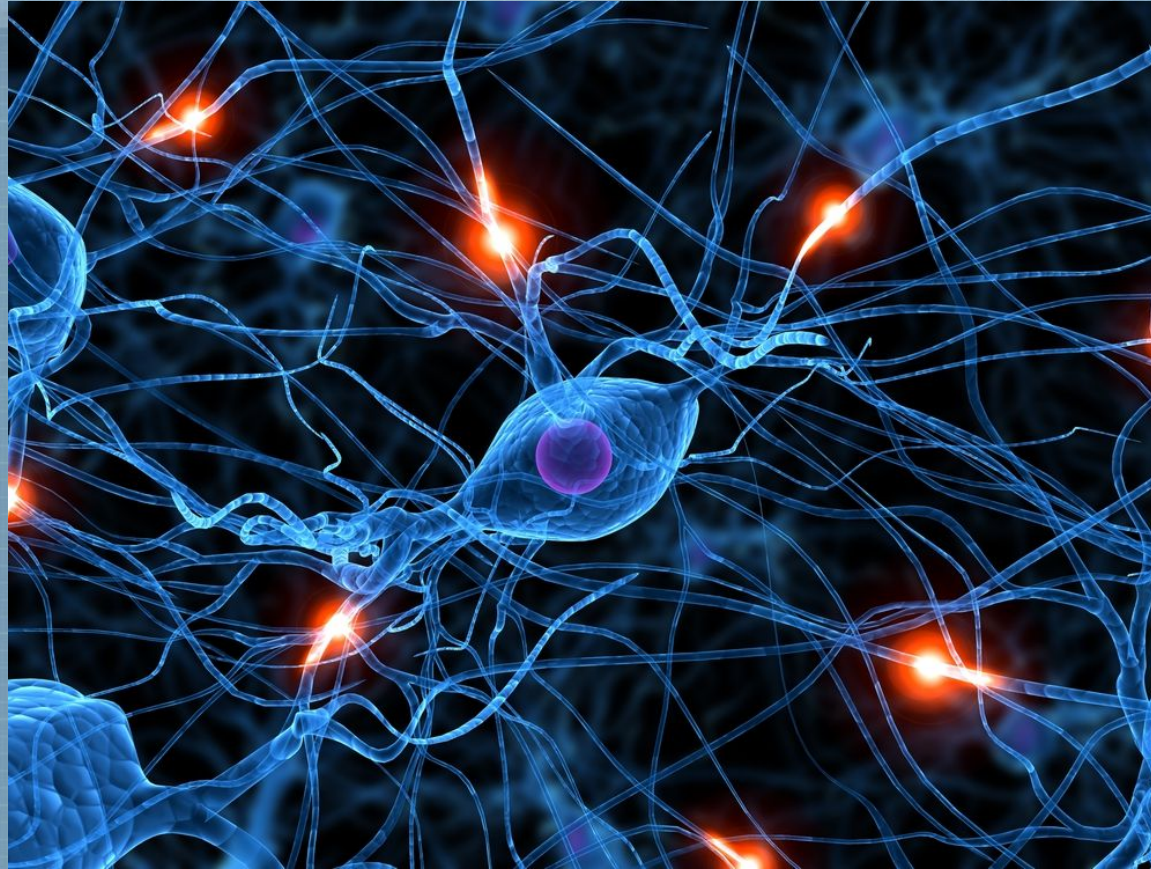


SUBSTANȚA P

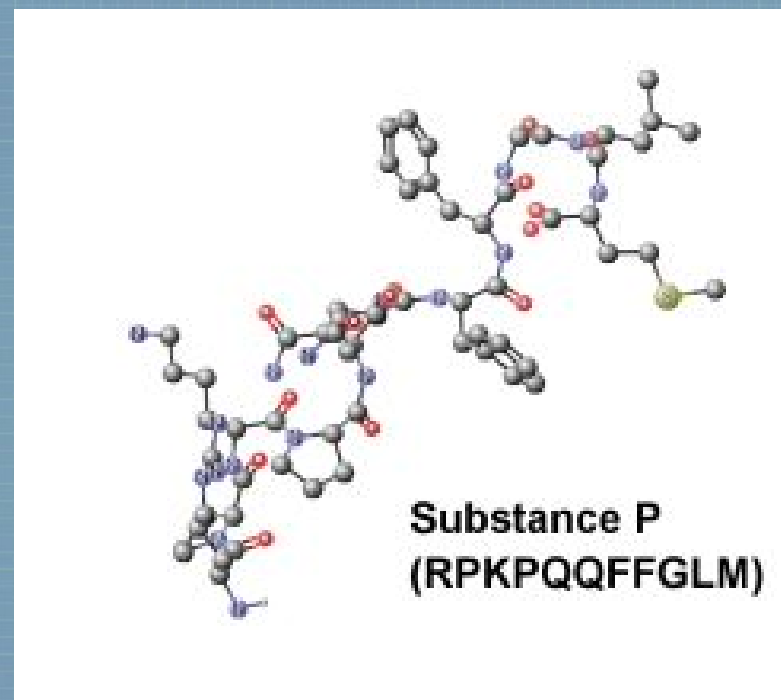
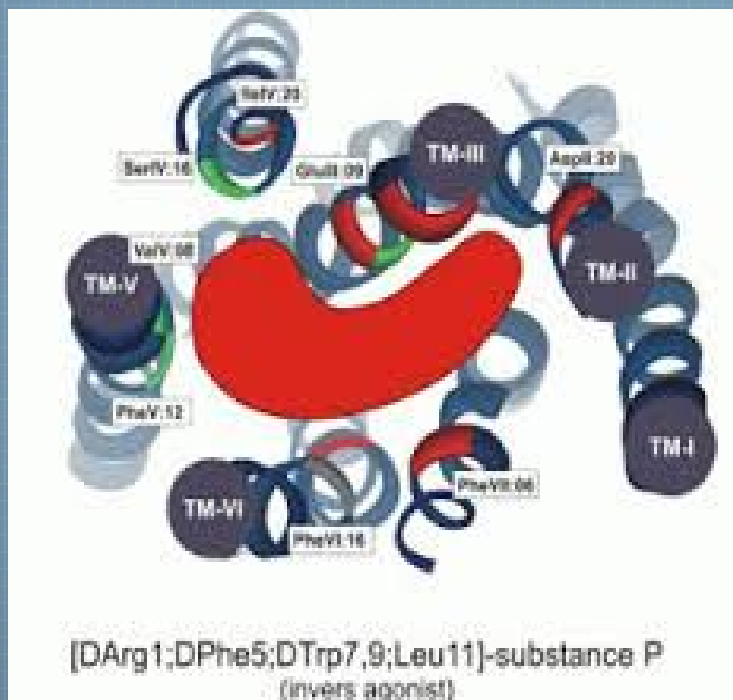


Medic rezident
Dr Chalkitis Ioannis

Substanța P (SP) aparține unei familii de neuropeptide denumite tahikinine. Cele mai cunoscute tahikinine sunt: substanța P, neurokinina A și neurokinina B; acțiunile lor biologice sunt mediate prin receptori specifici de pe suprafața celulară: NK1, NK2 și NK3.(20)

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-amide

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11



Descoperirea substanței P

Substanța P (SP) a fost descoperită în 1931 de către Ulf von Euler și John H. Gaddum ca extract de țesut care a provocat contracția intestinală in vitro.

Distribuția SP în țesuturi și acțiunile sale biologice au fost investigate în continuare în deceniile următoare.(2)

- Pentru descoperirile sale în acest domeniu, Ulf von Euler a primit Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 1970.(3)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1970



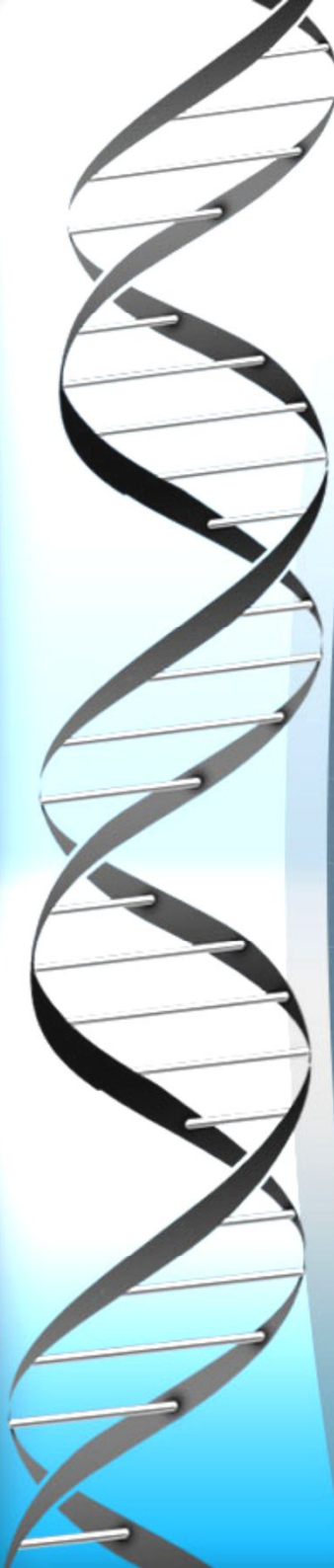
Sir Bernard Katz
Prize share: 1/3



Ulf von Euler
Prize share: 1/3



Julius Axelrod
Prize share: 1/3

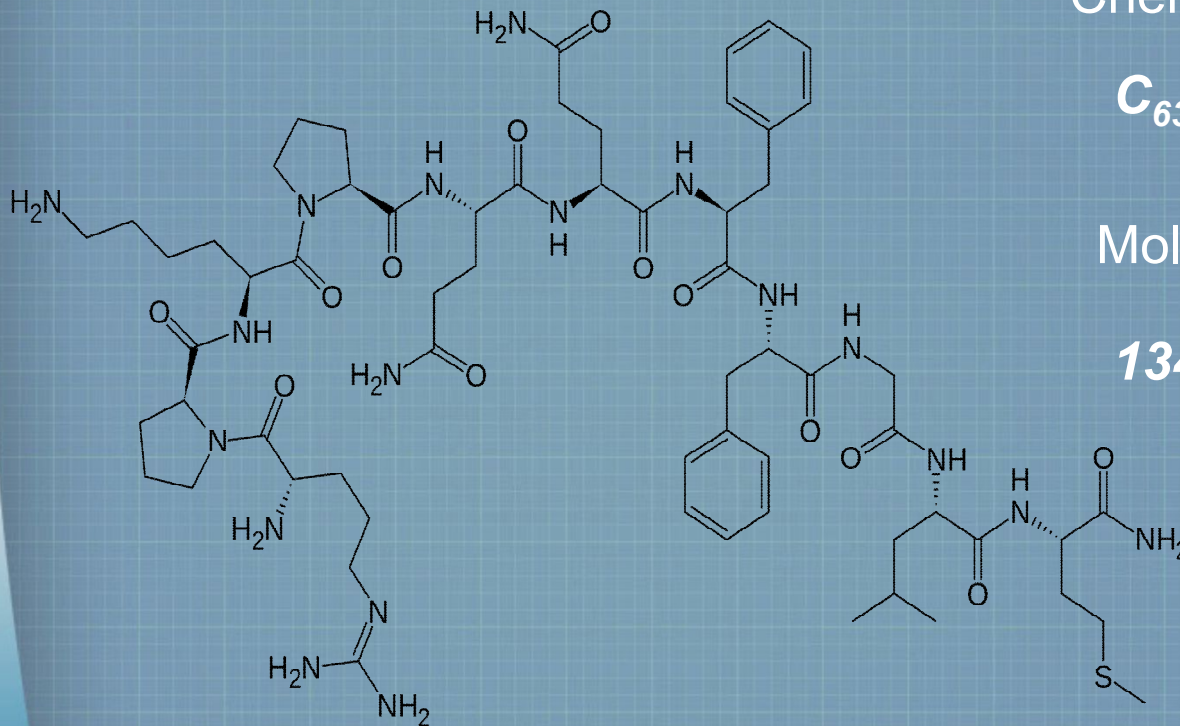
- 
- Susan Leeman și colegii săi din Boston, la începutul anilor 1970 au identificat formula chimică a SP, fiind primii care au sintetizat compusul, permițând testarea efectelor SP în modele fiziologice, prin radioimunotestare și imunohistochimie. (1)

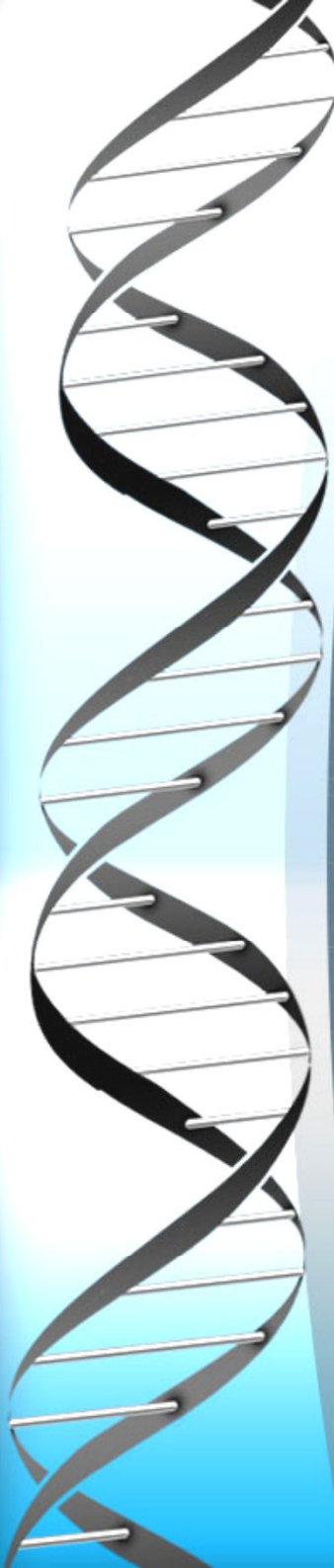
Chemical formula :



Molar mass :

1347.63 g/mol



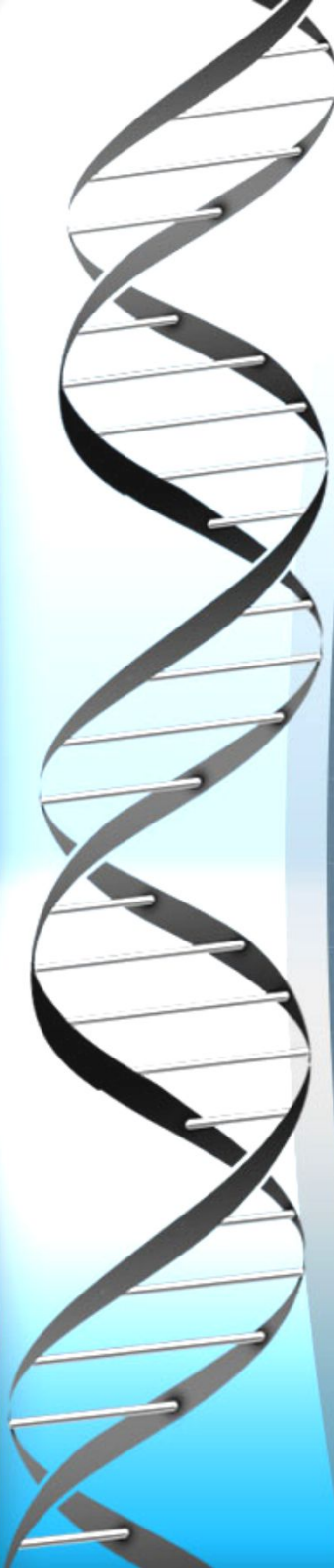


SP-arhetipul **tahikinelor**, este omniprezentă în corpul uman, fiind studiată mai ales la nivelul creierului și a măduvei spinării.

Receptorii tahikinelor se găsesc în sinapsele centrale ale creierului și coarnelor posterioare ale măduvei, periferic în piele, dar și alte țesuturi.(9,12)

SP se regăsește în terminalele periferice și centrale ale neuronilor aferenți primari (în principalii nocicentivi) (7-12)





Mammalian tachykinins

Substance P

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-MetNH₂

Neurokinin A

Hys-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-MetNH₂

Neurokinin B

Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-MetNH₂

Genes encoding synthesis of mammalian tachykinins

PREPROTACHYKININ I GENE

α PPT I mRNA

Substance P

β PPT I mRNA

Substance P, Neurokinin A,
Neuropeptide K

γ PPT I mRNA

Substance P, Neurokinin A
Neuropeptide Y

δ PPT I mRNA

Substance P

PREPROTACHYKININ II GENE

PTT II mRNA

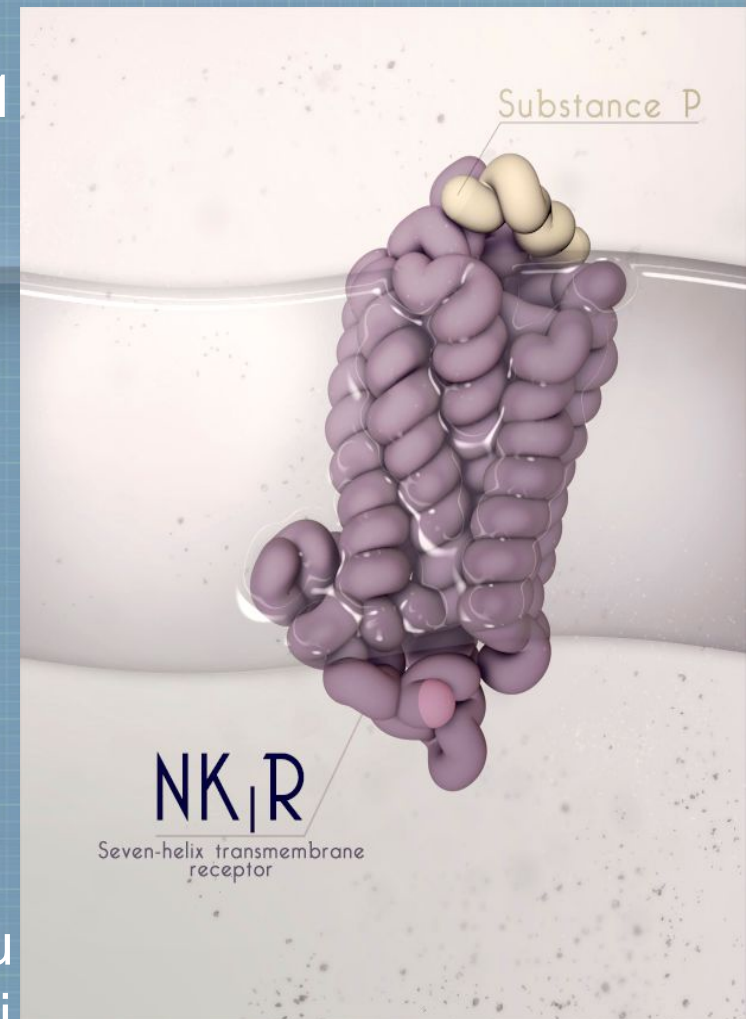
Neurokinin B

La scurt timp după secvențierea SP, a devenit evident că speciile nonmamiene au de asemenea peptide cu structură similară cu a SP, descoperindu-se mai multe peptide cu o structură asemănătoare cu SP: fizalaemin, eledoisin și kassinin.(6)

SP are doi receptori NK-1 și SP-N. NK-1 se leagă de SP în pozițiile 5-11 (SP-C) și fragmentele C terminal scurte. SP-N se leagă de SP în pozițiile 1-7 (SP-N).(5)

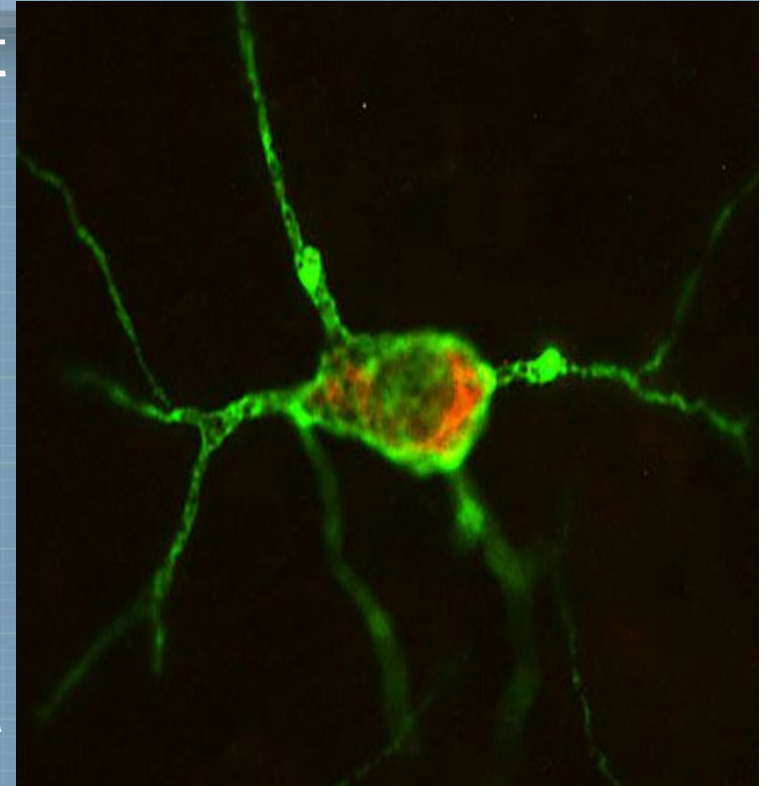
- **Receptorul neurokininei 1 (NK1R)** aparține subfamiliei receptorilor de tahikinină a GPCRs(G protein–coupled receptor). (4)

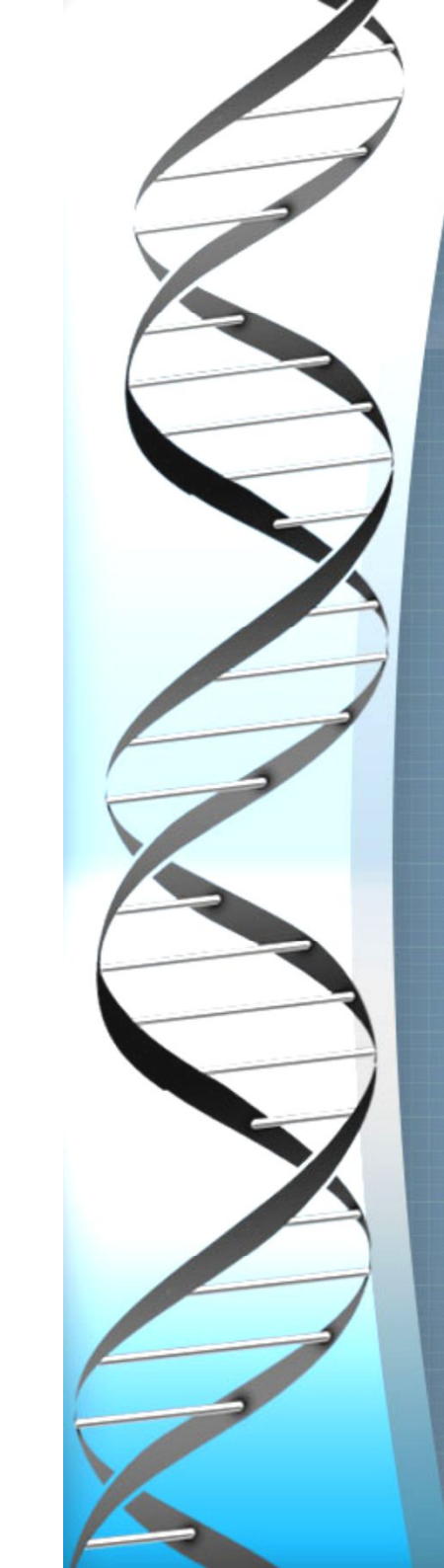
SP se leagă de receptorul NK1 pentru a produce sau a modula inflamația și durerea. De aceea, peptidul și receptorul său sunt localizați în coarnele dorsale ale măduvei, iar stimulii dureroși stimulează eliberarea SP din fibrele C.(8)

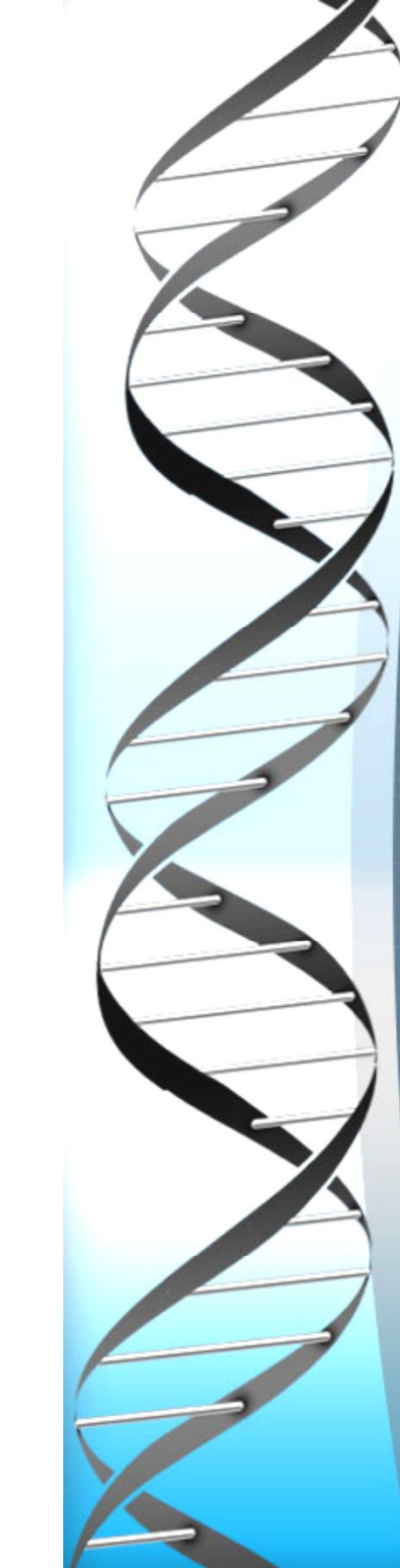


SP depolarizează neuronii coarnelor dorsale într-o manieră similară cu depolarizarea evocată de stimularea electrică a fibrelor C, iar ambele răspunsuri sunt blocate de antagoniștii receptorului SP.(4)

Substanța P și receptorul NK1 sunt distribuite pe scară largă în creier în regiunile specifice reglării emoției (hipotalamus, amigdală și substanța cenușie periapeductală), dar și în măduva spinării.(4)



- 
- Recent s-a descoperit că NK1R nu se regasește doar la nivelul sinapsei, dar și pe dendrite și corpul neuronului, fiind capabil de difuziune nu doar în spațiul postsinaptic dar mai ales în neuronii vecini.(4)
 - Într-un experiment făcut de Brawn și colab. privind difuzia SP în straturile măduvei de șobolan au observat o difuzie în profunzime de 2-3 straturi în starea de repaus, iar în starea de inflamație de până la 5 straturi. Inflamația conducând la creșterea concentrației de SP dar și a receptorilor săi. (4)

- 
- Substanța P a fost asociată cu reglarea tulburărilor de dispoziție, anxietate, stres, neurogeneză, ritm respirator, neurotoxicitate, durere și nocicepție.(12,13,14)
 - SP este asociată cu inflamația neurogenică.(15)
 - Antagoniștii receptorului SP pot avea aplicații terapeutice într-o varietate de afecțiuni legate de stres, în afară de potențialul lor analgezic.(10)
 - SP stimulează creșterea celulară în culturi și promovează vindecarea ulcerelor trofice la oameni.(10,11)
 - Studii efectuate au arătat că SP induce reversibilitatea diabetului la șoareci, dar efectele secreției de insulină par a fi dependente de specie.
 - Vasodilatația secundară SP este dependentă de receptorul NK-1, localizat în endoteliu.(16)
 - Sistemul SP-NK1R induce sau modulează multe aspecte ale răspunsului imun, fiind studiată ca strategie terapeutică.(17)

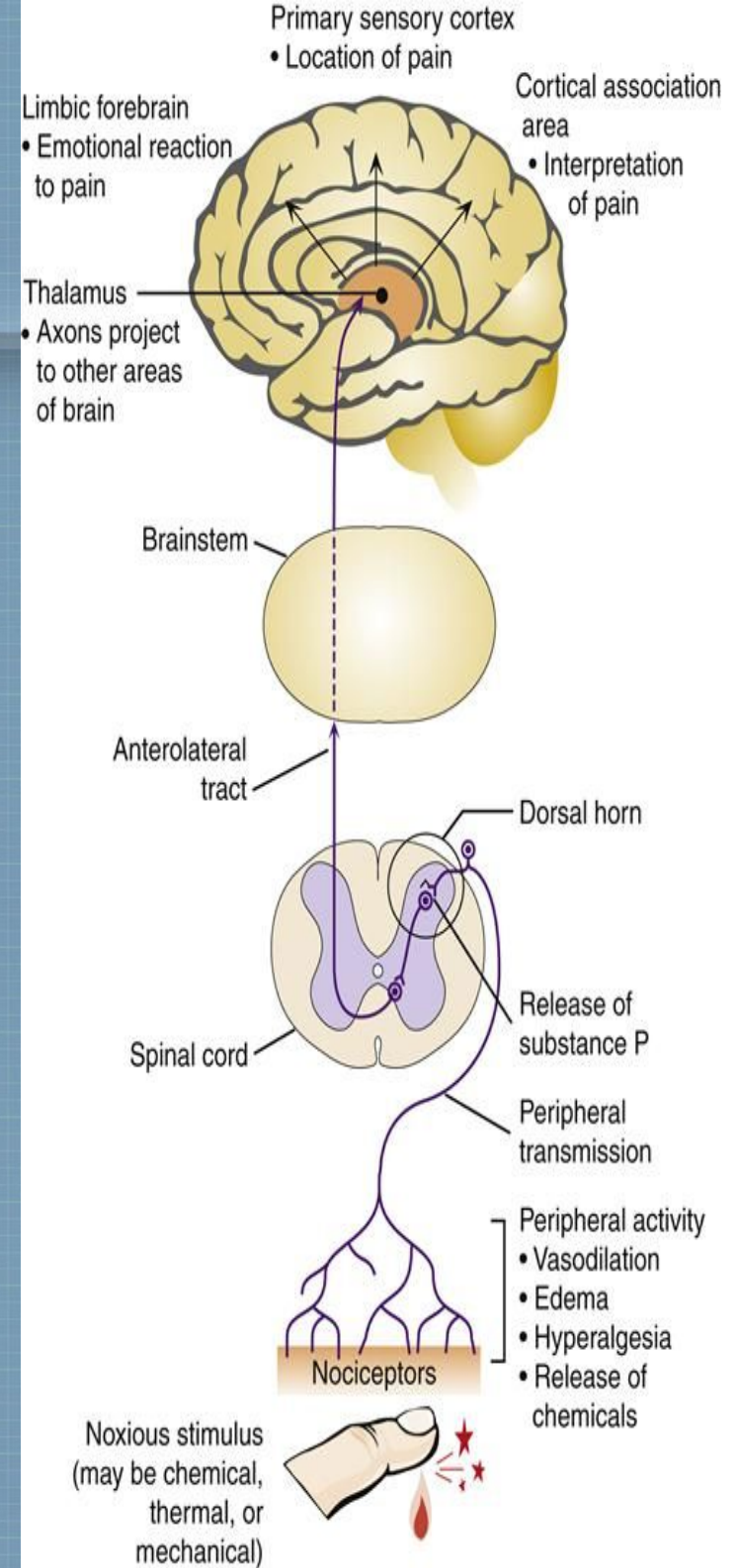
SP in percepția durerii.

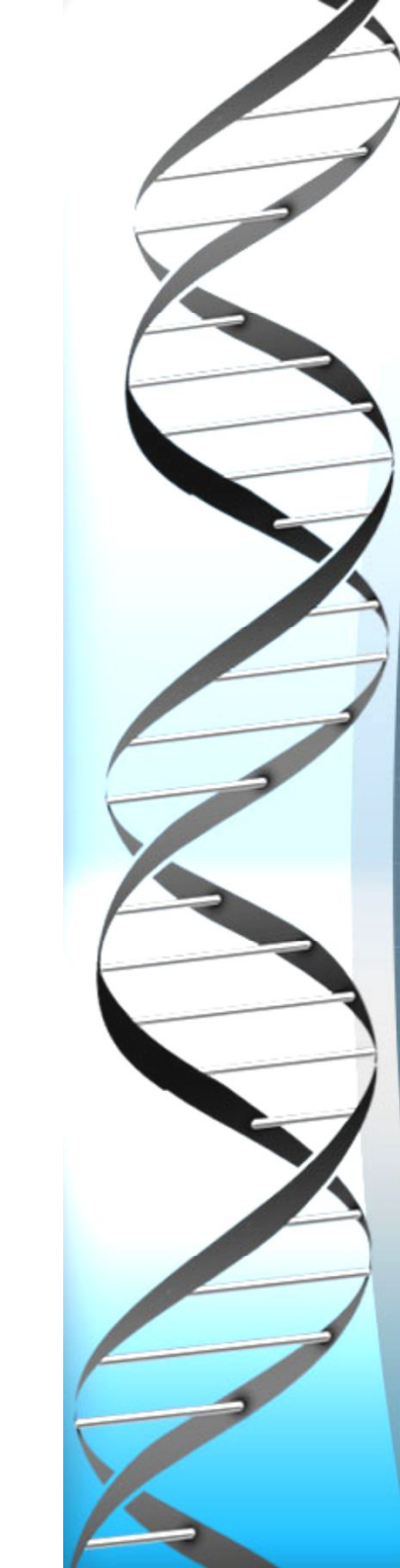
Cel mai investigat rol al SP a fost în percepția durerii.

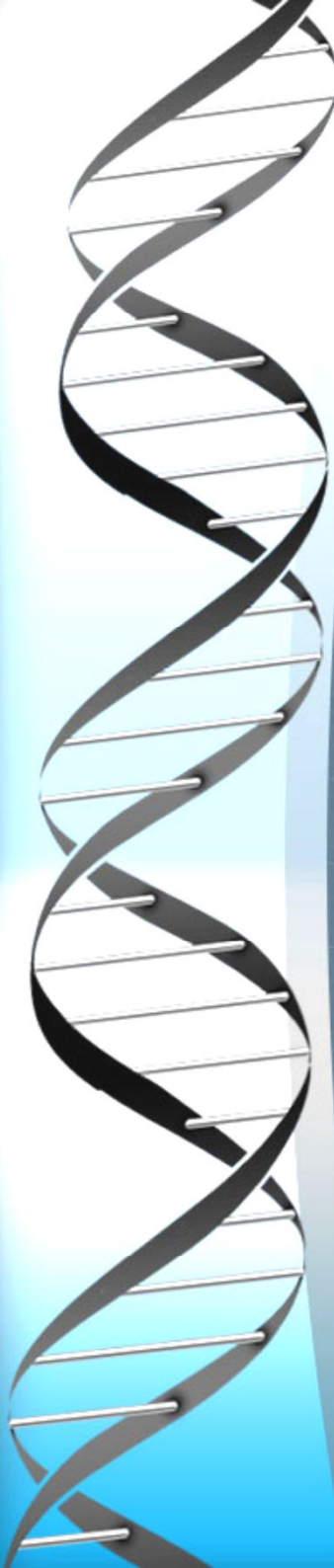
Fibrele nervoase aferente care transmit durerea sunt de cel puțin două tipuri:

- fibre mielinice, tip A δ , de diametru mediu, cu transmitere rapidă, care mediază durerea acută, bine localizată, rapidă (viteza de transmitere între 10-30 m/s)
- fibre amielinice, subțiri, tip C, cu transmitere lentă, pentru durerea cronică, lentă, slab localizată (viteza de transmitere 5 m/s).(21)

• Aceste fibre senzoriale primare transmit semnale dureroase de la stimuli periferici mecanici, termici și chimici. (23)



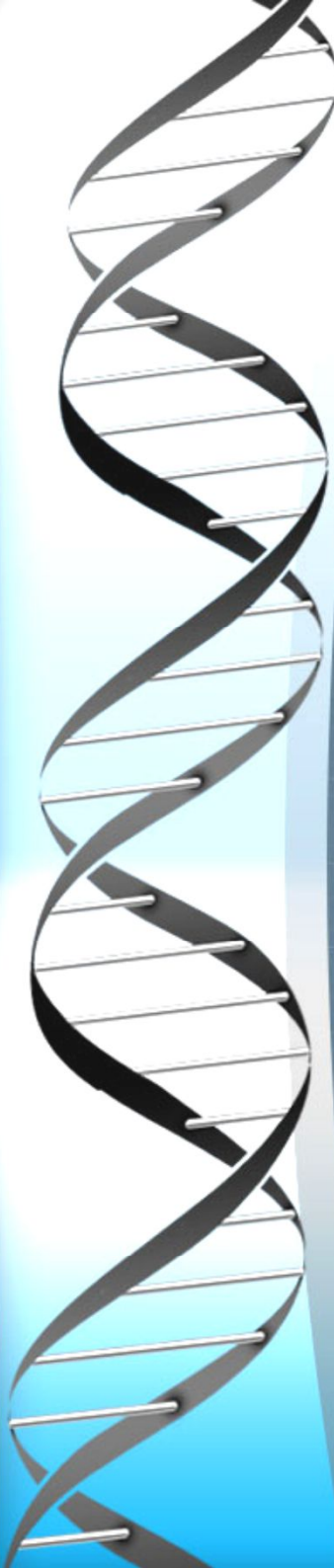
- 
- Activarea prin stimuli dureroși a neuronilor primari aferenți conduce la eliberarea neurotransmițătorilor excitatori în coarnele medulare dorsale.(23)
 - Fibrele aferente periferice nociceptive sunt împărțite în două categorii, peptidergice și nonpeptidergice, în funcție de capacitatea lor de a exprima neuropeptide. Fibrele peptidergice secretă glutamat și neuropeptide, precum substanța P.(23)
 - Fibrele A δ eliberează mai ales glutamat în timp ce fibrele C eliberează în special substanța P.
 - Glutamatul excită deutoneuronul din coarnele dorsale prin receptorul ionotrop AMPA (D-Amino-hidroxi-Metil-izoxazol-Propionic Acid), rezultând propagarea imediată a semnalului dureros intens și localizat.(22)
 - Substanța P, pe de altă parte, se leagă de receptorul NK1, declansând o cascadă complexă de semnalizare intracelulară care include activarea căii acidului arahidonic, sinteza oxidului nitric și receptorii NMDA (N-Metil-D-Aspartat).(22)



Co-eliberarea substanței P și a glutamatului din fibrele peptidergice este implicată în **alodinie, hiperalgie și sindroamele dureroase cronice**, explicate prin sensibilizarea centrală (hiperexcitabilitatea neuronilor sistemului nervos central). Fenomenul implică activarea neurotransmițătorilor aminoacid și neuropeptid excitatori. Inițial, activarea receptorilor glutamatului și ai substanței P conduce la eliberarea calciului din depozitele intracelulare și fosforilarea subunităților receptorului NMDA (N-Metil-D-Aspartat) prin protein kinaze calciu dependente.(24)

O nouă activare a receptorului NMDA conduce la influxul calciului în neuroni și reactivarea protein kinazelor și fosforilarea receptorilor. De asemenea, au loc și modificări ale expresiei genei NMDA, cât și a altor receptori.(24)

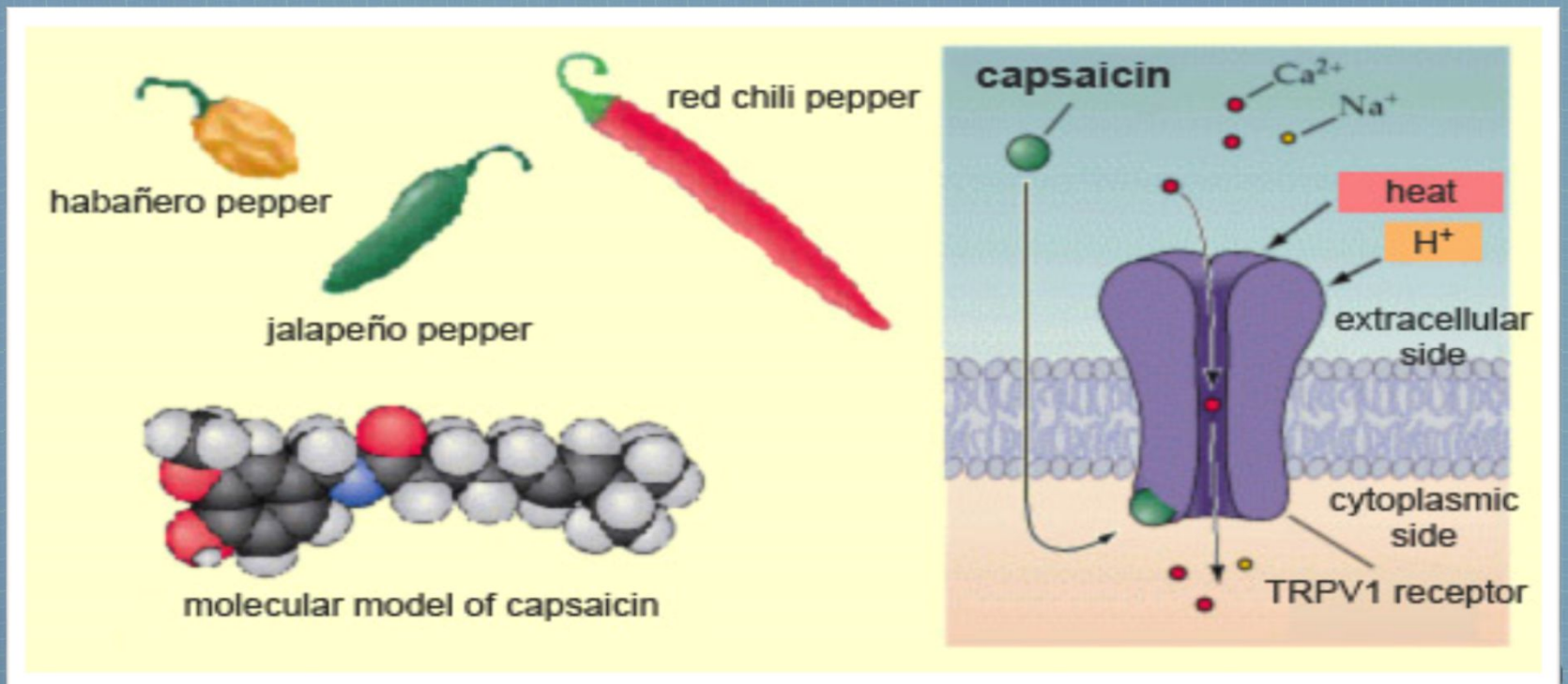
Suma efectelor acestor modificări este alterarea sensibilității receptorilor, excitabilitate crescută și amplificarea durerii. Modificările caracterizează sensibilitatea centrală sau plasticitatea dependentă de activitate și apar mai ales secundar leziunilor tisulare profunde.(24)



Într-un studiu recent publicat în "Antioxidants and Redox Signaling" a fost identificat un **nou rol anti-nociceptic al substanței P în neuronii senzoriali periferici**, mediat de inhibarea canalelor calciu-voltaj dependente de tip T(Ca_v3s). (25)

- Rezultatele studiului indică inhibarea prin generarea speciilor reactive de oxigen declansată de legarea substanței P la receptorii NK1 de pe neuronii cu diametru mic din ganglionii rădăcinilor dorsale. Acest redox este mediat de substanța P prin creșterea sensibilității canalelor Ca_v3s la zincul extracelular.(25)
- Studiul a descoperit două mecanisme cumulative în care substanța P își exercită efectul anti-nociceptiv periferic: prin inhibarea concurentă a canalelor Ca_v3s excitatorii și activarea mediată prin specii reactive de oxigen a canalelor de potasiu tip M inhibitorii.(25)

- **Capsaicina** este o neurotoxină care poate să epuizeze SP din nervii senzoriali interferând cu anumite funcții senzoriale printre care și nocicepția. Capsaicina produce în doze mari și unice durere iar în doze mici și repetate analgezie. Acest efect dual îi subliniază importanța în studiul durerii.
- Determină depleția SP dar și a altor neuropeptide în fibrele care exprimă receptorul capsaicinei-TRPV1.
- Desensibilizarea nociceptivă și analgezia capsaicin-indusă sunt asociate și cu degenerarea fibrelor senzitive (apoptoza prin activarea caspazei).(31)

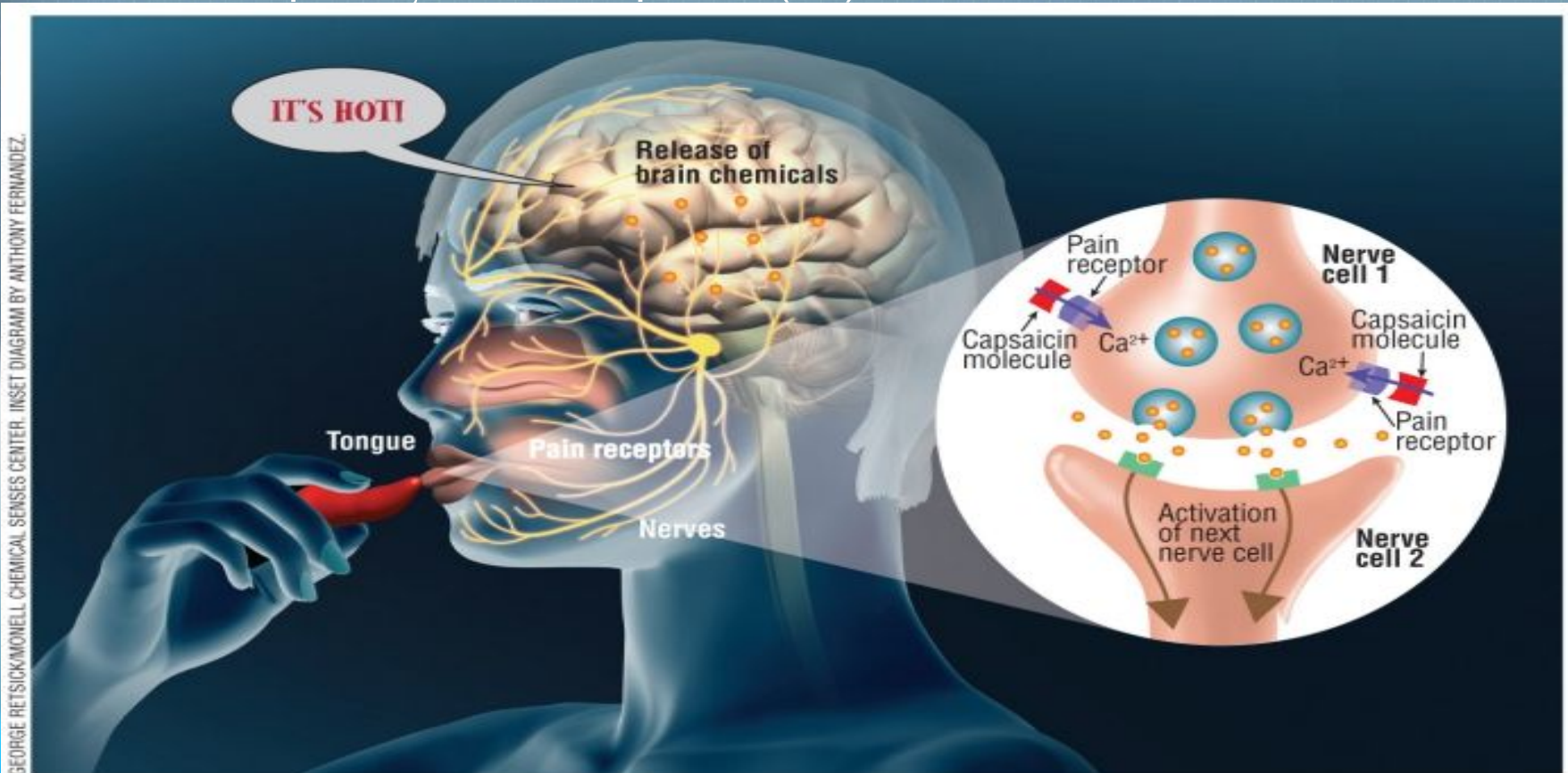


Capsaicina este eficientă terapeutic în diferite tipuri de alгии:

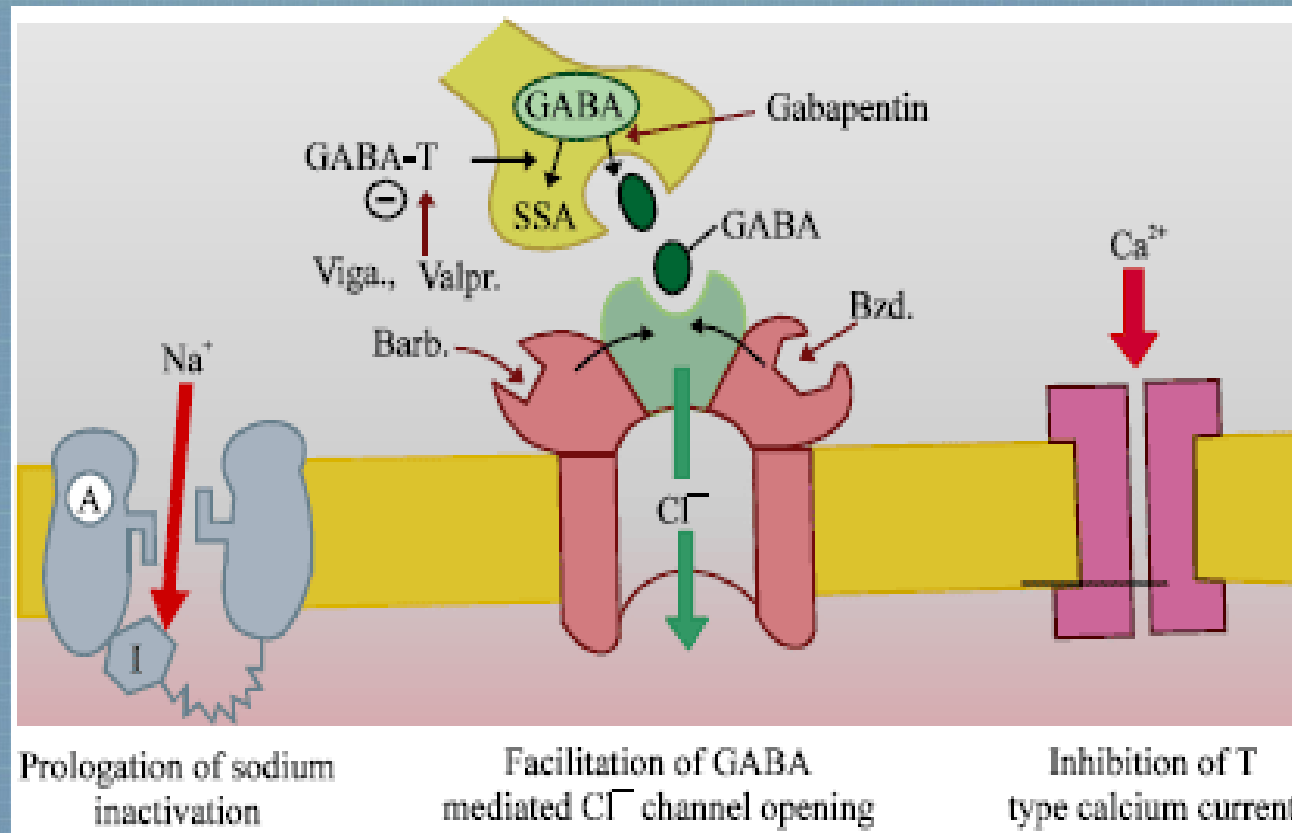
- sindroame dureroase regionale și durere neuropată
- durerea postchirurgicală
- nevralgia postherpetică
- neuropatia periferică diabetică
- capsaicina nazală previne migrena

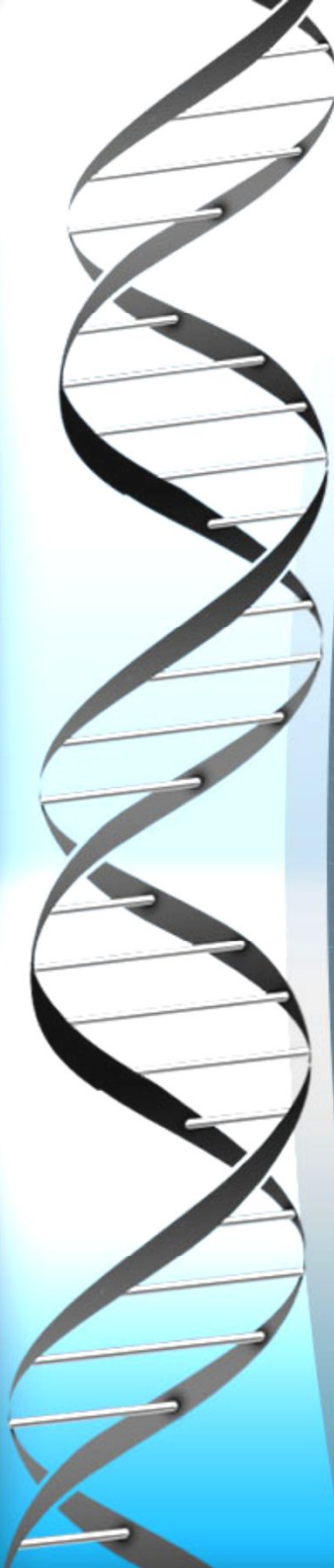
Capsaicina este esențială în înțelegerea proceselor fiziologice și patologice cât și a relevanței canalelor TRPV1(vaniloid receptor subtip 1).

Deși este o moleculă cunoscută anterior, rămâne un subiect studiat datorită potențialului terapeutic.(32)



- **Gabapentina și pregabalinul** – similare structural cu acidul gama-amino-butiric(GABA), deși nu se leagă de receptorul GABA.
- Își exercită efectul benefic în durerea neuropată prin legarea la subunitatea alfa-2-delta a canalelor de calciu voltaj-dependente, conducând la reducerea influxului de calciu la neuronii SNC și mai departe la diminuarea eliberării glutamatului, norepinefrinei și a SP.(33)





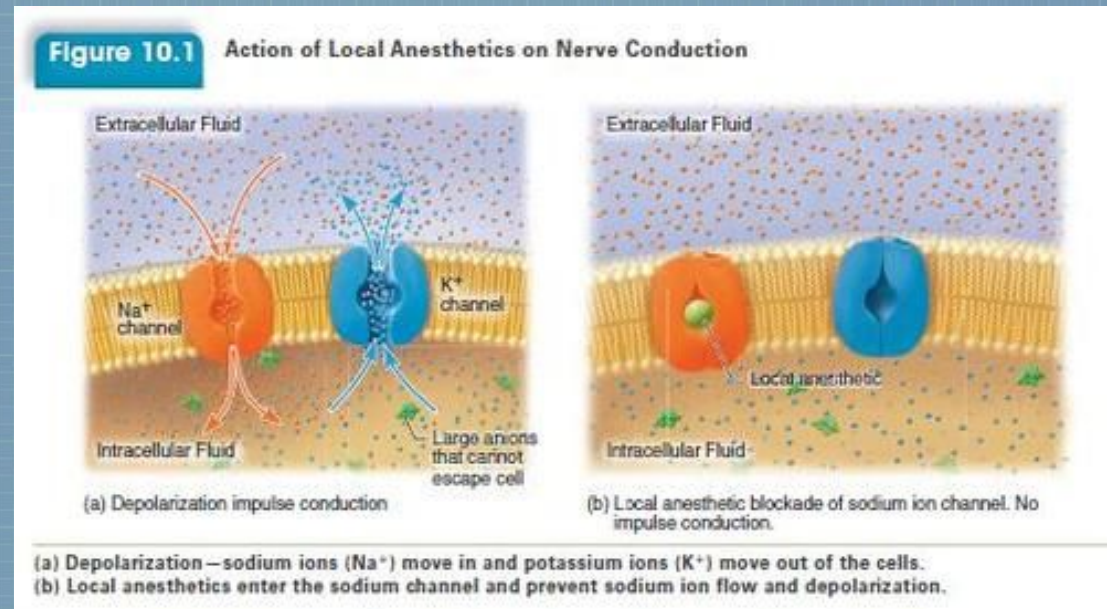
Sunt indicate pentru tratamentul epilepsiei și a durerii neuropate:

- -neuropatia diabetică periferică (pregabalin)
- -nevralgia postherpetică (pregabalin, gabapentin)
- -fibromialgie (pregabalin)
- -durerea membrului fantomă, polineuropatii (gabapentin).(33,34)

- Există importante discrepanțe între eficacitatea și potența gabapentinului în nocicepția acută și sensibilitatea din inflamație și neuropatie; deasemenea există controverse dacă gabapentinul este activ doar în SNC sau și în cel periferic.(34)

- Este util în tulburările anxioase, tulburarea bipolară, sevrajul alcoolic și dependența de opioide. Nu există date clare asupra eficacității sale în depresii, tulburarea de stres post-traumatică, tulburarea obsesiv-compulsivă sau alte dependențe chimice.(34)

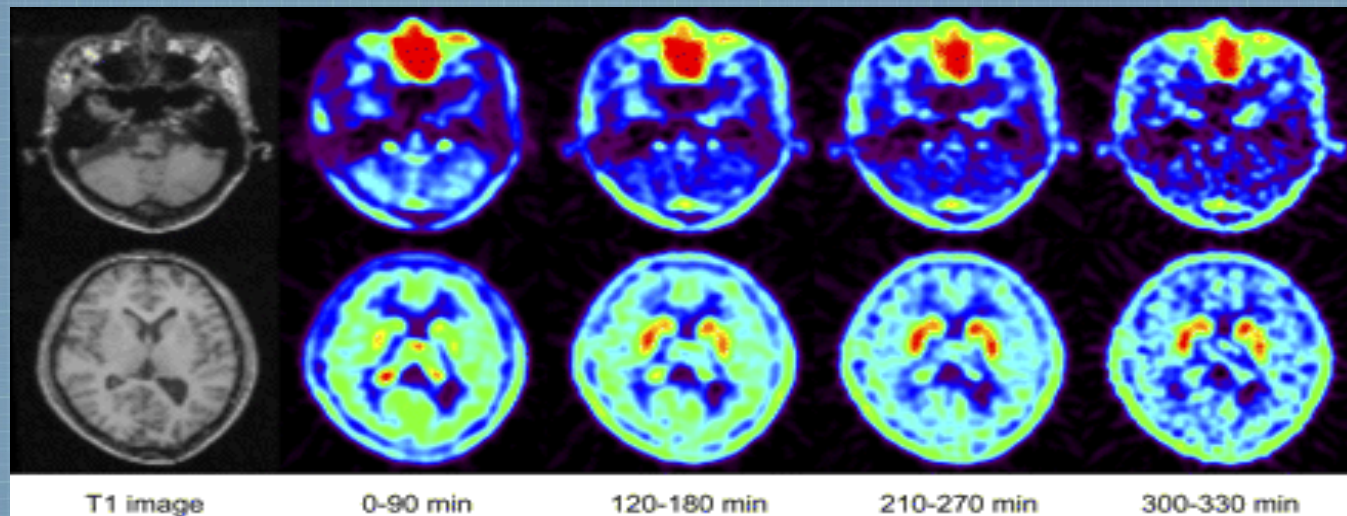
Lidocaina- anestezie locală, acționează prin inhibarea canalelor de sodiu voltaj-dependente, prevenind generarea sau propagarea impulsului nervos, având efect asupra tahikininelor; previne legarea SP la receptor său inhibând orice răspuns secundar evocat de receptorul activat; răspunsul dureros va dispărea sau diminua prin acțiuni independente de inhibiția canalelor de sodiu.(35)



Prin studiile actuale se încearcă dezvoltarea unor medicamente care să acționeze eficace simultan pe canalele de sodiu și pe receptori. Acestea ar fi mai selective pentru nocicepție și mai potente analgezic.(35)

Imagistica PET a RNK1

- Vizualizarea și cuantificarea receptorilor NK1 în creierul uman prin PET a permis înțelegerea impactului acestor receptori în creier. (27)
- Datele din studiile postmortem și din modelele animale arată prezența RNK1 în primul rând în sistemul limbic, având concentrații deosebit de mari în corpul striat, amigdale, nucleul solitar. (27)
- Studiile PET au aratat distribuția RNK1 și a SP și după administrarea unui antagonist.(27)



Analiza cantitativă a RNK1 în creierul uman folosind PET cu radioligand.

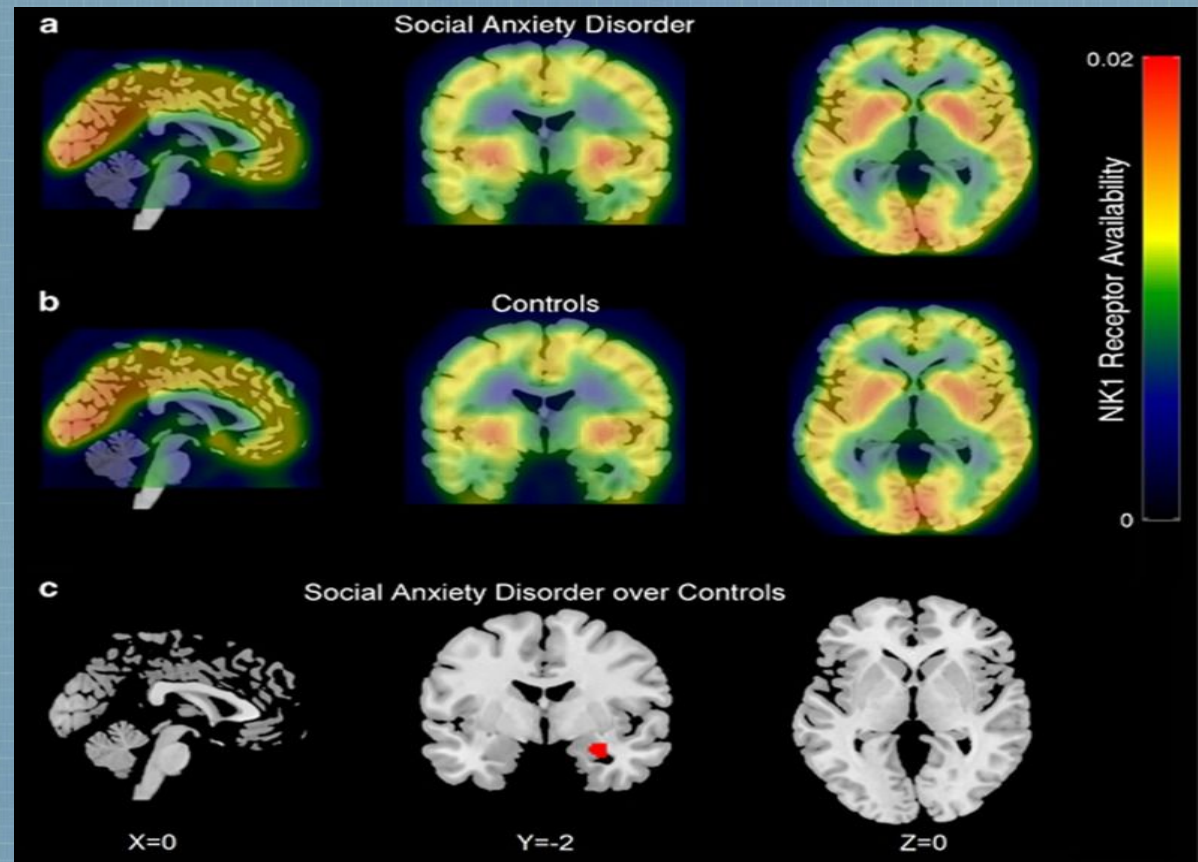
- rând 1 secțiune transv prin cerebel
- rând 2 secțiune transv prin caudat și putamen
- rând 3 secțiune transv prin cortexul cerebral.(27)

Se pare că SP este mai strâns asociată cu “durerea psihică” decât de celelalte tipuri de durere investigate anterior (migrena și durerea fizică cronică).(30)

Dupa cum dovedesc studiile PET, localizarea preponderentă a SP este in amigdală și alte regiuni, importante în reglarea comportamentului afectiv și a răspunsurilor neurochimice la stres și anxietate.

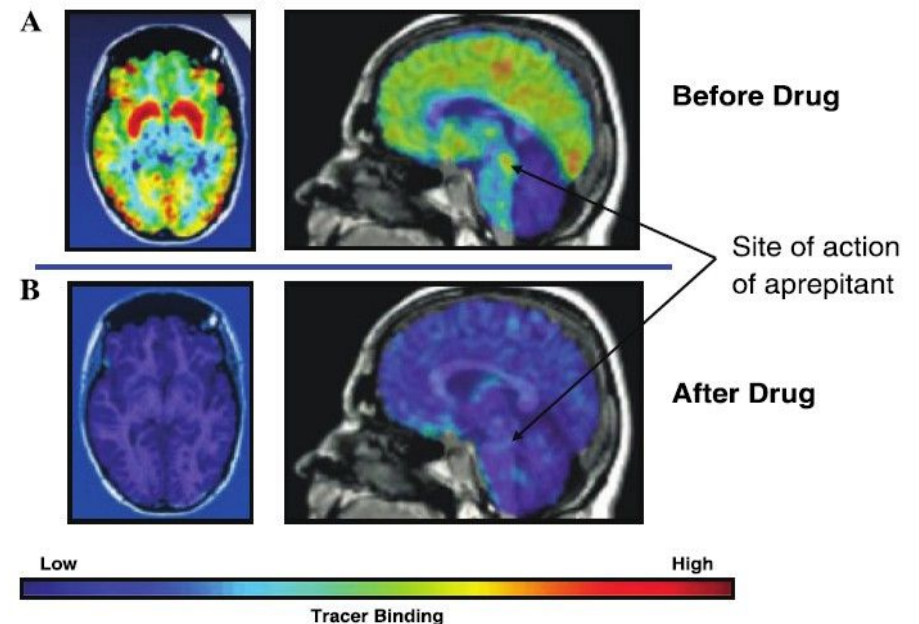
Substanța P și receptorul său sunt exprimate mai ales în circuitul frica-anxietate din creier, fiind sugerat astfel un rol în tulburările anxioase și depressive. (28)

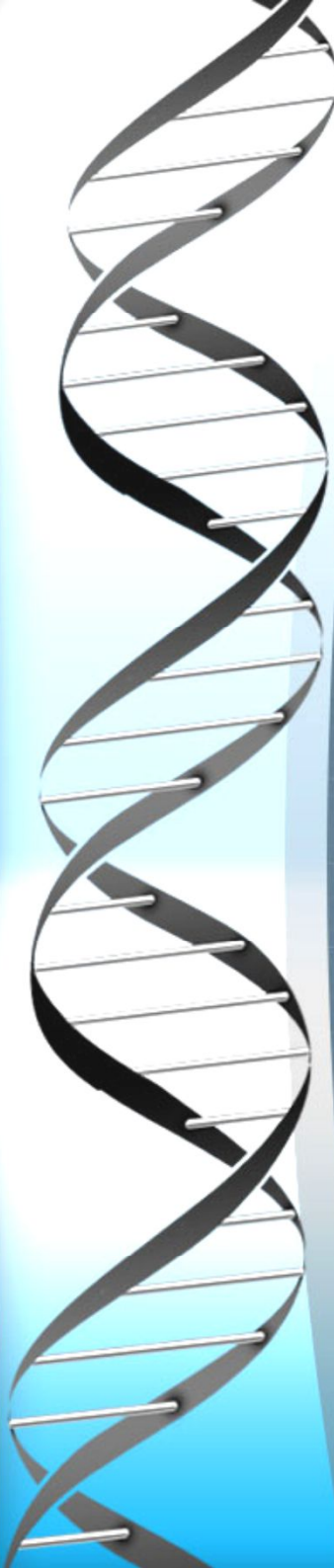
La animale, blocada farmacologica a receptorului NK1 este capabila sa inhibe raspunsurile comportamentale la stresul psihologic într-o manieră similară efectului agenților psihoterapeutici folosiți clinic: paroxetin, imipramin.(30)



Urmatoarele studii efectuate de Rupniak au aratat că antagoniștii substanței P nu acționează prin creșterea norepinefrinei sau serotoninei, activitatea antidepresivă a agoniștilor substanței P fiind mediată printr-un nou mecanism.(30)

Aprepitant, Carsopitant și Orvepitant—antagoniști ai SP sunt noi antidepresive studiate, cu biodisponibilitate orală, bună traversare a barierei hematoencefalice și acțiune prelungită (doză zilnică unică), care ar putea trata depresia într-o altă manieră, selectivitatea lor pentru RNK1 fiind aproape de 100%.(26)



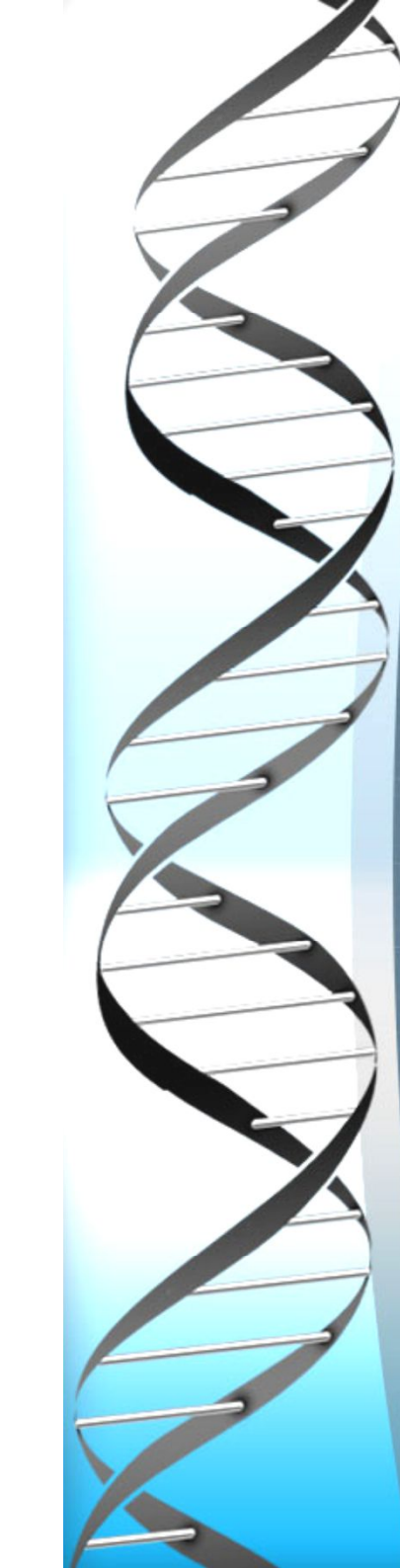


Cecetările recente subliniază utilitatea sistemului neuronal care mediază răspunsul la stres într-o nouă direcție a **farmacoterapiei alcoolismului.**

Un trial clinic dublu-orb cu subiecți umani dependenți de alcool arată că tratamentul cu un antagonist NK1 scade semnificativ dorința de a consuma alcool, normalizează secreția de cortizol și răspunsurile diminuate la stimuli afectivi înregistrate la imagistica funcțională prin rezonanță magnetică, la participanții recent detoxificați alcoolo-dependenți.(36)

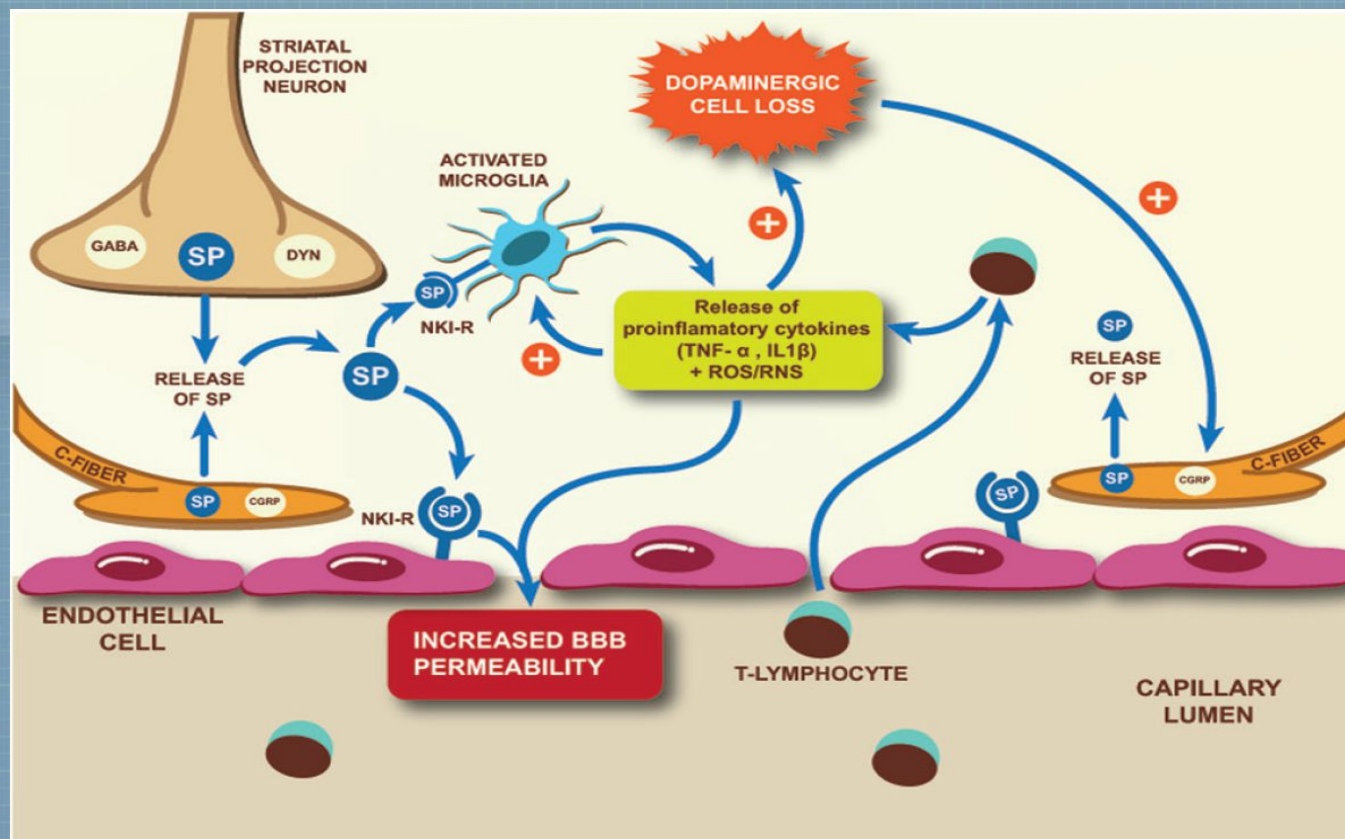
Mai mult, șoarecii cărora le lipsește receptorul NK1 consumă cantități mai mici de alcool comparat cu animalele de control.(36)

Împreună, aceste rezultate sugerează că sistemul substanța P-NK1 poate juca un rol în dependența chimică.(36)

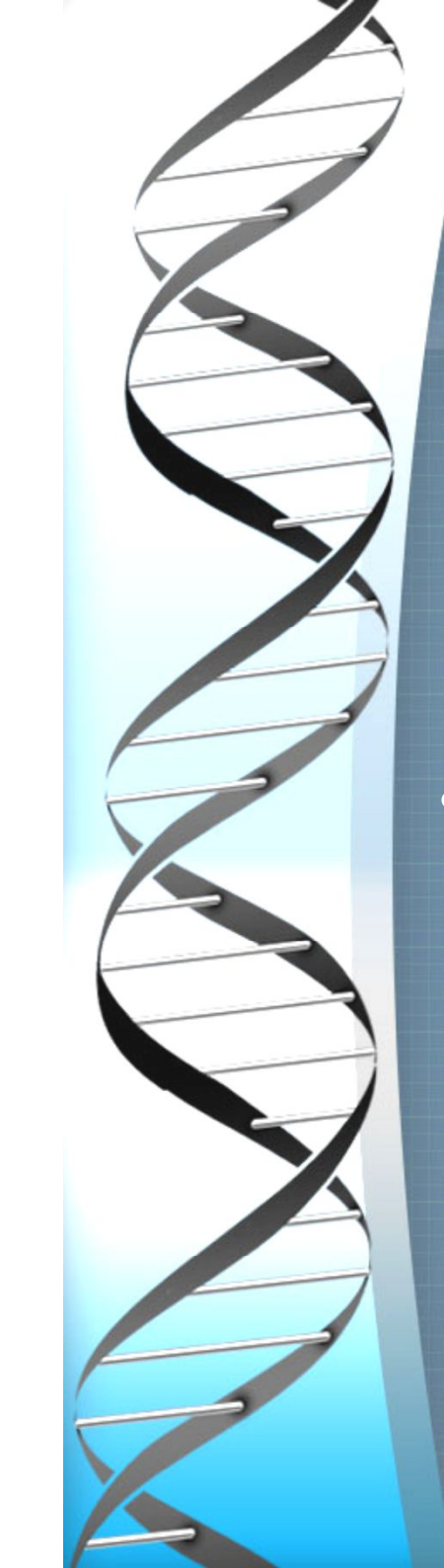


Inflamația neurogenă indusă de substanța P poate juca un rol important în patogeneza **bolii Parkinson, incluzând diskinezia L-DOPA indusă** prin creșterea permeabilității barierei hemato-encefalice și traversarea secundară a celulelor din sistemul imun periferic, cât și activarea celulelor sistemului imun rezident.(37)

Această cascadă inflamatorie contribuie direct la neurodegenerarea progresivă a neuronilor dopaminergici în boala Parkinson, exacerband și alte mecanisme lezionale secundare, precum stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială.(37)



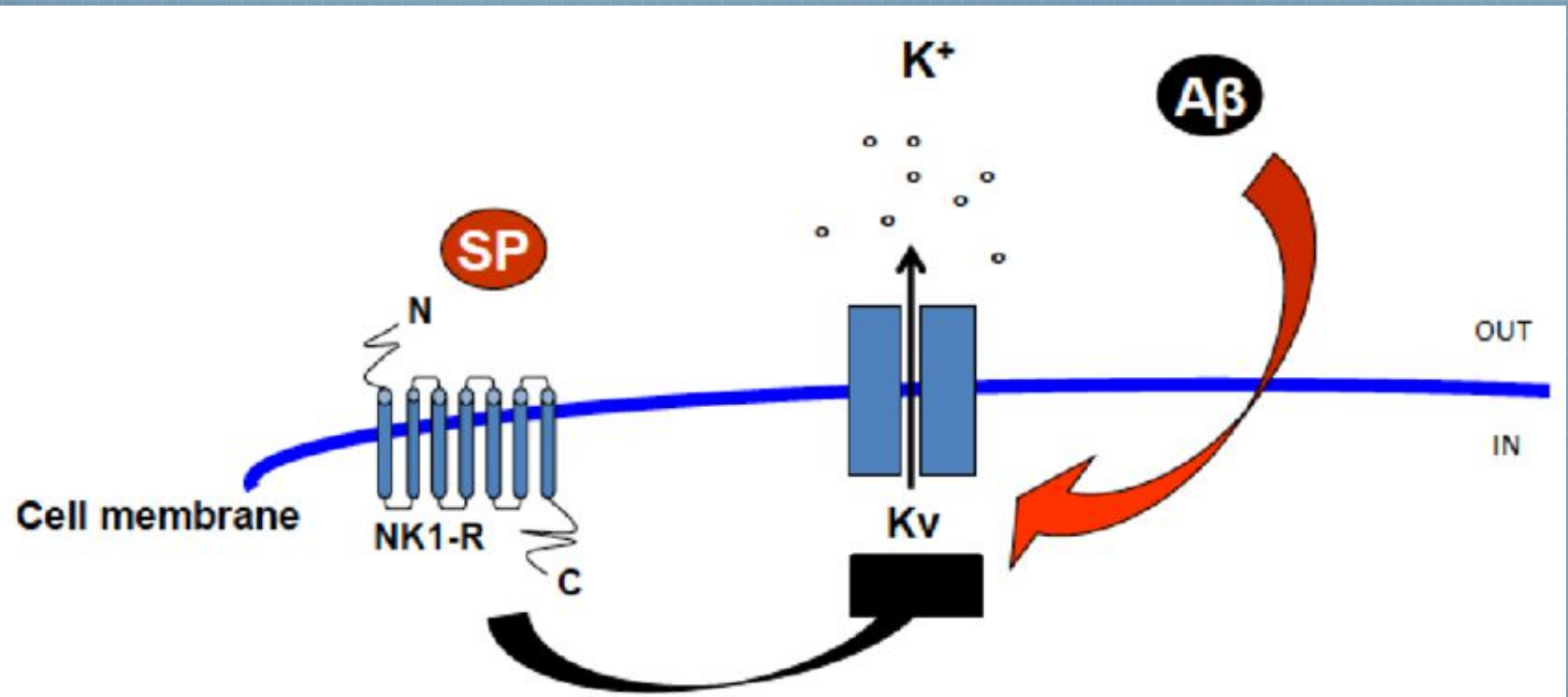
- Tratamentul cu un antagonist al receptorului NK1 atenuează progresia bolii și reduce semnificativ debutul diskineziei L-DOPA induse probabil prin inhibarea mecanismelor lezionale plurifactoriale care implică substanța P și receptorul NK1, prezentând o potențială nouă direcție terapeutică.(37)



Substanța P poate juca un rol important în bolile neurodegenerative, descoperindu-se un nivel redus al acesteia în anumite regiuni ale creierului și lichidul cerebro-spinal la pacienții cu **boala Alzheimer**.(38)

- În afară de proprietățile neuroprotectoare, s-a demonstrat recent că substanța P reușește să stimuleze procesarea non-amiloidogenică a proteinei precursoră a amiloidului, reducând astfel posibilitatea generării de amiloid β toxic în creier.(38)

Studiile recente arată că rolul neuroprotector al substanței P poate fi legat de capacitatea ei de a modula canalele de potasiu voltaj dependente, implicate în etiologia apoptozei neuronale induse de amiloidul β .(38)

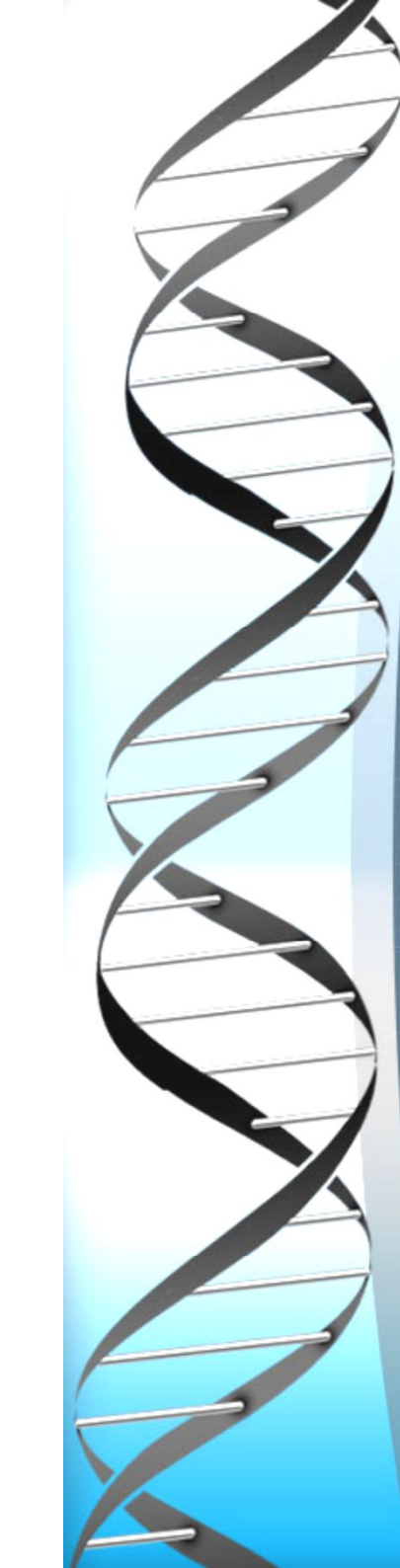


Concluzii:

- Studiul SP și în special al SP-N oferă mari speranțe în dezvoltarea unei noi categorii de medicamente:
- -pentru augmentarea cognitivă
- -schizofrenie
- -boala Parkinson
- -boala Alzheimer
- -boli hiperalgice acute și cronice.
- Dezvoltarea acestor medicamente necesită multe studii și este încă la început.



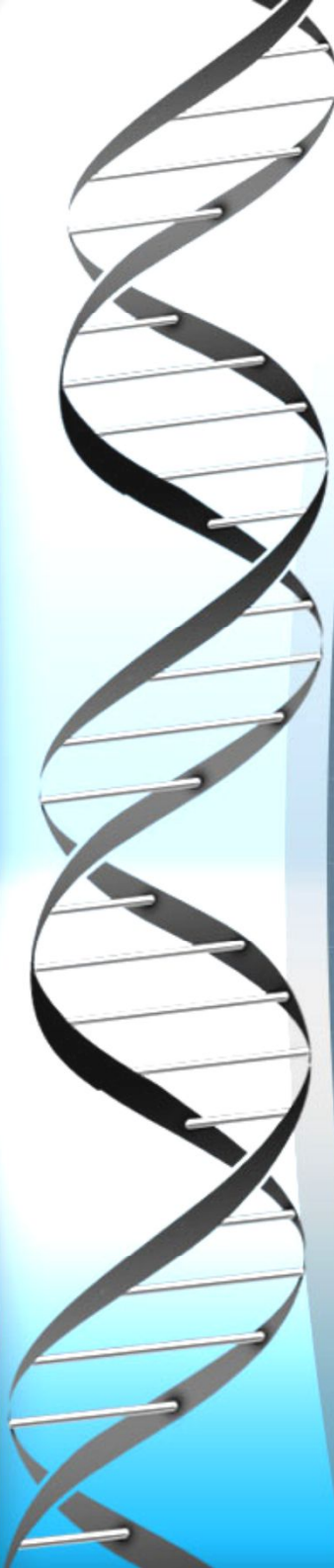
THANK YOU

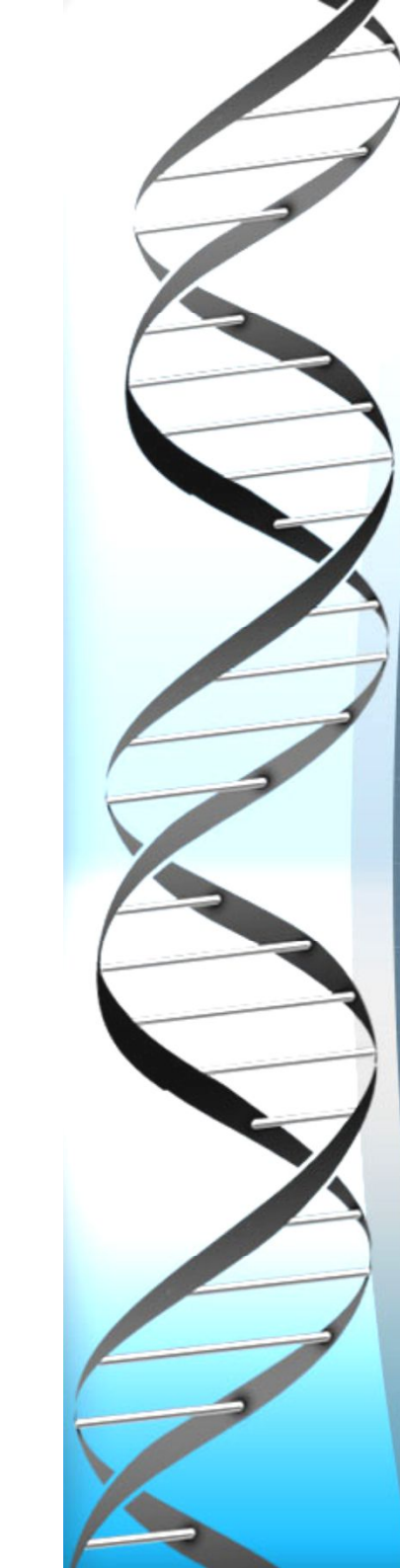
- 
1. 11. S.E. Leeman, S.L. Ferguson, Substance P: an historical perspective, October 2000 Volume 34, Issue 5, Pages 249–254, ScienceDirect;
 2. F. Lembeck · J. Donnerer, History of a Pioneering Neuropeptide: Substance P, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universitätsplatz 4, 8010 Graz, Austria;
 3. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1970/
 4. Thomas A M Kramer, Substance P Research in Psychiatry, <http://www.medscape.org/viewarticle/420841>
 5. Y. Torrens, M. C. Daguet De Montety, M. El Etr, J. C. Beaujouan, J. Glowinski, Tachykinin Receptors of the NK1 Type (Substance P) Coupled Positively to Phospholipase C on Cortical Astrocytes from the Newborn Mouse in Primary Culture, June 1989, Journal of Neurochemistry;
 6. Cinzia Severini, Giovanna Improta, Giuliana Falconieri-Erspamer, Severo Salvadori and Vittorio Erspamer, The Tachykinin Peptide Family, Pharmacological Reviews June 2002, 54 (2) 285-322;
 7. Patrick W. Mantyh, PhD, JD, Neurobiology of Substance P and the NK1 Receptor, J Clin Psychiatry 2002;63(suppl 11):6-10

- 
8. Grady EF, Garland AM, Gamp PD, Lovett M, Payan DG, Bunnnett NW (May 1995). "[Delineation of the endocytic pathway of substance P and its seven-transmembrane domain NK1 receptor](#)". *Molecular Biology of the Cell*;
 9. Yip J, Chahl LA (Apr 2001). "Localization of NK1 and NK3 receptors in guinea-pig brain". *Regulatory Peptides*. **98** (1–2): 55–62;
 10. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F (Nov 2004). "The role of substance P in inflammatory disease". *Journal of Cellular Physiology*. **201** (2): 167–80;
 11. Reid TW, Murphy CJ, Iwahashi CK, Foster BA, Mannis MJ (Aug 1993). "Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P". *Journal of Cellular Biochemistry*. **52** (4): 476–85;
 12. Zubrzycka M, Janecka A (Dec 2000). "Substance P: transmitter of nociception (Minireview)". *Endocrine Regulations*. **34** (4): 195–201;
 13. Ebner K, Singewald N (Oct 2006). "The role of substance P in stress and anxiety responses". *Amino Acids*. **31** (3): 251–72;
 14. Park SW, Yan YP, Satriotomo I, Vemuganti R, Dempsey RJ (Sep 2007). "Substance P is a promoter of adult neural progenitor cell proliferation under normal and ischemic conditions". *Journal of Neurosurgery*. **107** (3): 593–9;

- 
15. Donkin JJ, Turner RJ, Hassan I, Vink R (2007). "Substance P in traumatic brain injury". *Progress in Brain Research*. 161: 97–109;
 16. Bossaller C, Reither K, Hehlert-Friedrich C, Auch-Schwelk W, Graf K, Gräfe M, Fleck E (Oct 1992). "In vivo measurement of endothelium-dependent vasodilation with substance P in man". *Herz*. 17 (5): 284–90;
 17. Ho WZ, Douglas SD (Dec 2004). "Substance P and neurokinin-1 receptor modulation of HIV". *Journal of Neuroimmunology*. 157 (1–2): 48–55;
 18. Dr Danielle Reddi, Dr Natasha Curran, Robert CM Stephens, An introduction to pain pathways and mechanisms, <https://www.ucl.ac.uk/anaesthesia/StudentsandTrainees/IntrotoPainPathwaysandMechanisms>;
 19. Dongyang Huang,¹ Sha Huang,¹ Haixia Gao,^{1,2} Yani Liu,¹ Jinlong Qi,¹ Pingping Chen,¹ Caixue Wang,¹ Jason L. Scragg,³ Alexander Vakurov,² Chris Peers,³ Xiaona Du,¹ Hailin Zhang,¹ and Nikita Gamper^{1,2}, Redox-Dependent Modulation of T-Type Ca²⁺ Channels in Sensory Neurons Contributes to Acute Anti-Nociceptive Effect of Substance P, Volume: 25 Issue 5: August 1, 2016;
 20. Nadia MJ.Rupniak, Mark S. Kreamer, Substance P and Related Tachykinins; file:///C:/Downloads/CH13_169-178.pdf;
 21. [Allan I. Basbaum](#), [Diana M. Bautista](#), [Grégory Scherrer](#), and [David Julius](#), Cellular and Molecular Mechanisms of Pain, *Cell*. 2009 Oct 16; 139(2): 267–284.

- 
2. Jürg Schliessbach and Konrad Maurer, Pharmacology of Pain Transmission and Modulation, <file:///C:/Downloads/9783319431314-c1.pdf> ;
 23. [Hsinlin Thomas Cheng](#), Spinal Cord Mechanisms of Chronic Pain and Clinical Implications, *Curr Pain Headache Rep.* 2010 Jun; 14(3): 213–220;
 24. R. Dubner, *The pathophysiology of central sensitization*, [Douleur et Analgésie](#), December 2006, Volume 19, [Issue 4](#), pp 106–106, <https://link.springer.com/article/10.1007/s11724-006-0021-4>;
 25. Huang D, Huang S, Gao H, et al. Redox-Dependent Modulation of T-Type Ca(2+) Channels in Sensory Neurons Contributes to Acute Anti-Nociceptive Effect of Substance P. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(5):233-251;
 26. [D F Ionescu](#), and [G I Papakostas](#), Experimental medication treatment approaches for depression, [Transl Psychiatry](#). 2017 Mar; 7(3): e1068;
 27. [Masaki Okumura](#), [Ryosuke Arakawa](#) , [Hiroshi Ito](#)
Quantitative Analysis of NK₁ Receptor in the Human Brain Using PET with ¹⁸F-FE-SPA-RQ, *J Nucl Med* November 2008 vol. 49 no. 11 1749-1755;
 28. [A Frick](#), [F Ahs](#), [C Linnman](#), [M Jonasson](#), [L Appel](#), [M Lubberink](#), [B Långström](#), [M Fredrikson](#), [T Furmark](#), Increased neurokinin-1 receptor availability in the amygdala in social anxiety disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]GR205171, [Transl Psychiatry](#).com

- 
29. T.-S. Lee, S.Y. Quek, and K.R.R. Krishnan, Molecular Imaging for Depressive Disorders, <http://www.ajnr.org/content/ajnr/early/2014/05/15/ajnr.A3965.full.pdf> ;
 30. Kramer MS, Cutler N, Feighner J et al. (1998), Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281:1640-1645;
 31. P. Anand and K. Bley , Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch, *British Journal of Anaesthesia* 107 (4): 490–502 (2011);
 32. Victor Fattori , Miriam S. N. Hohmann , Ana C. Rossaneis, Felipe A. Pinho-Ribeiro and Waldiceu A. Verri Jr., Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses, *Molecules* 2016, 21(7), 844;
 33. [R Andrew Moore](#), [Sebastian Straube](#), [Philip J Wiffen](#), [Sheena Derry](#), [Henry J McQuay](#), Pregabalin for acute and chronic pain in adults, [Cochrane Database Syst Rev. 2009; \(3\): CD007076.](#);

- 
34. [Brett J. Partridge](#); [Sandra R. Chaplan, MD](#); [Eiji Sakamoto, DDS](#); [Tony L. Yaksh, PhD](#), *Characterization of the Effects of Gabapentin and 3-Isobutyl- γ -Aminobutyric Acid on Substance P-induced Thermal Hyperalgesia*, *Anesthesiology* 1 1998, Vol.88,196-205;
 35. [Yue-Ming Li, PhD](#); [Douglas E. Wingrove, MD, PhD](#); [Phon H. Too, PhD](#); [Margarita Marnerakis, BS](#); [Evelyn R. Stimson, PhD](#); [Gary R. Strichartz, PhD](#); [John E. Maggio, PhD](#), *Local Anesthetics Inhibit Substance P Binding and Evoked Increases in Intracellular Calcium $sup 2+$* , *Anesthesiology* 1 1995, Vol.82, 166-173;
 36. Amanda E. Higley, Ph.D.; George F. Koob, Ph.D.; and Barbara J. Mason, Ph.D, *Treatment of Alcohol Dependence With Drug Antagonists of the Stress Response*, *Alcohol Research: Current Reviews*, Volume 34, Issue Number 4;
 37. [Emma Thornton](#), [Robert Vink](#), Ph.D, *Substance P and its tachykinin NK1 receptor: a novel neuroprotective target for Parkinson's disease*, [Neural Regen Res](#). 2015 Sep; 10(9): 1403–1405;
 38. Severini Cinzia, Petrella Carla ,Calissano Pietro, *Substance P and Alzheimer's Disease: Emerging Novel Roles*, *Current Alzheimer Research*, 2016, 13, 1-9.