaci srdeční tkáně a vzniku srdečního selhání. Účinek SP na srdce je komplexní a stále není jasné, zda lze takto jednoduše postavit do kontrastu krátkodobé a dlouhodobé účinky. Nicméně, souhrnně se lze přiklonit na stranu prospěšnosti SP v průběhu reperfuzie, alespoň v akutní fázi. Z důvodu absence dlouhodobých studií nelze potvrdit, zda SP pokračuje ve svém protektivním účinku i po skončení úvodní reperfuzní fáze.

Signální systém SP vykazuje určité abnormality vlivem diabetu mellitu. Snížená exprese NK1 receptoru byla zjištěna v pravé síni diabetických potkanů (83). Expese SP genu a proteinu je signifikantně snížena v pravé síni diabetických pacientů v porovnání s pacienty nediabetickými (84). Sérová hladina SP byla výrazně snížena u pacientů s diabetem (85). Pokles SP i receptorové exprese v srdci pod vlivem diabetu může hrát roli v patogenezi diabetické kardiomyopatie

V průběhu různých onemocnění byla pozorována zvýšená hladina SP, jak u lidí, tak i u zvířat. Parazitární i virová infekce u laboratorních myši vede k výraznému vzestupu SP, NK1 receptoru a ke vzniku kardiomyopatie. Dochází k přestavbě srdeční tkáně, hypertrofii kardiomyocytů a apoptóze indukované pro-apoptotickými cytokiny (86). Zatímco myši postrádající gen TAC1 byly uchráněny před vývojem nepříznivé hypertrofie i dilatace levé komory (86). Nárůst hladiny SP je rovněž spojován s parazitární dilatační kardiomyopatií (87).

SOUHRN

SP je významným členem rodiny tachykininů a působí především jako excitační přenašeč. Savčí SP vzniká z TAC1 genu v tělech neuronů. Biologický účinek je zprostředkován neurokininovými receptory NK1–NK3 řazenými do skupiny receptorů spojených

s regulačním G proteinem. SP se vyskytuje v centrálním i periferním nervovém soustavě, v kardiovaskulárním, gastrointestinálním i imunitním systému. SP se podílí na širokém spektru biologických dějů jako je zvracení, vazodilace, kontrakce hladké svaloviny či podpora zánětlivých tkáňových změn. Na základě nově získaných dat dochází ke změně původní představy funkce SP pouze jako neuropřenašeče, neboť SP je uvolňována i z jiných typů buněk a její účinek na cílovou tkáň může být uskutečněn nejen prostřednictvím NK receptorů. Agonisté a antagonisté NK receptorů jsou potencionálně využitelní v léčbě celé řady onemocnění.

Substance P

SUMMARY

Substance P is a prominent member of the tachykinin family and play well-recognized role as excitatory neurotransmitter. Mammalian SP origin from TAC1 gen. The biological actions of tachykinins are mediated through three types of neurokinin receptors denoted NK1–NK3 that belongs to the family of G protein-coupled receptors. SP is widely distributed within the peripheral and central nervous systems, and in cardiovascular, gastrointestinal and immune system. Due to broad distribution in the body, SP has many physiological roles. SP is involved in vomiting, induction of vasodilation and inflammation. Currently, the theory that SP acts exclusively as neuropeptide is being change, since this neuropeptide is present in non-neuronal cells and acts via non-neurokinins receptor. Agonists and antagonists of SP receptor could provide clinical solutions for a variety of diseases.

LITERATURA

1. Euler V., Gaddum J. H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.* 72, 1931: 74–87. – 2. Gaddum J. H., Schild H.: Depressor substances in extracts of intestine. *J. Physiol.* 83, 1934: 1–14. – 3. Steinhoff M. S et al.: Tachykinins and their receptors: Contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol. Rev.* 94, 2014: 265–301. – 4. Pennefather J. N., Lecci A., Candenas M. L. et al.: Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci. England*, 2004: 1445–1463. – 5. Page N. M.: Hemokinins and endokinins. *Cell Mol Life Sci.* 61, 2004: 1652–1663. – 6. Carter M. S., Krause J. E.: Structure, expression, and some regulatory mechanisms of the rat preprotachykinin gene encoding substance P, neurokinin A, neuropeptide K, and neuropeptide gamma. *J. Neurosci.* 10, 1990: 2203–2214. – 7. Hokfelt T., Zhang X., Wiesenfeld-Hallin Z.: Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. *Trends Neurosci. England.*, 1994: 22–30. – 8. Harmar A., Schofield J. G., Keen P.: Cycloheximide-sensitive synthesis of substance P by isolated dorsal root ganglia. *Nature* 284, 1980: 267–269. – 9. Harmar A., Keen P.: Synthesis, and central and peripheral axonal transport of substance P in a dorsal root ganglion-nerve preparation in vitro. *Brain Res. Netherlands*, 1982: 379–385. – 10. Nakanishi S.: Substance P precursor and kininogen: their structures, gene organizations, and regulation. *Physiol. Rev.* 67, 1987: 1117–1142. – 11. Otsuka M., Yoshioka K.: Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol. Rev.* 73, 1993: 229–308. – 12. Matsas R., Kenny A. J., Turner A. J.: The metabolism of neuropeptides. The hydrolysis of peptides, including enkephalins, tachykinins and their analogues, by endopeptidase-24. *Biochem. J.* 223, 1984:

433–440. – 13. Probert L., Hanley M. R.: The immunocytochemical localisation of 'substance-P-degrading enzyme' within the rat spinal cord. *Neurosci. Lett.* 78, 1987: 132–137. – 14. Skidgel R. A., Erdos E. G.: Cleavage of peptide bonds by angiotensin I converting enzyme. *Agents Actions Suppl.* 22, 1987: 289–296. – 15. Blumberg S., Teichberg V. I., Charli J. L. et al.: Cleavage of substance P to an N-terminal tetrapeptide and a C-terminal heptapeptide by a post-proline cleaving enzyme from bovine brain. *Brain Res.* 192, 1980: 477–486. – 16. Hooper N. M., Turner A. J.: Isolation of two differentially glycosylated forms of peptidyl-dipeptidase A (angiotensin converting enzyme) from pig brain: a re-evaluation of their role in neuropeptide metabolism. *Biochem. J.* 241, 1987: 625–633. – 17. Sakurada T., Tan-No K., Yamada T. et al.: Phosphoramidon potentiates mammalian tachykinin-induced biting, licking and scratching behaviour in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 37, 1990: 779–783. – 18. Di Maria G. U., Bellofiore S., Geppetti P.: Regulation of airway neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Eur. Respir. J.* 12, 1998: 1454–1462. – 19. Wang L. H., Ahmad S., Benter I. F. et al.: Differential processing of substance P and neurokinin A by plasma dipeptidyl(amino)peptidase IV, aminopeptidase M and angiotensin converting enzyme. *Peptides* 12, 1991: 1357–1364. – 20. Vaught J. L.: Substance P antagonists and analgesia: a review of the hypothesis. *Life Sci.* 43, 1988: 1419–1431. – 21. Gerard N. P., Bao L., Xiao-Ping H. et al.: Molecular aspects of the tachykinin receptors. *Regul. Pept.* 43, 1993: 21–35. – 22. Nakanishi S.: Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev. Neurosci.* 14, 1991: 123–136. – 23. Regoli D., Boudon A., Fauchere J. L.: Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol. Rev.* 46, 1994: 551–599. – 24. Mantyh P. W., Pinnock R. D., Downes C. P. et al.: Correlation between inositol phospholipid hydrolysis and substance P receptors in rat CNS. *Nature* 309, 1984: 795–797. – 25. Kerdelhue B., Gordon K., Williams R. et al.: Stimulatory effect of a specific substance P antagonist (RPR 100893) of the human NK1 receptor on the estradiol-induced LH and FSH surges in the ovariectomized cynomolgus monkey. *J. Neurosci. Res. United States* 1997: 94–103. – 26. Stahl S. M.: Peptides and psychiatry, Part 3: substance P and serendipity: novel psychotropics are a possibility. *J. Clin. Psychiatry* 60, 1999: 140–141. – 27. Gerard N. P., Garraway L. A., Eddy R. L. et al.: Human substance P receptor (NK-1): organization of the gene, chromosome localization, and functional expression of cDNA clones. *Biochemistry* 30, 1991: 10640–10646. – 28. Radhakrishnan V., Henry J. L.: Electrophysiology of neuropeptides in the sensory spinal cord. *Prog. Brain Res.* 104, 1995: 175–195. – 29. Park S. W., Yan Y. P., Satriotomo I. et al.: Substance P is a promoter of adult neural progenitor cell proliferation under normal and ischemic conditions. *J. Neurosurg.* 107, 2007: 593–599. – 30. Reid T. W., Murphy C. J., Iwahashi C. K. et al.: Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P. *J. Cell Biochem.* 52, 1993: 476–485. – 31. Huston J. P., Hasenohrl R. U., Boix F. et al.: Sequence-specific effects of neurokinin substance P on memory, reinforcement, and brain dopamine activity. *Psychopharmacology (Berl.)* 112, 1993: 147–162. – 32. Bonham A. C.: Neurotransmitters in the CNS control of breathing. *Respir Physiol. Netherlands.* 1995: 219–230. – 33. Ekstrom J.: Autonomic control of salivary secretion. *Proc. Finn Dent. Soc.* 85, 1989: 323–331. – 34. Suzuki Y., Itoh H., Amada K. et al.: Significant increase in salivary substance p level after a single oral dose of cevimeline in humans. *Int. J. Pept.* 2013, 2013: 6P. – 35. Steinhoff M. S., Mentzer B., Geppetti P. et al.: Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol. Rev.* 94, 2014, 265–301. – 36. Kakuta N., Tsutsumi Y. M., Horikawa Y. T. et al.: Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. *J. Med. Invest. Japan.* 2011: 246–251. – 37. Vallejo M. C., Phelps A. L., Ibinson J. W. et al.: Aprepitant plus ondansetron compared with ondansetron alone in reducing postoperative nausea and vomiting in ambulatory patients undergoing plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 129, 2012: 519–526. – 38. Kavelaars A., Broeke D., Jeurissen F. et al.: Activation of human monocytes via a non-neurokinin substance P receptor that is coupled to Gi protein, calcium, phospholipase D, MAP kinase, and IL-6 production. *J. Immunol.* 153, 1994: 3691–3699. – 39. Kopriva F.: Neurogenní zánět 2009. – 40. Li W. W., Guo T. Z., Liang D. Y. et al.: Substance P signaling controls mast cell activation, degranulation, and nociceptive sensitization in a rat fracture model of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 116, 2012: 882–895. – 41. Ebertz J. M., Hirshman C. A., Kettelkamp N. S. et al.: Substance P-induced histamine release in human cutaneous mast cells. *J. Invest Dermatol.* 88, 1987: 682–685. – 42. Laine P., Naukkarinen A., Heikkilä L. et al.: Adventitial mast cells connect with sensory nerve fibers in atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 101, 2000: 1665–1669. – 43. Schaible H. G., Jarrott B., Hope P. J. et al.: Release of immunoreactive substance P in the spinal cord during development of acute arthritis in the knee joint of the cat: a study with antibody microprobes. *Brain Res. Netherlands* 1990:

214–223. – 44. Robinson P., Garza A., Moore J. et al.: Substance P is required for the pathogenesis of EMCV infection in mice. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2, 2009: 76–86. – 45. Massaad C. A., Safieh-Garabedian B., Poole S. et al.: Involvement of substance P, CGRP and histamine in the hyperalgesia and cytokine upregulation induced by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J. Neuroimmunol.* Netherlands 2004: 171–182. – 46. Vergnolle N., Bunnett N. W., Sharkey K. A., Brussee V. et al.: Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. *Nat. Med. United States* 2001: 821–826. – 47. McCarson K. E.: Central and peripheral expression of neurokinin-1 and neurokinin-3 receptor and substance P-encoding messenger RNAs: peripheral regulation during formalin-induced inflammation and lack of neurokinin receptor expression in primary afferent sensory neurons. *Neuroscience.* United States 1999: 361–370. – 48. Pernow B.: Substance P. *Pharmacol. Rev.* 35, 1983: 85–141. – 49. Kramer M. S., Cutler N., Feighner J. et al.: Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science.* 281, 1998: 1640–1645. – 50. Sternini C., Su D., Gamp P. D et al.: Cellular sites of expression of the neurokinin-1 receptor in the rat gastrointestinal tract. *J. Comp. Neurol.* 358, 1995: 531–540. – 51. Shults C., Quirion R., Chronwall B.: A comparison of the anatomical distribution of substance P and substance P receptors in the rat central nervous system. *Peptides* 5, 1984: 1097–1128. – 52. Rupniak N. M., Kramer M. S.: Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol. Sci. England* 1999: 485–490. – 53. Ratti E., Bellew K., Bettica P. et al.: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the novel NK1 receptor antagonist casopitant in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 2011: 727–733. – 54. Goldstein D. J., Offen W. W., Klein E. G. et al.: Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia.* Norway 2001: 102–106. – 55. Goldstein D. J., Wang O., Saper J. R. et al.: Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study. *Cephalalgia.* 17, 1997: 785–790. – 56. Sindrup S. H., Graf A., Sfikas N.: The NK1-receptor antagonist TKA731 in painful diabetic neuropathy: a randomised, controlled trial. *Eur. J. Pain.* England, 2006: 567–571. – 57. Helke C. J., Neil J. J., Massari V. J. et al.: Substance P neurons project from the ventral medulla to the intermediolateral cell column and ventral horn in the rat. *Brain Res.* 243, 1982: 147–152. – 58. Helke C. J., Hill K. M.: Immunohistochemical study of neuropeptides in vagal and glossopharyngeal afferent neurons in the rat. *Neurosci.* 26, 1988: 539–551. – 59. Bergner A. J., Murphy S. M., Anderson C. R.: After axotomy, substance P and vasoactive intestinal peptide expression occurs in pilotomotor neurons in the rat superior cervical ganglion. *Neuroscience.* United States, 2000: 611–618. – 60. Hokfelt T., Elfvin L. G., Schultzberg M. et al.: On the occurrence of substance P-containing fibers in sympathetic ganglia: immunohistochemical evidence. *Brain Res.* Netherlands, 1977: 29–41. – 61. Hamid Q., Belvisi M. G., Stretton D. et al.: Localization of beta pre-protachykinin mRNA in nodose ganglion. *Neuropeptides.* 20, 1991: 145–150. – 62. Kiyama H., Morita Y., Noguchi K. et al.: Demonstration of rat preprotachykinin A mRNA in the rat trigeminal ganglion by in situ hybridization histochemistry. *J. Chem. Neuroanat.* 1, 1988: 125–132. – 63. Sternini C.: Tachykinin and calcitonin gene-related peptide immunoreactivities and mRNAs in the mammalian enteric nervous system and sensory ganglia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 298, 1991: 39–51. – 64. Lembeck F.: [Central transmission of afferent impulses. III. Incidence and significance of the substance P in the dorsal roots of the spinal cord]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 219, 1953: 197–213. – 65. Otsuka M., Konishi S.: Release of substance P-like immunoreactivity from isolated spinal cord of newborn rat. *Nature.* 264, 1976: 83–84. – 66. Henry J. L.: Substance P and inflammatory pain: potential of substance P antagonists as analgesics. *Agents Actions Suppl.* 41, 1993: 75–87. – 67. De Felipe C., Herrero J. F., O'Brien J. A. et al.: Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature.* 392, 1998: 394–397. – 68. Wharton J., Polak J. M., McGregor G. P. et al.: The distribution of substrate P-like immunoreactive nerves in the guinea-pig heart. *Neuroscience.* 6, 1981: 2193–2204. – 69. Dalsgaard C. J., Franco-Cereceda A., Saria A. et al.: Distribution and origin of substance P- and neuropeptide Y-immunoreactive nerves in the guinea-pig heart. *Cell Tissue Res.* 243, 1986: 477–485. – 70. Weihe E., Reinecke M., Opherck D. et al.: Peptidergic innervation (substance P) in the human heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 13, 1981: 331–333. – 71. Janes R. D., Brandys J. C., Hopkins D. A. et al.: Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am. J. Cardiol.* 57, 1986: 299–309. – 72. Kuo D. C., Oravitz J. J., DeGroat W. C.: Tracing of afferent and efferent pathways in the left inferior cardiac nerve of the cat using retrograde and transganglionic transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 321, 1984: 111–118. – 73. Vance W. H., Bowker R. C.: Spinal origins of cardiac afferents from the region of the left anterior descending artery. *Brain Res.* 258, 1983: 96–100. – 74. Milner P., Ralevic V., Hopwood A. M. et al.: Ultrastructural localisation of substance P and choline

acetyltransferase in endothelial cells of rat coronary artery and release of substance P and acetylcholine during hypoxia. *Experientia*. 45, 1989: 121–125. – 75. Walsh R. J., Weglicki W. B., Correa-de-Araujo R.: Distribution of specific substance P binding sites in the heart and adjacent great vessels of the Wistar white rat. *Cell Tissue Res*. 284, 1996: 495–500. – 76. Church D. J., Arkininstall S. J., Vallotton M. B. et al.: Stimulation of atrial natriuretic peptide release by neurokinins in neonatal rat ventricular cardiomyocytes. *Am. J. Physiol*. 270, 1996: H935–944. – 77. Hoover D. B.: Effects of substance P on rate and perfusion pressure in the isolated guinea pig heart. *J. Pharmacol Exp Ther*. 252, 1990: 179–184. – 78. Hoover D. B., Chang Y., Hancock J. C. et al.: Actions of tachykinins within the heart and their relevance to cardiovascular disease. *Jpn J. Pharmacol*. 84, 2000: 367–373. – 79. Loesch A., Burnstock G.: Ultrastructural localisation of serotonin and substance P in vascular endothelial cells of rat femoral and mesenteric arteries. *Anat. Embryol. (Berl)*. 178, 1988: 137–142. – 80. Bossaller C., Reither K., Hehlert-Friedrich C. et al.: In vivo measurement of endothelium-dependent vasodilation with substance P in man. *Herz*. 17, 1992: 284–290. – 81. Zhong B., Wang D. H.: TRPV1 gene knockout impairs preconditioning protection against myocardial injury in isolated perfused hearts in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. United States*, 2007: 1791–1798. – 82. Zhang R. L., Guo Z., Wang L. L. et al.: Degeneration of capsaicin sensitive sensory nerves enhances myocardial injury in acute myocardial infarction in rats. *Int. J. Cardiol.*, 2012: 41–47. – 83. Chottová Dvořáková M., Slavíková J., Kummer W.: Substance P receptor in normal and diabetic rat heart. *Physiol. Res*. 56, 2007: 13P. – 84. Ejaz A., LoGerfo F. W., Khabbaz K. et al: Expression of Neuropeptide Y, Substance P, and their receptors in the right atrium of diabetic patients. *Clin. Transl. Sci*. 4, 2011: 346–350. – 85. Kunt T., Forst T., Schmidt S. et al.: Serum levels of substance P are decreased in patients with type 1 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 108, 2000: 164–167. – 86. D'Souza M., Garza M. A., Xie M. et al.: Substance P is associated with heart enlargement and apoptosis in murine dilated cardiomyopathy induced by *Taenia crassiceps* infection. *J. Parasitol*. 93, 2007: 1121–1127. – 87. Melendez G. C., Li J., Law B. A et al.: Substance P induces adverse myocardial remodelling via a mechanism involving cardiac mast cells. *Cardiovasc. Res. England*, 2011: 420–429.

Adresa autorky: E. M., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň