



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

EJE SUSTANCIA P/NK1R COMO
MODULADOR NEUROINMUNE DE
MACRÓFAGOS M2 EN EL
MICROAMBIENTE TUMORAL: UNA
REVISIÓN DE ALCANCE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

CHRISTIAN RONALD ESPINOZA DIAZ

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

MSc. LUZ NARCIZA MERCEDES PEREZ TULICH

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. MARCO ANTONIO ISAIAS CABELLO NAPURI

VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERON TELLO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A Carmen, mi madre; y a Raúl, mi padre.

AGRADECIMIENTOS.

A Mirian por su apoyo incondicional

A mis padres y hermanas

y a mis maestros, administrativos y asesora de la maestría.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Proyecto financiado por el autor.



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	ESPINOZA DIAZ CHRISTIAN RONALD

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **EJE SUSTANCIA P/NK1R COMO MODULADOR NEUROINMUNE DE MACRÓFAGOS M2 EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL: UNA REVISIÓN DE ALCANCE**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN INMUNOLOGÍA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	PEREZ TULICH LUZ NARCIZA MERCEDES	EPGVAC	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **18%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3060803564**; fecha de entrega: **15-10-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 15 de octubre de 2026**

Firma del asesor
N° DNI: 44602037
ORCID: 0000-0003-4652-067X

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	12
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	13
IV.	RESULTADOS	17
V.	CONCLUSIONES	34
VI.	RECOMENDACIONES	35
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
VIII.	ANEXOS	

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 01. Señalización NK1R	05
Ilustración 02. Inervación tumoral	06
Ilustración 03. Aferencia nerviosa	07
Ilustración 04. Vías endocrinas y paracrinas de SP	08

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01. Diagrama PRISMA	19
Figura 02. Representación de los tipos tumorales del estudio.	23
Figura 03. Mapeo de las fuentes consultadas por cada objetivo.	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01	Anexo
----------	-------

ABREVIATURAS

GCO	Global Cancer Observatory
TME	Tumor MicroEnviroment
SP	Sustancia P
NK1R	Receptor NK1
tr-NK1R	Receptor NK1 truncado
BHE	Barrera hemato-encefálica
IFN γ	Interferón gamma
M1	Macrófago M1
M2	Macrófago M2
TAM	Tumor-Associated Macrophage
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
MMP-9	Metaloproteinasa de matriz-9
SASP	Senescence-associated secretory phenotype
PDAC	Adenocarcinoma ductal pancreático
LMA	Leucemia mieloide aguda
IL	Interleuquina
MDSC	Myeloid-derived suppressor cells
ESCC	Cáncer de células escamosas del esófago
PNI	Invasión perineural

RESUMEN: El cáncer constituye una de las principales causas de mortalidad mundial y nacional. En los últimos años, el microambiente tumoral (MET) ha cobrado especial relevancia por su papel en la progresión neoplásica, la angiogénesis y la evasión inmune. Dentro de este ecosistema, los macrófagos asociados a tumor (TAM) con polarización M2 representan un componente protumoral dominante, favoreciendo inmunosupresión, invasión y metástasis. Esta polarización está dominada por el eje NP/NK1 su inhibición está siendo investigada como potencial terapia en medicina de precisión, el objetivo de esta revisión de alcance es mapear la evidencia actual de la investigación y el tratamiento centrado en este eje neuroinmunológico. **Resultados:** Se incluyeron diecinueve (19) artículos originales sobre ensayos y experimentación con animales que muestran el rol fundamental del eje NP/NK1R su rol en el microambiente tumoral y el protagonismo como diana terapéutica. **Conclusiones:** El eje neuroinmunológico SP/NK1R es una importante vía de polarización M2 su inhibición con antagonistas de NK1R tiene potencial de revertir este fenotipo, las evidencias clínicas están en fases prematuras, a la fecha no se puede concluir la efectividad real de las terapias sin embargo numerosos ensayos muestran gran efectividad, es alentador que grupos de investigación estén empleándolo como terapia coadyuvante del cáncer, con un futuro de desarrollo de nuevas moléculas inhibitorias NK1R de mayor efectividad.

PALABRAS CLAVES

EJE NEUROINMUNE, SUSTANCIA P, RECEPTORES DE NEUROQUININA-1, MICROAMBIENTE TUMORAL, CÁNCER (DeCS/BIREME)

ABSTRACT Cancer is one of the leading causes of death worldwide and nationally. In recent years, the tumor microenvironment (TME) has gained particular relevance due to its role in neoplastic progression, angiogenesis, and immune evasion. Within this ecosystem, tumor-associated macrophages (TAMs) with M2 polarization represent a dominant pro-tumoral component, promoting immunosuppression, invasion, and metastasis. This polarization is dominated by the NP/NK1 axis, and its inhibition is being investigated as a potential therapy in precision medicine. The objective of this scoping review is to map the current evidence on research and treatment focused on this neuroimmunological axis.

Results: Nineteen original articles on animal trials and experiments were included, demonstrating the fundamental role of the SP/NK1R axis in the tumor microenvironment and its importance as a therapeutic target. **Conclusions:** The SP/NK1R neuroimmunological axis is an important M2 polarization pathway; its inhibition with NK1R antagonists has the potential to reverse this phenotype. Clinical evidence is in early stages, and the true effectiveness of the therapies cannot yet be determined. However, numerous trials show high efficacy. It is encouraging that research groups are using it as an adjuvant therapy for cancer, with the future development of new, more effective NK1R inhibitory molecules.

KEYWORDS

NEUROIMMUNE AXIS, SUBSTANCE P, NEUROKININ-1 RECEPTOR, TUMOR MICROENVIRONMENT, CANCER (MeSH/NLM)

I. INTRODUCCIÓN

En el mundo se han reportado 23 millones de casos nuevos de cáncer según un estudio del 2019, la mortalidad atribuida para ese año alcanza los 10 millones de casos, quedando como segunda causa global de muerte en el mundo, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares (1). Por otro lado en Perú, antes de la pandemia del covid-19, se registraron 66 mil casos nuevos de cáncer publicados en el GCO (Global Cancer Observatory) de igual manera otro estudio recoge la mortalidad del cáncer del 2018 que atribuyeron 34 mil muertes a esta enfermedad también en Perú (2).

Numerosas investigaciones en los últimos años han empezado a hacer hincapié en las interacciones que suceden en el microambiente tumoral (TME, del inglés Tumor MicroEnvironment), Coveñas R. y Muñoz M. recogen una serie de ensayos experimentales llevados a cabo en diversas líneas celulares tumorales y de varias especies, demostrando la influencia que tiene la sustancia P (SP) a través de su receptor principalmente NK1 (NK1R) en la progresión de la célula neoplásica (3). Se ha demostrado la presencia ubicua de NK1R en diversos órganos que son activadas por SP constituyendo el eje SP/NK1R (4), así mismo hay presencia de este eje efector en la superficie de diversas células tumorales (5–7).

La SP es un potente inductor de la polarización M2 de macrófagos, incluso en entornos donde IFN γ favorece polarización M1, el eje SP/NK1R logra

polarización efectiva M2 mediante vía PI3K/Akt/mTOR sobreponiéndose al efecto de IFN γ (8). La activación de NK1R en macrófagos tipo TAM (tumor-associated macrophages) estimulado por SP posiblemente induce vías NF- κ B y STAT3 (9), promoviendo secreción de VEGF induciendo angiogénesis, también induce la migración de células cancerosas sólidas y no sólidas mediante la acción de MMP-9, así como participe de angiogénesis (10,11). En cáncer colorrectal y mama, la sobreexpresión nuclear/citoplásmica de SP/NK1R se correlaciona con invasión perineural, metástasis pleuropulmonares y peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) (12–14).

Antagonistas de NK1R (fosaprepitant, netupitant y principalmente aprepitant) reducen la proliferación o polarización del fenotipo M2, disminuyendo factores que favorece progresión tumoral, inhiben migración tumoral y angiogénesis en modelos xenoinjertos, favorecen apoptosis, SP tiene propiedad de debilitar barrera hematoencefálica (BHE) promoviendo invasión tumoral en sistema nervioso central, los antagonistas no peptídicos de NK1R atraviesan fácilmente la BHE evitando la propagación o metástasis (15).

Un estudio inmunohistoquímico y de supervivencia Kaplan-Meier desarrollado por Chen et al. en cáncer colorrectal encuentran que alta expresión de SP/NK1R indican progresión y pobre pronóstico (16). En cáncer de cabeza y cuello, SP potencia efecto SASP (senescence-associated secretory phenotype) glial, amplificando inflamación crónica vía IL-6/IL-8 (13,17). En el cáncer de páncreas, el eje SP/NK1R participa en la invasión perineural de las células

tumorales hacia los nervios, un proceso asociado a dolor y metástasis en el que también intervienen los macrófagos asociados a tumor (18).

Estudios inmunohistoquímicos confirman expresión NK1R en tejido tumoral comparado con tejido sano Henning et al. Recogen estos hallazgos en glioblastoma, astrocitoma, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer pulmonar de células no pequeñas, ganglioneuroblastoma, cáncer de colon, cáncer de páncreas y linfoma (19).

El aprepitant inhibe la proliferación y promueve la apoptosis en células de leucemia mieloide aguda (LMA) al bloquear NK1R. Además, este fármaco actúa sinérgicamente con la quimioterapia convencional y presenta toxicidad selectiva sobre las células tumorales, siendo efectivo incluso contra variantes resistentes de la enfermedad. La sobreexpresión de NF- κ B La SP disminuye el efecto antitumoral de aprepitant (20).

La sustancia P

La sustancia P fue hallada por primera vez en el año 1931 por Euler y Gaddum (21) como una sustancia inespecífica extraída principalmente de intestino y cerebro de caballo que ejercía efecto de depresión de contracción muscular en músculo de conejo. No fue hasta 1971 que esta sustancia fue purificada por Chang (22) Posteriormente se descubrió y caracterizó el receptor para la SP como un receptor transmembrana con siete dominios (23) y acoplado a proteína

G (24). Desde el descubrimiento de la SP se ha encontrado participación en diversas actividades fisiológicas como el hambre, sueño, inflamación además involucrado en empeorar la sensación del dolor, nociceptivo, el dolor del cáncer y esta elevado considerablemente en individuos con enfermedades como la fibromialgia (25) La SP pertenece a la familia de neuropéptidos taquicininas y es el principal neuropéptido sintetizado a partir del gen pre-protaquicina-A (Tac1). Las taquicininas median sus efectos biológicos a través de tres receptores de neurocininas diferentes (NK1, 2, 3). Entre ellos, la sustancia P tiene la mayor afinidad por NK1R (26). En la ilustración 01 recoge la representación del receptor NK1R transmembrana acoplado a proteína G y segundos mensajeros, así como su forma final cuando este receptor es inhibido por antagonistas.

Sustancia P y las vías del sistema inmune

Se ha evidenciado el rol que cumple la sustancia P en la proliferación de células inmunes, en condiciones controladas esta muestra ser factor de proliferación de linfocitos T probablemente a través de IL-2 (27), este hallazgo se reforzó en estudios en ratones knockout NK1R^{-/-} (28). La estimulación de IL-1, IL-4 e IFN- γ inducen la expresión génica de NK1R en macrófagos (29,30). La sustancia P aumenta la fagocitosis en neutrófilos y macrófagos (31,32).

Por otro lado, se han observado variantes de receptor de sustancia P (NK1) que muestra patrones de activación distintos, por ejemplo, sustancia P realiza

regulación a la baja para NF- κ B e IL-8, y estimula PKC δ a través de NK1R-F, pero no NK1R-T en ciertas células humanas (33,34).

Además, Lai et al. mostraron que una línea celular de monocitos / macrófagos humanos solo expresan NK1R-T, que no puede activar una respuesta Ca^{2+} al agregar SP, cuando estas células se diferencian a fenotipo tipo macrófago, expresan NK1R-F, que son una respuesta dependiente de Ca^{2+} inducido por SP (35).

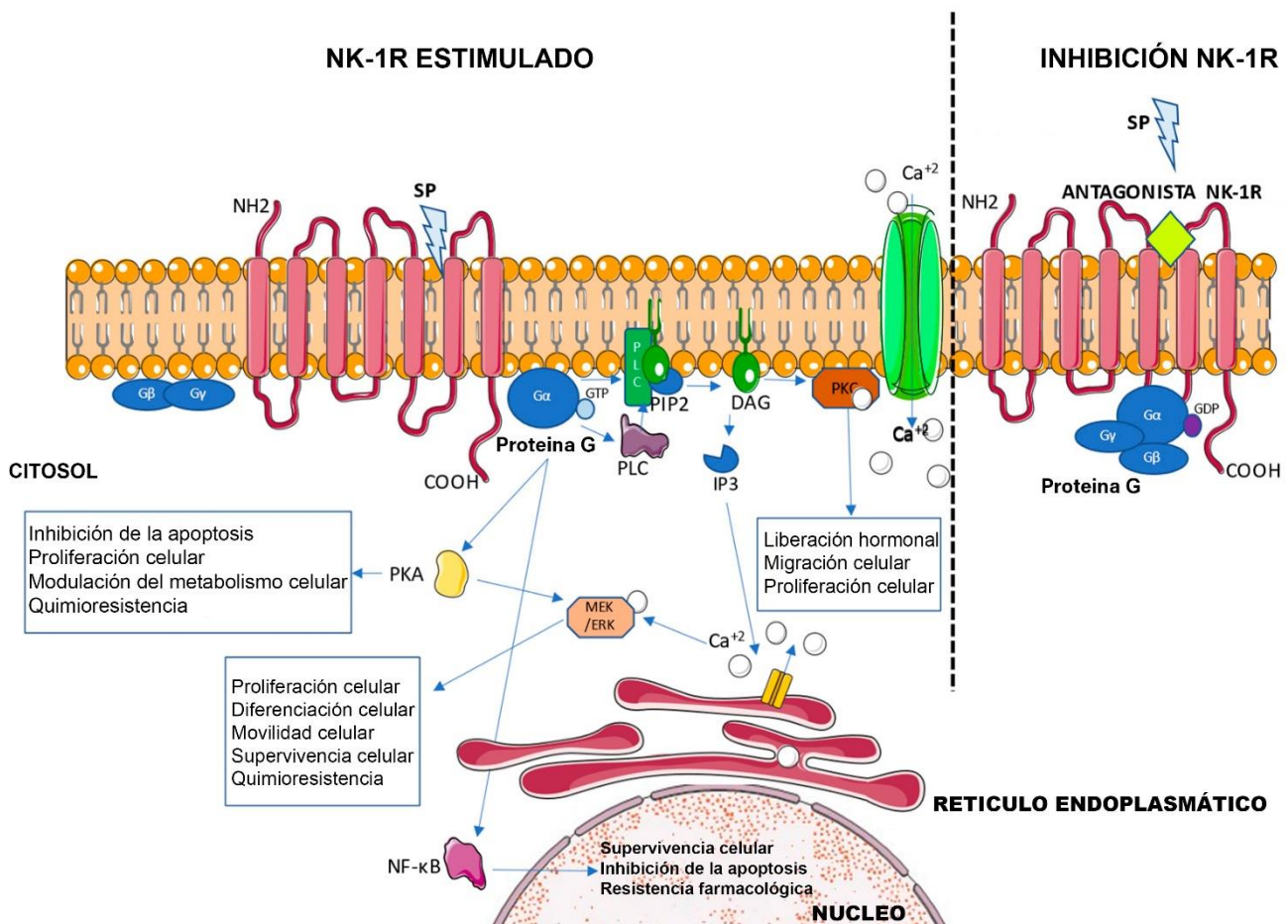


Ilustración 01: señalización intracelular de NK1R (García-Aranda et al.) (36)

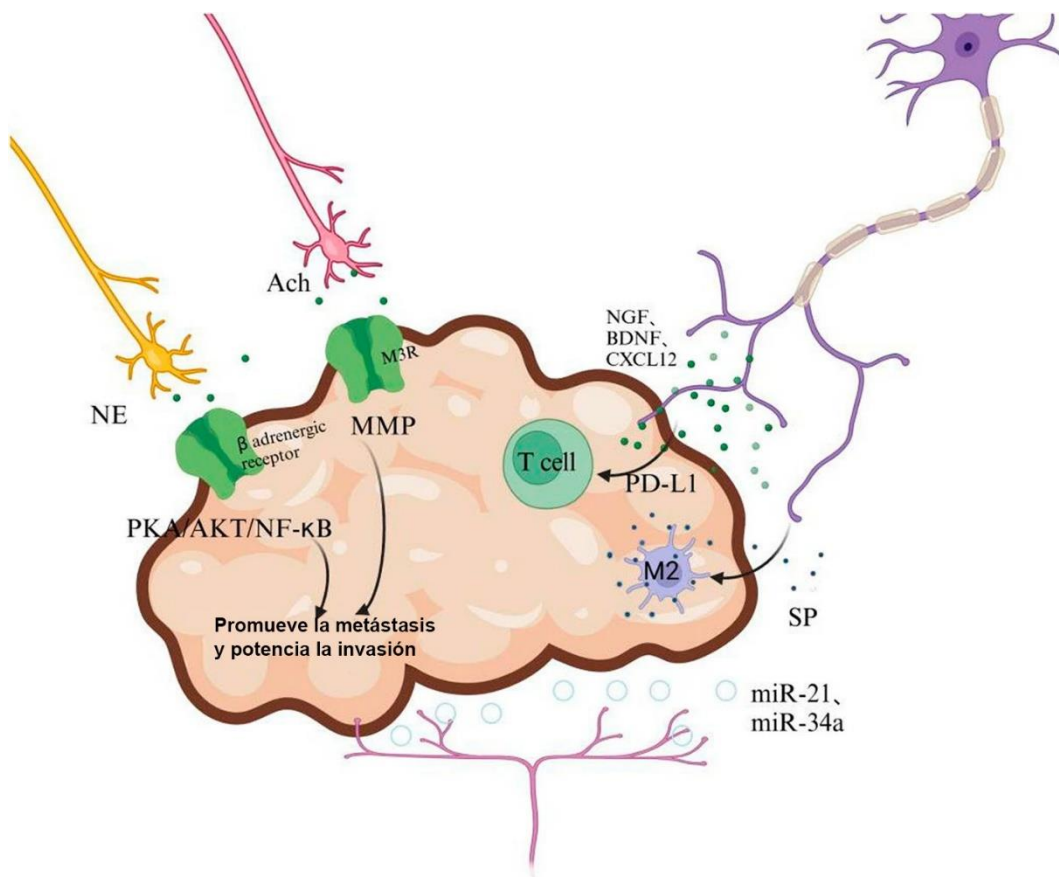


Ilustración 02: Imagen muestra la innervación tumoral, la participación de diversas vías y sus neurotransmisores, se ilustra también la aferencia de la sustancia P y la polarización de macrófago a su fenotipo M2 (37)

Hacia finales de la década del 80 se empezó a dilucidar el rol de las taquiquininas en las respuestas al estrés (Unger T. Et al) (38) este mismo autor reveló la respuesta del sistema cardiovascular de la sustancia P y descubrió que la administración central en ratas en estado de vigilia, simulaban respuesta similar a las observadas durante el estrés (39) Mistrova et al corroboraron el rol de la

sustancia P en el sistema cardiovascular (40) El rol central que comanda todas estas acciones se evidenciaron más tarde al estudiar las áreas cerebrales implicadas en la conducta del estrés, como lo son el córtex pre frontal, la amígdala cerebral, locus ceruleus y el hipocampo (se esquematiza en las ilustraciones 2, 3 y 4)(41).

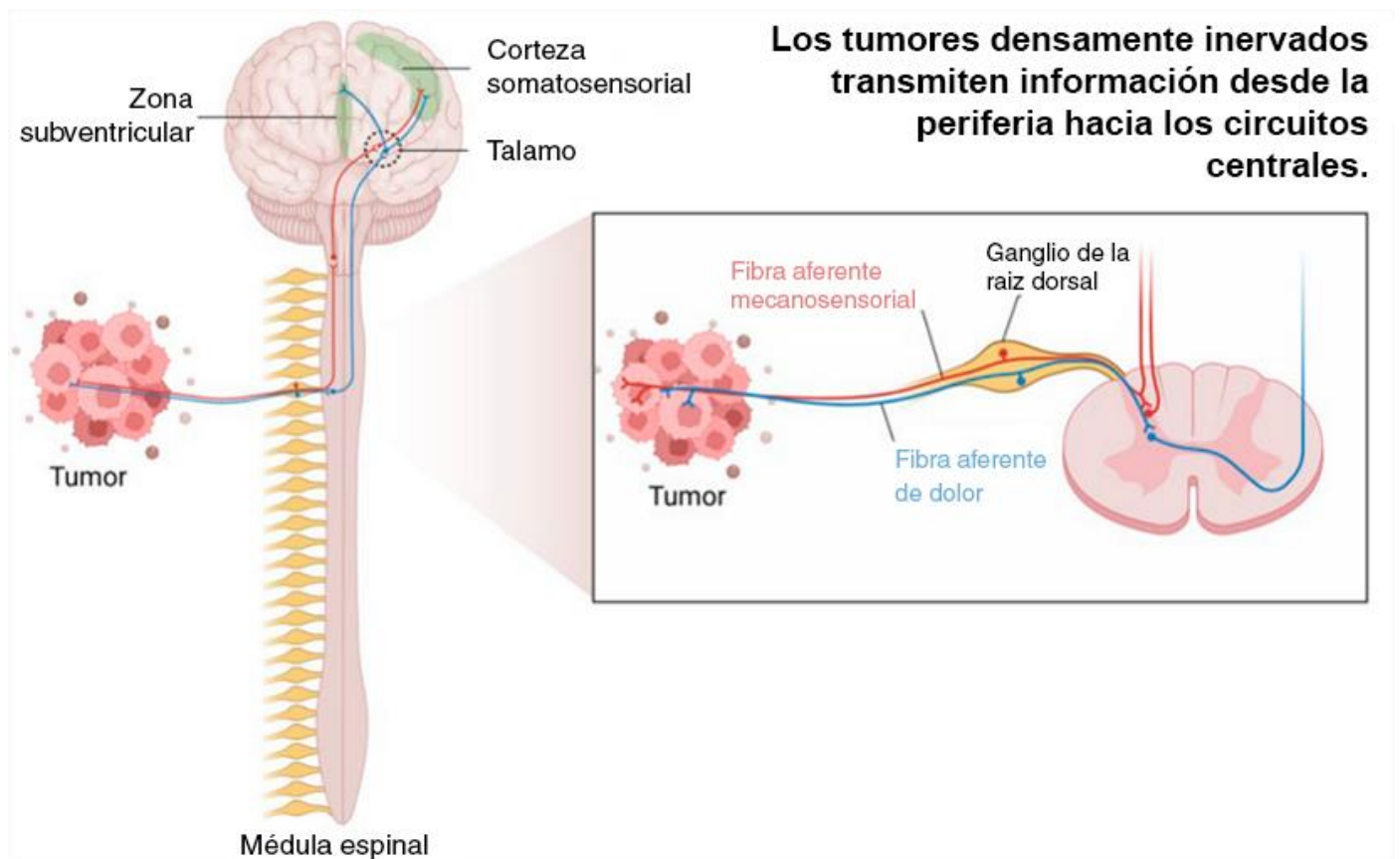


Ilustración 03: Esquema muestra aferencias nerviosas que participan sobre la estimulación al microambiente tumoral (37)

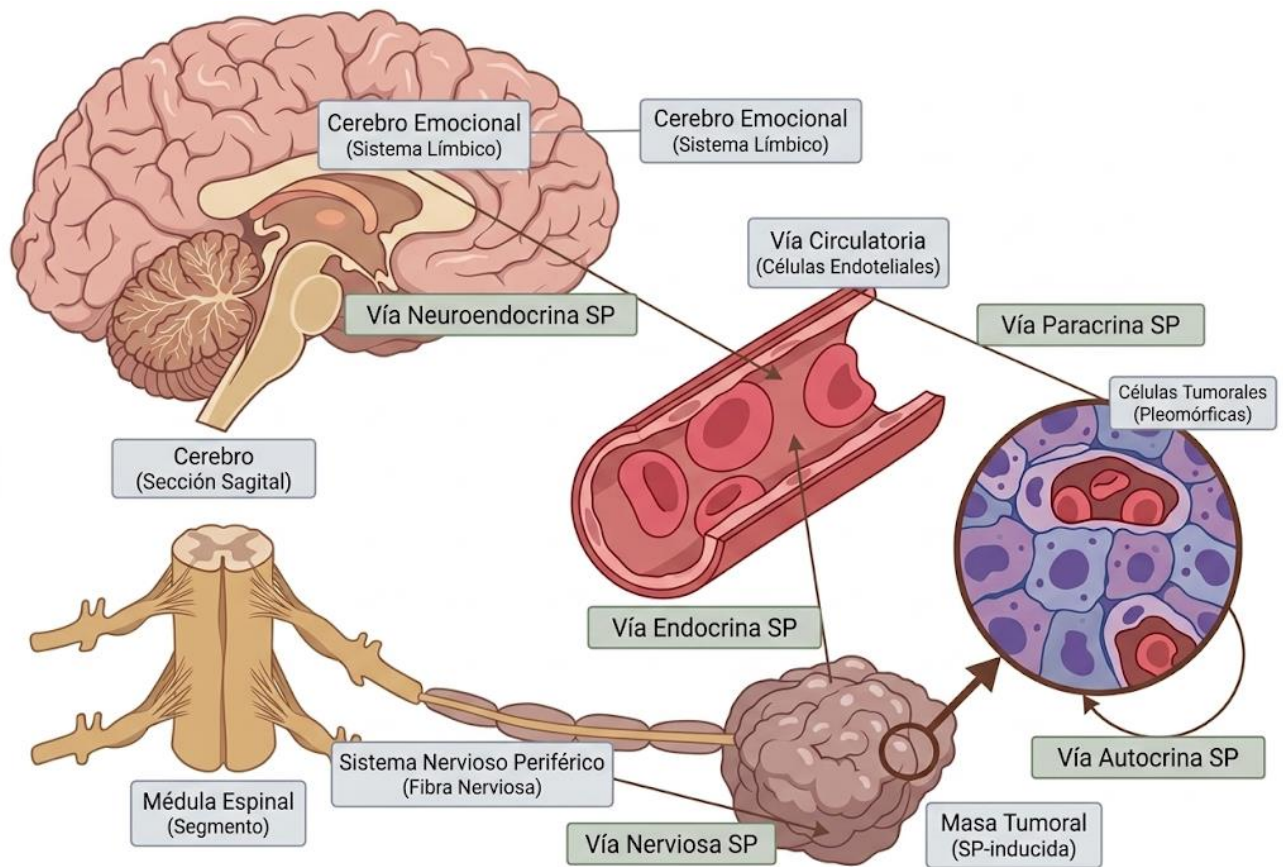


Ilustración 04: vías autocrinas y paracrinas de SP, los receptores NK1R se expresan en células tumorales y pueden participar en su viabilidad, la SP se libera desde terminaciones nerviosas del microambiente tumoral (TME) o por vía endocrina desde el sistema límbico (42).

I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La progresión tumoral se puede explicar en gran medida desde los mecanismos genómicos que no solo posibilitan el origen de la neoplasia sino también la evasión del sistema inmune. En el microambiente tumoral suceden una serie de reacciones bioquímicas que modulan la actividad tumoral y de los mecanismos que los contienen.

El TME constituye un ecosistema dinámico donde células inmunes, estromales y tumorales interactúan para promover progresión neoplásica, angiogénesis y evasión inmune. Dentro de este, los TAM polarizados hacia el fenotipo M2 representan un componente pro-tumoral dominante: promueven angiogénesis, inmunosupresión y metástasis, y su densidad se asocia consistentemente con un peor pronóstico en numerosas neoplasias sólidas. La densidad de macrófagos de fenotipo M2 se correlaciona con un peor pronóstico en numerosas neoplasias, por lo que un objetivo central de la terapéutica basada en macrófagos consiste en reducir la población antiinflamatoria pro-tumoral (43). Sin embargo, los mecanismos que gobiernan esta polarización preferente hacia M2 y, sobre todo, las señales neuroinmunes que la modulan, permanecen insuficientemente caracterizados.

La activación de NK1R por la sustancia P promueve la proliferación y la migración de las células tumorales, estimula la angiogénesis y la metástasis, e inhibe la apoptosis en numerosos tumores sólidos (44). En el cáncer de mama,

la sobreexpresión del eje SP/NK1R se ha asociado de forma consistente con la patogénesis tumoral, afectando la proliferación, la migración, la metástasis, la angiogénesis y la resistencia terapéutica (12). En el cáncer colorrectal, el análisis inmunohistoquímico de tejidos tumorales ha vinculado la alta expresión de SP/NK1R con la progresión y el pronóstico de la enfermedad (16). Asimismo, en el cáncer pancreático, la señalización SP/NK1R participa en la invasión perineural de las células tumorales hacia los nervios, un proceso asociado a dolor y metástasis en el que también intervienen los macrófagos asociados a tumor (18). De particular interés para esta revisión, existe evidencia de que la sustancia P puede inducir directamente la polarización M2 de macrófagos inflamatorios mediante la activación de la vía PI3K/Akt/mTOR, incluso en presencia de IFN- γ (8).

Aún se desconoce el rol completo de la sinergia NP/NK1R en el microambiente tumoral M2, la relación crosstalk con múltiples vías bioquímicas como PI3K/Akt/mTOR, Wnt/HIF-1 α , datos epigenéticos, influencia en la heterogeneidad de tumores, la evidencia de integración del eje SP/NK1 como modulador del microambiente tumoral en el fenotipo está dispersa en investigaciones aisladas sobre SP en cáncer, inhibidores del eje y sus efectos clínicos y por otra parte la biología intrínseca de los macrófagos.

Esta fragmentación dificulta identificar con precisión las vías de señalización compartidas, los contextos tumorales en los que el eje es más relevante, los

biomarcadores potencialmente útiles y las brechas que limitan la traslación clínica de los antagonistas de NK1R. Una revisión de alcance (scoping review) que mapee de forma estructurada la evidencia disponible permitirá delimitar el estado actual del conocimiento, visibilizar los vacíos existentes y orientar futuras líneas de investigación experimental y traslacional sobre este eje neuroinmune.

En base a lo expuesto se plantea la siguiente pregunta:

¿Qué evidencia existe sobre el papel de la sustancia P actuando en su receptor NK1R en la polarización del microambiente tumoral hacia un fenotipo M2 y cuáles son sus implicaciones biológicas, clínicas y terapéuticas?

I.2 JUSTIFICACIÓN

El tratamiento del cáncer implica un reto diagnóstico y terapéutico, la supervivencia de las células cancerígenas se debe a la evasión del sistema inmunológico de forma multifacética. La evidencia sugiere que la sustancia P, a través de su receptor NK1R, favorece la diferenciación a M2; la inhibición farmacológica de NK1R podría modular el microambiente tumoral inmunosupresor, promoviendo una respuesta inmune más favorable para el control de la progresión tumoral, la inhibición del eje SP/NK1R puede llevar al tumor a ser detectado frenando así la progresión de la enfermedad por los mecanismos inmunológicos. Los eventos del microambiente tumoral que permiten la resistencia al tratamiento como a la contención del sistema inmune empobrecen el pronóstico en la sobrevida del paciente.

Sin embargo, la evidencia es heterogénea la literatura aun es emergente y está dispersa, los métodos son variados (in vitro, in vivo, modelos animales, ensayos clínicos) por ello una revisión de alcance permite mapear la extensión, el rango y la naturaleza de la evidencia, identificar vacíos y clarificar conceptos.

La presente revisión busca contribuir a la comprensión de los mecanismos neuroinmunológicos involucrados en la polarización de macrófagos M2 dentro del microambiente tumoral, con énfasis en el eje Sustancia P/NK1R. Asimismo, pretende sintetizar la evidencia disponible sobre sus interacciones biológicas y su potencial relevancia clínica y terapéutica, identificando vacíos de conocimiento y posibles líneas de investigación básicas y traslacionales futuras.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la evidencia disponible sobre el rol del eje SP/NK1R como modulador neuroinmune del macrófago M2 en el microambiente tumoral y su potencial como diana terapéutica para neoplasias.

Objetivos específicos

- Describir las vías de aferencia neuro inmunológicas en la polarización del microambiente tumoral M2 mediante la estimulación de la sustancia P sobre su receptor NK1R.

- Mapear la evidencia disponible sobre el efecto de los antagonistas del receptor NK1R en la inhibición o reversión de la polarización de macrófagos M2 en el microambiente tumoral.
- Describir la evidencia preclínica y/o clínica actual y el potencial terapéutico del bloqueo del receptor NK1R sobre la progresión tumoral, incluyendo efectos sobre proliferación, apoptosis, angiogénesis y metástasis de células cancerosas.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 Diseño de estudio

Se realizó una revisión de alcance (Scoping Review) siguiendo el marco metodológico Arksey y O'Malley / Instituto Joanna Briggs (JBI) y reportada bajo los lineamientos de la extensión PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews).

3.1.2 Criterios de inclusión

Población (P): Estudios moleculares y clínicos que incluyan macrófagos asociados a tumor (TAM) con polarización M2

presentes en el microambiente tumoral de neoplasias humanas o en modelos experimentales de cáncer.

Concepto (C): El papel del eje SP/NK1R en la polarización de macrófagos M2 y la modulación del microambiente tumoral

Contexto (Context): Se consideraron estudios realizados en ámbitos experimentales, in vivo con modelos animales y datos recogidos en pacientes humanos.

Tipos de Fuentes: Artículos de investigación primaria, incluyendo artículos originales experimentales, estudios observacionales (cohortes, casos y controles). Se incluyeron estudios publicados en español e inglés.

3.1.3 Criterios de exclusión

- Se excluyeron estudios cuyo objetivo principal no estuviera relacionado con el eje Sustancia P/NK1R, la polarización de macrófagos M2 o la modulación del microambiente tumoral en cáncer.
- Líneas celulares o moleculares distintas a la propuesta para este estudio
- Estudios cuyo texto completo no pudo ser recuperado tras una búsqueda exhaustiva.

- Resúmenes de congresos, cartas al editor, comentarios, documentos que no cuenten con revisión por pares, editoriales y artículos retractados.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas

3.1.4 Proceso de Recolección y Análisis de la Información:

La búsqueda de literatura se realizó según la pregunta de investigación en bases de datos científicas reconocidas por su cobertura académica y se filtró con énfasis en inmunología, oncología y medicina clínica en estas bases de datos: PubMed/Medline, Science Direct, Scopus, Embase, Google Scholar, EBSCO, ProQuest. Bases de datos editoriales: Springer Nature link, Wiley. Así como sitios de literatura gris, tales como: Renati, repositorio UPCH, SCIELO, Repositorio CONCYTEC, BVS, LILACS, Redalyc y ALICIA

La estrategia de búsqueda consistió en consultar fuentes de información y se eligieron de acuerdo a la pregunta de investigación, abarcando las múltiples bases de datos mencionadas y literatura gris. Para la recuperación de la información se aplicó el marco metodológico población, concepto y contexto (PCC), lo que definió los criterios de búsqueda y selección. Se incluyeron estudios

observacionales (transversales, de casos y controles y de cohortes). Los descriptores empleados correspondieron a términos normalizados en MeSH, DeCS y términos libres así como sus sinónimos contemplados en sus respectivos tesauros y equivalencias en Emtree combinados mediante operadores booleanos (AND, OR y NOT) con el fin de garantizar una búsqueda exhaustiva y sistemática. Las combinaciones de strings se recogen en la tabla N°1 del anexo.

Palabras Clave MeSH y términos libres

- “NEUROIMMUNE AXIS” (ID: D015213)
- “SUBSTANCE P” (MeSH Unique ID: D013373)
- “NEUROKININ-1 RECEPTOR” (ID: D018040)
- “NK1 RECEPTOR” (ID: D018040)
- “TACHYKININ RECEPTOR 1” (ID: C000629915)
- “TACR1” (ID: C000629915)
- “NK1R” (ID: D018040)
- “APREPITANT” (ID: D000077608)
- “NETUPITAT” (ID: C508854)
- “FOSAPREPITANT” (ID: C579707)
- “M2 MACROPHAGE” (ID: D000084582)
- “M2 POLARIZATION”
- “TUMOR MICROENVIRONMENT”(ID:D059016)
- “TME”
- “NEOPLASM” (ID: D009369)
- “CANCER” (ID: D009369)
- “ADENOCARCINOMA” (ID: D000230)
- “BREAST CANCER” (ID: D001943)
- “MELANOMA” (ID: D008545)
- “GLIOBLASTOMA” (ID: D005909)
- “PANCREATIC CANCER” (ID: D010190)

IV. RESULTADOS

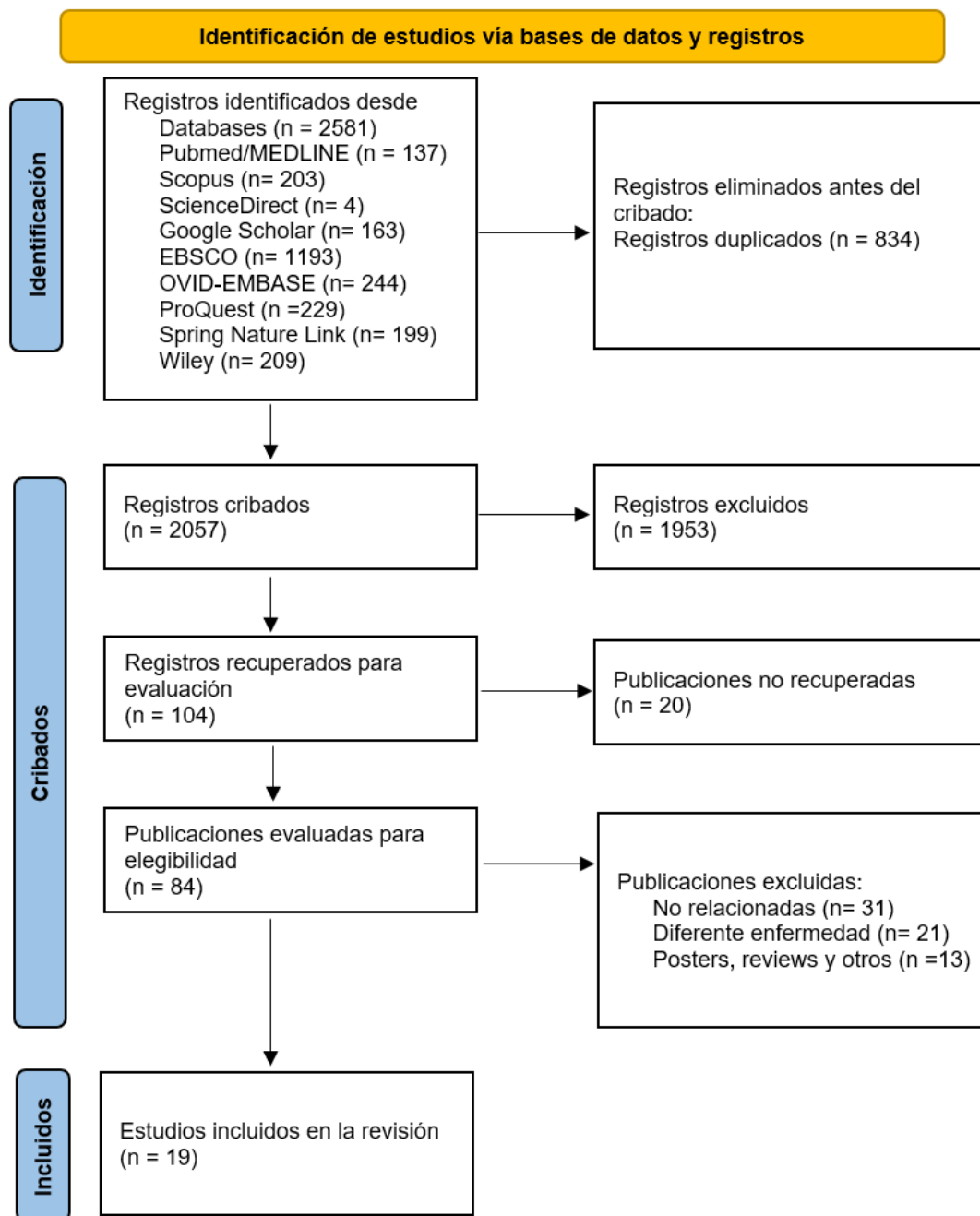
Se identificaron 2581 artículos según protocolo planteado (PubMed n = 137, Scopus n = 203, ScienceDirect n = 4, Google Scholar n = 163, EBSCO n = 1193, OVID EMBASE n = 244, Proquest n = 229, Springer Nature link n = 199, Wiley n = 209, Redalyc n = 0, Renati n = 0, Alicia n = 0, Lilacs n = 0, SciELO n = 0).

Bases de datos locales como Renati, Scielo y Lilacs entre otros no registraron resultados, cuando se buscó exclusivamente a la sustancia P se encontró un solo resultado en Alicia, Renati no muestran resultados, mientras que con strings para los fines de esta investigación el resultado es cero, Buscadores como Lilacs y Redalyc muestran más resultados con búsquedas reducidas a uno o dos términos, sin embargo con el string de búsqueda completo no aparecen resultados. Este hallazgo es significativo, ya que sugiere una escasa representación de estudios relacionados con el eje SP/NK1R en el microambiente tumoral dentro de las bases de datos regionales consultadas. En la base de datos ScienceDirect se halló 42 resultados sin embargo la mayoría duplicados de la búsqueda en Scopus, ambas de la editorial El Sevier, así que se escogieron los artículos originales (research articles) en total 4. En EBSCO se restringió a base de datos como MEDLINE Ultimate, MedicLatina, Behavioral Science Collection, restringido a publicaciones de los últimos 10 años, En la base Wiley se extrajo 209 resultados según protocolo de búsqueda con una antigüedad de publicación de 10 años, se realizó una búsqueda iterativa en la base de datos Springer Nature; se restringió a áreas relacionadas como inmunología, oncología, medicina celular y molecular, neurociencias, entre otras, con una antigüedad no mayor de 10 años de publicadas, Por su lado, ProQuest, según protocolo, la búsqueda se restringió

a los últimos 5 años. La información extraída se canalizó vía recopilación del motor de Zotero; algunas bases de datos dificultan su extracción, por los que se realizó extracción semiautomatizada mediante formatos RIS y BibTeX para posteriormente ser importados en el gestor de cribados Rayyan AI (Rayyan Systems Inc., Cambridge, MA, USA).

Luego de la extracción en las bases de datos se procedió a la identificación de duplicados con la herramienta de identificación de duplicados de Rayyan para la cual se identificaron 834 duplicados se identificaron 310 conflictos de los cuales uno resultó un falso duplicado, se eliminaron 524 artículos por lo que quedaron 2057 artículos únicos para el cribado. Se aplicó filtros de búsqueda por lo que se eliminaron fácilmente artículos identificados como reviews, y enfermedades no relacionadas con el estudio tales como enfermedades inflamatorias, heridas difíciles de cicatrizar, covid19, artritis, fibrosis pulmonar, endometriosis entre otras; con el restante se procedió a un screening manual resultando en 104 artículos posibles y 20 no recuperados.

Posterior a ello se realizó la lectura completa de los artículos se descartaron 65 artículos que no cumplían con los requisitos, terminando a admisión 19 artículos originales para análisis y resultados.



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Figura 01: diagrama PRISMA

Tabla 01: Resumen de los hallazgos

año	Autor	Artículo	País	Tipo de estudio	Resultados
2010	Muñoz M. et al.	The NK-1 receptor is expressed in human melanoma and is involved in the antitumor action of the NK-1 receptor antagonist aprepitant on melanoma cell lines	España	Ensayo in vitro/in vivo	Hallan evidencia de la expresión de receptores NK1R en células cancerosas de melanoma de humano, se encuentra que el empleo de aprepitant de 10 a 60mM inhibe la progresión tumoral induciendo apoptosis.
2014	Berger M. et al.	Hepatoblastoma cells express truncated neurokinin-1 receptor and can be growth inhibited by aprepitant in vitro and in vivo	España	Ensayo/in vitro + In vivo	Aprepitant a 80mg x día es un antagonistas de NK1 inhiben la angiogénesis tumoral
2014	Muñoz M. et al.	The neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant is a promising candidate for the treatment of breast cancer	España	Ensayo/in vitro	En cáncer de mama la influencia de SP sobre su receptor NK1R potencia mitogénesis angiogénesis, el bloqueo el antagonista aprepitant disminuye la oncogénesis
2014	Lucrezi J. et al.	Inhibition of JNK and p38 MAPK phosphorylation by 5-(acetylamino)-4-oxo-6-phenyl-2-hexenoic acid methyl ester and 4-phenyl-butenoic acid decreases substance P-induced TNF- α upregulation in macrophages	EEUU	Ensayo/in vitro	Aborda SP estimulando TNF- α en macrófagos RAW 264.7 vía JNK/p38 MAPK, y su inhibición farmacológica. Evidencia mecanicista directa de SP en activación de macrófagos y potencial terapéutico
2016	Ma J. et al.	Substance P Promotes the Progression of Endometrial Adenocarcinoma	China	Ensayo/in vitro	Sustancia P promueve metástasis, antagonista bloquea proliferación
2017	Sinha et al.	PanIN Neuroendocrine Cells Promote Tumorigenesis via Neuronal Cross-talk	EEUU	Ensayo/in vitro	Describe primeros indicios de la influencia en el TME mediante sustancia P a través de su receptor NK1R, la inhibición evita la oncogénesis de paIN
2018	Huang et al.	MMP1/PAR1/SP/NK1R paracrine loop modulates early perineural invasion of pancreatic cancer cells	China	Modelo animal	Demuestran la invasión tumoral del adenoma ductal pancreático en modelo animal promovida por SP/NK1 su inhibición con antagonistas NK1 inhibieron invasión perineural

2018	Bayati et al.	Antileukemic effects of neurokinin-1 receptor inhibition on hematologic malignant cells a novel therapeutic potential for aprepitant	Irán	Reporte pre clínico: Ensayo	Aprepitant inhibe NK1 con potencial tratamiento para leucemia
2019	Dikmen et al.	Evaluation of the antileukemic effects of neurokinin-1 receptor antagonists, aprepitant, and L-733,060, in chronic and acute myeloid leukemic cells	Turquía	Reporte pre clínico: Ensayo	Inhibidor selectivo de NK1 L-733,060 induce a la apoptosis, tiene propiedades antileucémicas
2020	Nizam E. et al.	NK1R antagonist decreases inflammation and metastasis of breast carcinoma cells metastasized to liver but not to brain; phenotype-dependent therapeutic and toxic consequences	Turquía	Modelo animal	Inhibidores de NK1R muestran resultados diversos para poblaciones tumorales probablemente debido a caracterización e interacción con el TEM
2020	Matalińska et al.	Antiproliferative effects of [D-Pro2, D-Trp7,9]-Substance P and aprepitant on several cancer cell lines and their selectivity in comparison to normal cells	Polonia	Ensayo in vitro/in vivo	El antagonista [D-Pro2, D-Trp7,9]-Substance P muestra acción antiproliferativa en cáncer
2021	Beirith et al.	Identification of the Neurokinin-1 Receptor as Targetable Stratification Factor for Drug Repurposing in Pancreatic Cancer	Alemania	Ensayo in vitro/in vivo	Se encuentra presencia de receptores NK1R en adenocarcinoma ductal de páncreas, se emplea inhibidor lo cual muestra actividad antitumoral.
2021	Yang et al.	A BRD4 PROTAC nanodrug for glioma therapy via the intervention of tumor cells proliferation, apoptosis and M2 macrophages polarization	China	Ensayo/in vitro	Desarrollo de una micela dirigida a cerebro frena tumoración entre otras causas por reducir la polarización M2
2022	Ebrahimi et al.	SP/NK1R system regulates carcinogenesis in prostate cancer: Shedding light on the antitumoral function of aprepitant	Irán	Ensayo in vitro/in vivo	Mediante mediadores la sustancia P promueve proliferación del cáncer de próstata, la inhibición de NK1 revirtió estos efectos

2022	Li Yanying et al.	GA&HA-Modified Liposomes for Co-Delivery of Aprepitant and Curcumin to Inhibit Drug-Resistance and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma	China	Modelo animal	Se implanta línea tumoral a ratones
2023	Zheng et al.	Aprepitant inhibits the progression of esophageal squamous cancer by blocking the truncated neurokinin-1 receptor	China	Modelo animal	Cáncer de células escamosas ha sido poco estudiado en su influencia del eje SP/NK1R modelos in vivo e in vitro muestras a SP aumentando la angiogénesis invasión tumoral etc. ocasionando un mal pronóstico la inhibición con el antagonista aprepitant favorece la supresión tumoral
2025	Restaino A et al.	Tumor-infiltrating nociceptor neurons promote immunosuppression	EEUU	Modelo animal	Sustancia P promueve metástasis, antagonista (aprepitant) bloquea proliferación
2025	S. Engür-Öztürk et al.	Anti-Metastatic Effects of Aprepitant on Glioblastoma Cells: Targeting the Substance P/Neurokinin-1 Pathway	Turquía	Ensayo/in vitro	Aprepitant reduce proliferación, migración, así mismo disminuyó la expresión de mediadores que favorecen la angiogénesis tumoral
2026	Zhang Q. et al.	Tetrahydropalmatine alleviates cancer induced bone pain by inhibiting TRPV1-SP-mediated macrophage recruitment and promoting M2 polarization	China	Modelo animal	El alcaloide tetrahydropalmatine inhibe la liberación de la sustancia P causando el cambio de fenotipo M2 que comprueba por la disminución la expresión de iNOS, TNF- α e IL-1 β y el aumento de la expresión de CD206, IL-4 e IL-10 in vitro disminuye el dolor, el autor propone a esta vía como un target terapéutico prometedor

Los artículos originales incluidos en este estudio abordan con profundidad y enfoques heterogéneos, la relación entre el sistema SP/NK1R y la biología del microambiente tumoral. Conforme al propósito de una revisión de alcance, la síntesis que sigue describe la extensión, la naturaleza y la distribución de la evidencia, incluidos sus vacíos y se recogen los hallazgos en torno a los tres objetivos específicos que estructuran la presente revisión. En la figura 02 se recogen los tipos tumorales hallados para la revisión de alcance que cumplen con los criterios establecidos.

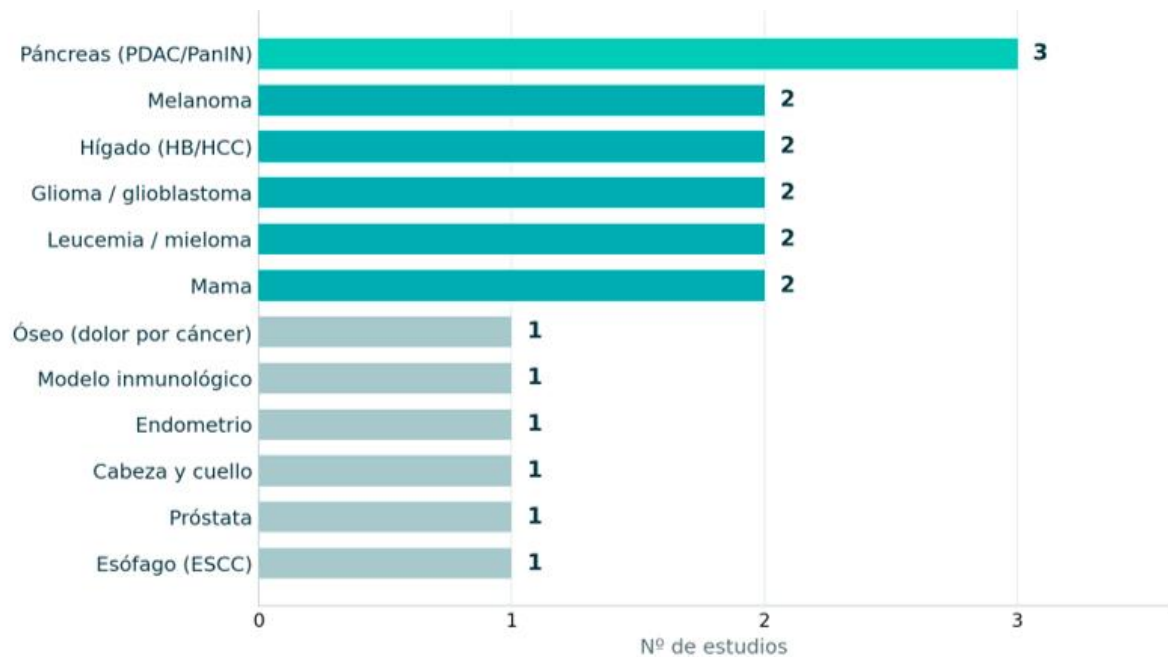


Figura 02. Representación de los tipos tumorales encontrados para el estudio.

4.1 Vías de aferencia neuro inmunológicas en la polarización del microambiente tumoral M2 mediante la estimulación de la sustancia P sobre su receptor NK1R.

La sustancia P se distribuye ampliamente en el tejido nervioso autonómico los estudios recogidos para esta revisión exploratoria muestran evidencia indirecta de la efectividad sináptica terminal, también una aferencia del nivel superior del sistema nervioso cuyas señales nerviosas viajan desde el tallo cerebral hasta los tejidos periféricos mediante el nervio vago, para finalmente actuar terminando con señal efectora de sustancia P sobre el microambiente tumoral, los nervios sensoriales podrían contribuir a la progresión del adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) en parte mediante la señalización directa a las células neuroendocrinas neoplásicas que expresan el receptor de SP el NK1R.(45)

Sin embargo, este estudio no halló mecanismo canónico, pero se prevé un eje neuroinmune - macrófago con varios efectores inmunológicos. El nexo experimental más sólido entre M2 y SP lo aportan Zheng et al. (46), que posiciona a los macrófagos M2 (CD163+) como una de las dos fuentes principales de SP en el TME, confirmado por inmunofluorescencia doble (SP+/CD163+) y por la polarización de la línea celular monocítica THP-1 a M2 (mediante IL-4/IL-13), que secreta SP a niveles comparables a las células tumorales. Esta es la dirección M2 a SP, inversa al eje SP a M2 que motiva la presente revisión, y obliga a conceptualizar el sistema como bidireccional. Berger et al. (hepatoblastoma) (47) y Muñoz et al. (cáncer de mama) (20,48)

aportan menciones convergentes: el primero discute a los macrófagos infiltrantes como fuente potencial de SP; el segundo detectó inmunorreactividad de NK1R en macrófagos peritumorales, aunque sin fenotipar.

Lucrezi et al. (49) miden SP actuando directamente sobre macrófagos (línea celular RAW 264.7), pero documentan el brazo de polarización opuesto: la SP induce TNF- α vía fosforilación de JNK y p38 MAPK, un perfil M1-like. Por tanto, se expone las vías SP/MAPK en el macrófago, en sentido pro-inflamatorio.

En este estudio se encontraron vías colaterales de polarización M2, tres estudios miden marcadores M2 directos (CD206, IRF4, Arg1, IL-10), pero el eje que los gobierna no es SP/NK1R: en Yang et al. (glioma)(50) la supresión de M2 la conduce BRD4/IRF4/STAT6-STAT3-AKT, y la SP interviene solo como ligando de direccionamiento del nanofármaco; en Zhang et al. (dolor óseo por cáncer) (51) el eje es TRPV1-SP, donde la SP recluta macrófagos y la tetrahidropalmatina promueve M2, aunque la polarización es un efecto directo del fármaco, no de la SP.

Restaino et al. (52) establecen el brazo más robusto del eje neuroinmuno-inmunosupresor: las neuronas nociceptoras activadas por vesículas tumorales liberan SP que induce IL-6 (vía NK1R, abolida por aprepitant), promoviendo células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y agotamiento de CD8+. Nizam et al. (53) y Sinha et al. (54) refuerzan el contexto: el primero muestra

que el bloqueo de NK1R modula MDSC y linfocitos de forma fenotipo-dependiente; el segundo describe el eje SP/NK1R/STAT3, pero en células neuroendocrinas y no en macrófagos.

4.2 Evidencia disponible sobre el efecto de los antagonistas del receptor NK1R en la inhibición o reversión de la polarización de macrófagos M2 en el microambiente tumoral.

El aprepitant, inhibidor NK1R, es el más empleado en los estudios hallados, seguido por antagonistas peptídicos de uso preclínico (L-732,138, L-733,060, RP 67580). La gran mayoría de los estudios evalúan el efecto de estos fármacos sobre la célula tumoral (apoptosis, proliferación, migración) y sobre el TME en términos de angiogénesis o invasión, pero casi ninguno mide directamente su efecto sobre la polarización M2 de los macrófagos. Rosson et al. hallaron expresión de NK1R en adenocarcinoma gástrico y de colon. La sustancia P tiene características mitógenas mientras que su antagonista selectivo L-733,060 tiene propiedades antitumorales al actuar siempre sobre NK1R (55)

Aprepitant estudiado como inhibidor por Bayati(56), Beirith et al. (57), Berger et al. (47), Ebrahimi et al. (12), Matalińska et al. (58), Muñoz et al. (59), Muñoz et al. (48), Restaino et al. (52), Zheng et al. (46) y, como vector de direccionamiento por Yang et al. (50) y Li et al. (60). Las concentraciones efectivas in vitro se sitúan de forma recurrente en el rango de decenas de

micromolar ($IC_{50} \approx 7-60 \mu M$ según línea), con dosis in vivo entre 0.3 y 80 mg/kg. El efecto dominante reportado es antitumoral (pro-apoptótico, antiproliferativo, antiangiogénico), mediado en varios estudios por la inhibición de PI3K/AKT/mTOR (Zheng et al.)(46) o por el bloqueo de la mitogénesis SP-inducida revertida por SP exógena.(48,59,61)

Yang et al. (50) documentaron una reducción directa de la polarización M2 (F4/80+ CD206+ disminuidos, IRF4 disminuido, Arg1, CCL22) pero con ARV-825 (degradador de BRD4), no con un antagonista de NK1R; la SP es el que dirige el nanofármaco. En el resto de la serie, el campo "efecto sobre fenotipo M2" queda como No Evaluado. Es decir, el efecto farmacológico de los antagonistas NK1R sobre la polarización macrofágica por lo que para este estudio es un vacío en la evidencia.

Efecto sobre el TME documentado por Berger et al. (47) y Zheng et al. (46) muestran disminución de angiogénesis (CD31, densidad microvascular); Ebrahimi et al. (61), Ma et al. (62) y Huang et al. (63) reportan MMP-2/9 disminuido y disminución de invasión perineural (PNI); Li et al. (60) documenta remodelado del eje SP-estroma (disminución de la activación de células estrelladas hepáticas a CAF) mediante aprepitant nanoencapsulado con curcumina. Huang et al. (63) halla que el antagonista L-732,138 interrumpe un bucle paracrino MMP1/PAR1/SP/NK1R inducido por TAMs M2, reduciendo migración, invasión y PNI.

Además, dos estudios matizan la narrativa dominante de que el antagonista NK1R es antitumoral. Matalińska et al. (58) cuestiona la selectividad tumoral del aprepitant, hallando efecto antiproliferativo equivalente sobre células normales. Nizam et al. (53) en un modelo singénico inmunocompetente de la línea celular 4T1, el antagonismo de NK1R resulta fenotipo dependiente, reduce inflamación y metástasis en tumores agresivos (4TLM - metástasis en pulmón) pero aumenta metástasis y suprime inmunidad citotóxica (CD8+ disminuido, MDSC aumentado) en tumores menos inflamatorios (4TBM - metástasis en cerebro). Esto advierte que el efecto de los antagonistas NK1R sobre el compartimento inmune del TME puede ser deletéreo según el contexto.

Para el presente estudio la serie de estudios empleados no muestran la evidencia directa sobre si los antagonistas de NK1R modifican la polarización M2. El efecto farmacológico está bien caracterizado a nivel de célula tumoral y de TME (angiogénesis, MMP, estroma), pero el eslabón fármaco a M2 permanece sin medir en casi toda la serie, y los pocos datos M2 disponibles proceden de fármacos ajenos al antagonismo NK1R.

4.3 Evidencia preclínica y/o clínica actual y el potencial terapéutico del bloqueo del receptor NK1R sobre la progresión tumoral, incluyendo efectos sobre proliferación, apoptosis, angiogénesis y metástasis de células cancerosas.

El eje SP/NK1R aparece consistentemente como pro-tumoral a través de un amplio rango de neoplasias, hematológicas y sólidas, y su bloqueo se asocia, de forma mayoritaria, a efectos antitumorales sobre proliferación, apoptosis, migración, invasión, angiogénesis y supervivencia.

La evidencia encontrada es amplia en cuanto a diversidad de tumores encontrados para este estudio, abarcan leucemias y mieloma (Bayati et al. (56), Dikmen et al. (64)), páncreas/PDAC (Beirith et al., Huang et al., Sinha et al.), hepatoblastoma y hepatocarcinoma (Berger et al., Li et al.), próstata (Ebrahimi et al), glioma (Yang et al y Engür-Öztürk et al), melanoma (Muñoz et al. y Matalińska et al.), mama (Muñoz et al. y Nizam et al.), endometrio (Ma et al), esófago (Zheng et al.) y cabeza-cuello (Restaino et al.). Esta dispersión confirma que el eje SP/NK1R es un mecanismo transversal, no restringido a un tipo tumoral.

Este estudio encontró heterogeneidad de las cascadas de señalización a través de las cuales el eje SP/NK1R ejerce su efecto, que varían según el modelo tumoral y no responden a una vía única. En el adenocarcinoma pancreático, la activación es rápida sobre JAK2/STAT3 sin afectar a MAPK ni AKT (Sinha et al., 2017), mientras que Huang et al. describen en el mismo tumor un doble

circuito, MMP1/PAR1/AKT en el eje neurona-tumor y SP/NK1R/ERK1-2 en el eje tumor-tumor. En el carcinoma esofágico predomina la vía PI3K/AKT/mTOR, cuya implicación se confirma mediante los inhibidores Pictilisib y Capivasertib (Zheng et al., 2023). En el cáncer de mama se documenta señalización por β -arrestina/ERK1-2 con descenso de la fosforilación de Akt y activación de caspasa-3/PARP (Muñoz et al., 2014), y en el carcinoma de endometrio la hidrólisis de IP3 y el influjo de calcio conducen, vía MAPK, a la inducción de MMP-9 y VEGF-C (Ma et al., 2016). Esta convergencia del eje sobre efectores distintos STAT3, PI3K/AKT/mTOR, ERK, MAPK según el contexto tumoral es en sí misma un hallazgo relevante, pues sugiere que la relevancia terapéutica del bloqueo del NK1R podría depender de la vía dominante en cada neoplasia.

Un hallazgo recurrente es el predominio de la isoforma truncada en los tumores que la diferencian: tr-NK1R es dominante en PDAC (Beirith et al.), hepatoblastoma (Berger et al.), próstata (Ebrahimi et al.) y ESCC (Zheng et al.), y se asocia a mayor sensibilidad al aprepitant y a peor pronóstico. Los demás estudios incluidos para esta revisión miden NK1R total sin diferenciar isoformas, lo que constituye un vacío metodológico transversal.

El efecto antitumoral del bloqueo de NK1R es favorable en la mayoría de los estudios incluidos: inducción de apoptosis caspasa-dependiente (Bayati et al.,

Berger et al., Muñoz et al. 2010/2014, Ebrahimi et al. y Zheng et al.), arresto del ciclo celular (Beirith et al. en G1/S; Ebrahimi et al. en G2/M), e inhibición de migración/invasión con MMP-2/9 disminuidos y VEGF/VEGF-C también disminuidos (Ebrahimi et al., Ma et al, Engür-Öztürk et al. (65), Zheng et al.). Varios estudios in vivo confirman disminución de volumen y peso tumoral, disminución de la angiogénesis y aumento de la supervivencia (Berger et al, Ebrahimi et al, Li et al y Zheng et al).

El componente de PNI está bien representado en los tumores pancreáticos: Huang et al. ,2018 demuestra que un bucle MMP1/PAR1/SP/NK1R inducido por TAMs M2 gatilla la PNI temprana de PDAC, con correlación clínica (MMP1 relacionado PNI en tejido humano); Sinha et al. y Beirith et al. sitúan la SP/NK1R en la inervación tumoral pancreática. En la rama hematológica, el nicho medular aparece como contexto (Bayati et al., Dikmen et al. (64)), y Muñoz et al. y Nizam et al. discuten la metástasis a médula ósea en mama.

El nivel de evidencia es predominantemente preclínico (in vitro e in vivo), con varios estudios que incorporan tejido humano para correlación (Muñoz et al. 2010 n=37; Muñoz et al. 2014 n=12; Ma et al. n=12; Huang et al. n=30; Beirith et al. datasets públicos). El dato pronóstico más explícito lo aporta Zheng et al.: la alta expresión combinada de SP + tr-NK1R predice peor pronóstico en ESCC (n=84), mientras que ninguno por separado alcanza significación. No se identificaron ensayos clínicos de antagonistas NK1R como antitumorales; el aprepitant, a la fecha, solo tiene uso clínico establecido como antiemético.

Los estudios presentados evalúan limitadamente la explicación mecanicista de la polarización M2 mediante eje SP/NK1R algunos con más solidez como Nizam et al., 2020; Restaino et al., 2025; Zhang et al., 2026 son de los que proceden la mayor cantidad de evidencia y lo hallan en modelos in vitro y/o xenoinjertos. El sustento de que el eje es uniformemente pro-tumoral y su bloqueo uniformemente beneficioso debe matizarse a la luz de los hallazgos de Nizam et al. (2020), que advierten de un efecto potencialmente deletéreo dependiente del contexto inmunológico, y de Matalińska et al. (2020), que cuestionan la selectividad del fármaco. Estos contrapuntos resultan esenciales para evitar una lectura unidireccional y para orientar con prudencia el desarrollo traslacional del bloqueo del NK1R.



Figura 03. Mapeo de las fuentes consultadas y su impacto por cada objetivo.

V. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados del presente estudio se respalda la existencia de un eje neuroinmunológico SP/NK1R activo en el microambiente tumoral, donde la Sustancia P actúa como un mediador neuroinmune capaz de inducir la polarización de macrófagos asociados a tumor hacia el fenotipo M2, caracterizado por la expresión de marcadores como CD163, CD206 e IL-10, y asociado a un perfil inmunosupresor que favorece la progresión neoplásica. Múltiples estudios preclínicos han evaluado el bloqueo farmacológico de NK1R mediante antagonistas no peptídicos, principalmente aprepitant, aunque también netupitant y otros compuestos, esta evidencia sugiere de manera reproducible una reducción de la proliferación, la migración, la angiogénesis y la capacidad invasiva de células tumorales de origen diverso. La evidencia más sólida proviene de modelos murinos *in vivo*, donde la administración de antagonistas NK1R se tradujo en una disminución significativa del crecimiento tumoral y, en varios casos, en regresión de la masa tumoral establecida, sugiriendo un efecto antitumoral directo más allá de la simple modulación inmunológica. En conjunto, estos hallazgos posicionan al eje SP/NK1R como una diana terapéutica prometedora, aunque la ausencia de ensayos clínicos en humanos representa una brecha que limita por ahora su aplicación traslacional.

VI. RECOMENDACIONES

A partir de los vacíos identificados, se recomienda priorizar el diseño de ensayos clínicos que evalúen el efecto de antagonistas NK1R como aprepitant, dado su perfil de seguridad ya establecido como antiemético, sobre desenlaces oncológicos en pacientes, dado que la evidencia actual se limita a modelos preclínicos. Asimismo, futuros estudios deberían esclarecer la aparente dependencia de contexto en la relación entre Sustancia P y la polarización M2, contrastando modelos del microambiente tumoral con otros microambientes inflamatorios así mismo el hallazgo de que el eje puede ser bidireccional de SP a M2 y de M2 a SP, para determinar si la dirección del efecto varía según el tipo tisular o la vía de activación involucrada. Se recomienda también ampliar la investigación hacia neoplasias hematológicas, actualmente subrepresentadas, dado que el nicho de médula ósea comparte características inmunológicas con el microambiente tumoral. La caracterización sistemática de la isoforma de NK1R, truncada frente a completa, como posible biomarcador de respuesta a antagonistas merece atención específica, así como la estandarización de paneles de marcadores M2 entre estudios para permitir comparaciones más robustas. Finalmente, se sugiere explorar combinaciones de antagonistas NK1R con inmunoterapia, considerando su potencial efecto sobre la repolarización de los macrófagos asociados a tumor hacia un fenotipo M1 antitumoral.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 1 de marzo de 2022;8(3):420-44. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987 PubMed PMID: 34967848; PubMed Central PMCID: PMC8719276.
2. De La Cruz-Vargas JA, Ramos W, Chanduví W, Correa-López LE, Guerrero N, Loayza-Castro J, et al. Proportion of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in Peru. *BMC Cancer.* 15 de abril de 2024;24(1):477. doi:10.1186/s12885-024-12219-4
3. Coveñas R, Muñoz M. Cancer progression and substance P. *Histol Histopathol.* julio de 2014;29(7):881-90. doi:10.14670/HH-29.881 PubMed PMID: 24535838.
4. Ji T, Ma K, Wu H, Cao T. A Substance P (SP)/Neurokinin-1 Receptor Axis Promotes Perineural Invasion of Pancreatic Cancer and Is Affected by lncRNA LOC389641. *J Immunol Res.* 2022;2022(1):5582811. doi:10.1155/2022/5582811
5. Hökfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B. Substance p: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science.* 28 de

noviembre de 1975;190(4217):889-90. doi:10.1126/science.242075 PubMed
PMID: 242075.

6. Hökfelt T, Vincent S, Dalsgaard CJ, Skirboll L, Johansson O, Schultzberg M, et al. Distribution of substance P in brain and periphery and its possible role as a co-transmitter. Ciba Found Symp. 1982;(91):84-106. doi:10.1002/9780470720738.ch6 PubMed PMID: 6183081.
7. Shults CW, Quirion R, Chronwall B, Chase TN, O'Donohue TL. A comparison of the anatomical distribution of substance P and substance P receptors in the rat central nervous system. Peptides. 1984;5(6):1097-128. doi:10.1016/0196-9781(84)90177-3 PubMed PMID: 6085163.
8. Lim JE, Chung E, Son Y. A neuropeptide, Substance-P, directly induces tissue-repairing M2 like macrophages by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway even in the presence of IFN γ . Sci Rep. 25 de agosto de 2017;7(1):9417. doi:10.1038/s41598-017-09639-7
9. Ramnath RD, Sun J, Bhatia M. Involvement of Src family kinases in substance P-induced chemokine production in mouse pancreatic acinar cells and its significance in acute pancreatitis. J Pharmacol Exp Ther. 2009;329(2):418-28. doi:10.1124/jpet.108.148684
10. Coveñas R, Rodríguez FD, Robinson P, Muñoz M. The Repurposing of Non-Peptide Neurokinin-1 Receptor Antagonists as Antitumor Drugs: An Urgent Challenge for Aprepitant. Int J Mol Sci. enero de 2023;24(21):15936. doi:10.3390/ijms242115936

11. Okikawa S, Morine Y, Saito Y, Yamada S, Tokuda K, Teraoku H, et al. Inhibition of the VEGF signaling pathway attenuates tumor-associated macrophage activity in liver cancer. *Oncol Rep.* 1 de abril de 2022;47(4):1-11. doi:10.3892/or.2022.8282

12. Ebrahimi S, Javid H, Alaei A, Hashemy SI. New insight into the role of substance P/neurokinin-1 receptor system in breast cancer progression and its crosstalk with microRNAs. *Clin Genet.* 2020;98(4):322-30. doi:10.1111/cge.13750

13. Singh S, Kumaravel S, Dhole S, Roy S, Pavan V, Chakraborty S. Neuropeptide Substance P Enhances Inflammation-Mediated Tumor Signaling Pathways and Migration and Proliferation of Head and Neck Cancers. *Indian J Surg Oncol.* abril de 2021;12(Suppl 1):93-102. doi:10.1007/s13193-020-01210-7 PubMed PMID: 33994734; PubMed Central PMCID: PMC8119571.

14. Botteri E, Hjorth S, Conforti F, Bagnardi V, Andreassen BK, Støer NC, et al. Aprepitant use during chemotherapy and association with survival in women with early breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 de noviembre de 2025;117(11):2249-58. doi:10.1093/jnci/djaf178

15. Rodriguez PL, Jiang S, Fu Y, Avraham S, Avraham HK. The proinflammatory peptide substance P promotes blood–brain barrier breaching by breast cancer cells through changes in microvascular endothelial cell tight junctions. *Int J Cancer.* 2014;134(5):1034-44. doi:10.1002/ijc.28433

16. Chen XY, Ru GQ, Ma YY, Xie J, Chen WY, Wang HJ, et al. High expression of substance P and its receptor neurokinin-1 receptor in colorectal cancer is associated with tumor progression and prognosis. *OncoTargets Ther.* 16 de junio de 2016;9:3595-602. doi:10.2147/OTT.S102356
17. Alam MT, Mansoor MAM, Ashiqueali SA, Golusinski P, Golusinska-Kardach E, Strzelczyk JK, et al. The Impact of Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) on Head and Neck Cancers: From Biology to Therapy. *Cancers.* enero de 2025;17(24):4024. doi:10.3390/cancers17244024
18. Li X, Ma G, Ma Q, Li W, Liu J, Han L, et al. Neurotransmitter Substance P Mediates Pancreatic Cancer Perineural Invasion via NK-1R in Cancer Cells. *Mol Cancer Res.* 19 de marzo de 2013;11(3):294-302. doi:10.1158/1541-7786.MCR-12-0609
19. Hennig IM, Laissue JA, Horisberger U, Reubi JC. Substance-P receptors in human primary neoplasms: tumoral and vascular localization. *Int J Cancer.* 9 de junio de 1995;61(6):786-92. doi:10.1002/ijc.2910610608 PubMed PMID: 7790112.
20. Muñoz M, Coveñas R. The Neurokinin-1 Receptor Antagonist Aprepitant, a New Drug for the Treatment of Hematological Malignancies: Focus on Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med.* 1 de junio de 2020;9(6):1659. doi:10.3390/jcm9061659 PubMed PMID: 32492831; PubMed Central PMCID: PMC7355887.
21. V Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol.* 6 de junio de 1931;72(1):74-87.

doi:10.1113/jphysiol.1931.sp002763 PubMed PMID: 16994201; PubMed Central PMCID: PMC1403098.

22. Chang MM, Leeman SE, Niall HD. Amino-acid sequence of substance P. *Nature New Biol.* 21 de julio de 1971;232(29):86-7. doi:10.1038/newbio232086a0 PubMed PMID: 5285346.
23. Regoli D, Drapeau G, Dion S, D'Orléans-Juste P. Pharmacological receptors for substance P and neurokinins. *Life Sci.* 12 de enero de 1987;40(2):109-17. doi:10.1016/0024-3205(87)90349-3
24. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:123-36. doi:10.1146/annurev.ne.14.030191.001011 PubMed PMID: 1851606.
25. Atta AA, Ibrahim WW, Mohamed AF, Abdelkader NF. Microglia polarization in nociplastic pain: mechanisms and perspectives. *Inflammopharmacology.* 1 de junio de 2023;31(3):1053-67. doi:10.1007/s10787-023-01216-x
26. Niedermair T, Kuhn V, Doranegard F, Stange R, Wieskötter B, Beckmann J, et al. Absence of substance P and the sympathetic nervous system impact on bone structure and chondrocyte differentiation in an adult model of endochondral ossification. *Matrix Biol.* 1 de septiembre de 2014;38:22-35. doi:10.1016/j.matbio.2014.06.007
27. Kan A, Hodgkin PD. Mechanisms of cell division as regulators of acute immune response. *Syst Synth Biol.* septiembre de 2014;8(3):215-21. doi:10.1007/s11693-014-9149-3 PubMed PMID: 25136383; PubMed Central PMCID: PMC4127173.

28. Lambrecht BN, Germonpré PR, Everaert EG, Carro-Muino I, De Veerman M, de Felipe C, et al. Endogenously produced substance P contributes to lymphocyte proliferation induced by dendritic cells and direct TCR ligation. *Eur J Immunol.* diciembre de 1999;29(12):3815-25. doi:10.1002/(SICI)1521-4141(199912)29:12<3815::AID-IMMU3815>3.0.CO;2-# PubMed PMID: 10601989.

29. Marriott I, Bost KL. IL-4 and IFN-gamma up-regulate substance P receptor expression in murine peritoneal macrophages. *J Immunol.* 1 de julio de 2000;165(1):182-91. doi:10.4049/jimmunol.165.1.182 PubMed PMID: 10861051.

30. Simeonidis S, Castagliuolo I, Pan A, Liu J, Wang CC, Mykoniatis A, et al. Regulation of the NK-1 receptor gene expression in human macrophage cells via an NF-kappa B site on its promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 de marzo de 2003;100(5):2957-62. doi:10.1073/pnas.0530112100 PubMed PMID: 12594338; PubMed Central PMCID: PMC151448.

31. Wozniak A, McLennan G, Betts WH, Murphy GA, Scicchitano R. Activation of human neutrophils by substance P: effect on FMLP-stimulated oxidative and arachidonic acid metabolism and on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Immunology.* noviembre de 1989;68(3):359-64. PubMed PMID: 2480329; PubMed Central PMCID: PMC1385448.

32. Serra MC, Bazzoni F, Della Bianca V, Greskowiak M, Rossi F. Activation of human neutrophils by substance P. Effect on oxidative metabolism, exocytosis, cytosolic Ca²⁺ concentration and inositol phosphate formation. *J*

- Immunol. 1 de septiembre de 1988;141(6):2118-24.
doi:10.4049/jimmunol.141.6.2118
33. Tuluc F, Meshki J, Spitsin S, Douglas SD. HIV infection of macrophages is enhanced in the presence of increased expression of CD163 induced by substance P. *J Leukoc Biol.* julio de 2014;96(1):143-50. doi:10.1189/jlb.4AB0813-434RR PubMed PMID: 24577568; PubMed Central PMCID: PMC4056276.
 34. Lai JP, Lai S, Tuluc F, Tansky MF, Kilpatrick LE, Leeman SE, et al. Differences in the length of the carboxyl terminus mediate functional properties of neurokinin-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 de agosto de 2008;105(34):12605-10. doi:10.1073/pnas.0806632105 PubMed PMID: 18713853; PubMed Central PMCID: PMC2518097.
 35. Lai JP, Ho WZ, Kilpatrick LE, Wang X, Tuluc F, Korchak HM, et al. Full-length and truncated neurokinin-1 receptor expression and function during monocyte/macrophage differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 de mayo de 2006;103(20):7771-6. doi:10.1073/pnas.0602563103 PubMed PMID: 16675550; PubMed Central PMCID: PMC1457089.
 36. García-Aranda M, Téllez T, McKenna L, Redondo M. Neurokinin-1 Receptor (NK-1R) Antagonists as a New Strategy to Overcome Cancer Resistance. *Cancers.* enero de 2022;14(9):2255. doi:10.3390/cancers14092255
 37. Wang X, Fan Y, Wang Q, Shu X, Lin J, Guo J, et al. Tumor-infiltrating nerves: unraveling the role of cancer neuroscience in tumorigenesis, disease

- progression, and emerging therapies. *Discov Oncol.* 1 de julio de 2025;16(1):1209. doi:10.1007/s12672-025-02827-2
38. Unger T, Carolus S, Demmert G, Ganten D, Lang RE, Maser-Gluth C, et al. Substance P induces a cardiovascular defense reaction in the rat: pharmacological characterization. *Circ Res.* octubre de 1988;63(4):812-20. doi:10.1161/01.res.63.4.812 PubMed PMID: 2458861.
 39. Culman J, Unger T. Central tachykinins: mediators of defence reaction and stress reactions. *Can J Physiol Pharmacol.* julio de 1995;73(7):885-91. doi:10.1139/y95-122 PubMed PMID: 8846426.
 40. Mistrova E, Kruzliak P, Chottova Dvorakova M. Role of substance P in the cardiovascular system. *Neuropeptides.* agosto de 2016;58:41-51. doi:10.1016/j.npep.2015.12.005 PubMed PMID: 26706184.
 41. Hahn MK, Bannon MJ. Stress-induced C-fos expression in the rat locus coeruleus is dependent on neurokinin 1 receptor activation. *Neuroscience.* 1999;94(4):1183-8. doi:10.1016/s0306-4522(99)00319-x PubMed PMID: 10625057.
 42. Muñoz M, Coveñas R, Esteban F, Redondo M. The substance P/NK-1 receptor system: NK-1 receptor antagonists as anti-cancer drugs. *J Biosci.* 1 de junio de 2015;40(2):441-63. doi:10.1007/s12038-015-9530-8
 43. Boutilier AJ, ElSawa SF. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* enero de 2021;22(13):6995. doi:10.3390/ijms22136995

44. Muñoz M, Rosso M. The NK-1 receptor antagonist aprepitant as a broad spectrum antitumor drug. *Invest New Drugs*. 1 de abril de 2010;28(2):187-93. doi:10.1007/s10637-009-9218-8
45. Renz BW, Takahashi R, Tanaka T, Macchini M, Hayakawa Y, Dantes Z, et al. β 2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer. *Cancer Cell*. 8 de enero de 2018;33(1):75-90.e7. doi:10.1016/j.ccell.2017.11.007
46. Zheng Y, Sang M, Liu F, Gu L, Li J, Wu Y, et al. Aprepitant inhibits the progression of esophageal squamous cancer by blocking the truncated neurokinin-1 receptor. *Oncol Rep*. 1 de julio de 2023;50(1):1-15. doi:10.3892/or.2023.8568
47. Berger M, Neth O, Ilmer M, Garnier A, Salinas-Martín MV, Asencio JC de A, et al. Hepatoblastoma cells express truncated neurokinin-1 receptor and can be growth inhibited by aprepitant in vitro and in vivo. *J Hepatol*. 1 de mayo de 2014;60(5):985-94. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.024 PubMed PMID: 24412605.
48. Muñoz M, González-Ortega A, Salinas-Martín MV, Carranza A, Garcia-Recio S, Almendro V, et al. The neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant is a promising candidate for the treatment of breast cancer. *Int J Oncol*. 1 de octubre de 2014;45(4):1658-72. doi:10.3892/ijo.2014.2565
49. Lucrezi JD, Burns TJ, Matesic DF, Oldham CD, May SW. Inhibition of JNK and p38 MAPK phosphorylation by 5-(acetylamino)-4-oxo-6-phenyl-2-hexenoic acid methyl ester and 4-phenyl-butenoic acid decreases substance

- P-induced TNF- α upregulation in macrophages. *Int Immunopharmacol.* 1 de julio de 2014;21(1):44-50. doi:10.1016/j.intimp.2014.04.007
50. Yang T, Hu Y, Miao J, Chen J, Liu J, Cheng Y, et al. A BRD4 PROTAC nanodrug for glioma therapy *via* the intervention of tumor cells proliferation, apoptosis and M2 macrophages polarization. *Acta Pharm Sin B.* 1 de junio de 2022;12(6):2658-71. doi:10.1016/j.apsb.2022.02.009
 51. Zhang Q, Chen Z, Yu Q, Wang H, Jiang Y, Zhou L, et al. Tetrahydropalmatine alleviates cancer induced bone pain by inhibiting TRPV1-SP-mediated macrophage recruitment and promoting M2 polarization. *Chin Med.* 11 de marzo de 2026;21(1):82. doi:10.1186/s13020-026-01359-3
 52. Restaino AC, Ahmadi M, Eichwald T, Nikpoor AR, Walz A, Balood M, et al. Tumor-infiltrating nociceptor neurons promote immunosuppression. *Sci Signal.* 5 de agosto de 2025;18(898):eads7889. doi:10.1126/scisignal.ads7889
 53. Nizam E, Köksoy S, Erin N. NK1R antagonist decreases inflammation and metastasis of breast carcinoma cells metastasized to liver but not to brain; phenotype-dependent therapeutic and toxic consequences. *Cancer Immunol Immunother.* 1 de agosto de 2020;69(8):1639-50. doi:10.1007/s00262-020-02574-z
 54. Sinha S, Fu YY, Grimont A, Ketcham M, Lafaro K, Saglimbeni JA, et al. PanIN Neuroendocrine Cells Promote Tumorigenesis via Neuronal Cross-talk. *Cancer Res.* 13 de abril de 2017;77(8):1868-79. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0899

55. Rosso M, Robles-Frías MJ, Coveñas R, Salinas-Martín MV, Muñoz M. The NK-1 Receptor Is Expressed in Human Primary Gastric and Colon Adenocarcinomas and Is Involved in the Antitumor Action of L-733,060 and the Mitogenic Action of Substance P on Human Gastrointestinal Cancer Cell Lines. *Tumor Biol.* 9 de septiembre de 2008;29(4):245-54. doi:10.1159/000152942

56. Bayati S, Razani E, Bashash D, Safaroghli-Azar A, Safa M, Ghaffari SH. Antileukemic effects of neurokinin-1 receptor inhibition on hematologic malignant cells: a novel therapeutic potential for aprepitant. *Anticancer Drugs.* marzo de 2018;29(3):243. doi:10.1097/CAD.0000000000000591

57. Beirith I, Renz BW, Mudusetti S, Ring NS, Kolorz J, Koch D, et al. Identification of the Neurokinin-1 Receptor as Targetable Stratification Factor for Drug Repurposing in Pancreatic Cancer. *Cancers.* enero de 2021;13(11):2703. doi:10.3390/cancers13112703

58. Matalińska J, Świć A, Lipiński P, Misicka A. Antiproliferative effects of [D-Pro2, D-Trp7,9]-Substance P and aprepitant on several cancer cell lines and their selectivity in comparison to normal cells. *Folia Neuropathol.* 2020;58(3):237-44. doi:10.5114/fn.2020.100066

59. Muñoz M, Rosso M, Robles-Frias MJ, Salinas-Martín MV, Rosso R, González-Ortega A, et al. The NK-1 receptor is expressed in human melanoma and is involved in the antitumor action of the NK-1 receptor antagonist aprepitant on melanoma cell lines. *Lab Invest.* 1 de agosto de

2010;90(8):1259-69. doi:10.1038/labinvest.2010.92 PubMed PMID: 20458280.

60. Li Y, Wu J, Lu Q, Liu X, Wen J, Qi X, et al. GA&HA-Modified Liposomes for Co-Delivery of Aprepitant and Curcumin to Inhibit Drug-Resistance and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Nanomedicine*. 7 de junio de 2022;17:2559-75. doi:10.2147/IJN.S366180
61. Ebrahimi S, Mirzavi F, Aghaee-Bakhtiari SH, Hashemy SI. SP/NK1R system regulates carcinogenesis in prostate cancer: Shedding light on the antitumoral function of aprepitant. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 1 de mayo de 2022;1869(5):119221. doi:10.1016/j.bbamcr.2022.119221
62. Ma J, Yuan S, Cheng J, Kang S, Zhao W, Zhang J. Substance P Promotes the Progression of Endometrial Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1 de junio de 2016;26(5):845-50. doi:10.1097/IGC.0000000000000683
63. Huang C, Li Y, Guo Y, Zhang Z, Lian G, Chen Y, et al. MMP1/PAR1/SP/NK1R paracrine loop modulates early perineural invasion of pancreatic cancer cells. *Theranostics*. 30 de abril de 2018;8(11):3074-86. doi:10.7150/thno.24281
64. Dikmen M, Gökhaner G, Cantürk Z. Evaluation of the antileukemic effects of neurokinin-1 receptor antagonists, aprepitant, and L-733,060, in chronic and acute myeloid leukemic cells. *Anticancer Drugs*. agosto de 2019;30(7):693. doi:10.1097/CAD.0000000000000769

65. Engür-Öztürk S, Kaya-Tilki E, Dikmen M. Anti-Metastatic Effects of Aprepitant on Glioblastoma Cells: Targeting the Substance P/Neurokinin-1 Pathway. *Cancer Med.* 2025;14(15):e71148. doi:10.1002/cam4.71148

VIII. ANEXOS

Tabla 01: Estrategia de búsqueda.

Fecha de búsqueda: del 1 de mayo al 16 de mayo del 2026		
Fuente de búsqueda	Algoritmo	Resultados
Pubmed	(("substance P"[MeSH Terms] OR "substance P"[tiab] OR "SP"[tiab] OR "tachykinin"[tiab] OR "neurokinin"[tiab])) AND (("receptors, neurokinin-1"[MeSH Terms] OR "NK1 receptor"[tiab] OR "NK1R"[tiab] OR "neurokinin 1 receptor"[tiab] OR "TACR1"[tiab] OR "substance P receptor"[tiab] OR "NK1 receptor antagonist"[tiab] OR "aprepitant"[tiab] OR "netupitant"[tiab])) AND (("tumor microenvironment"[MeSH Terms] OR "tumor microenvironment"[tiab] OR "TME"[tiab] OR "tumor-associated macrophages"[tiab] OR "TAM"[tiab] OR "M2 macrophage"[tiab] OR "M2 polarization"[tiab] OR "macrophage polarization"[tiab] OR "immunosuppression"[tiab] OR "immune evasion"[tiab] OR "tumor angiogenesis"[tiab] OR "VEGF"[tiab] OR "IL-10"[tiab] OR "TGF-beta"[tiab] OR "regulatory T cells"[tiab] OR "Treg"[tiab] OR "MDSC"[tiab] OR "PD-L1"[tiab] OR "CD163"[tiab] OR "CD206"[tiab] OR "arginase-1"[tiab] OR "tumor stroma"[tiab] OR "neuroimmune"[tiab])) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[tiab] OR "tumor"[tiab] OR "carcinoma"[tiab] OR "neoplasm"[tiab] OR "malignant"[tiab] OR "glioblastoma"[tiab] OR "melanoma"[tiab] OR "adenocarcinoma"[tiab] OR "breast cancer"[tiab]))	29
Pubmed	("Substance P"[MeSH] OR "Substance P"[tiab] OR "neurokinin 1"[tiab] OR "NK1 receptor"[tiab] OR "NK-1R"[tiab] OR "NK1R"[tiab] OR "tachykinin receptor 1"[tiab] OR "TACR1"[tiab] OR "SP/NK1R"[tiab]) AND ("Macrophages"[MeSH] OR "M2 macrophage"[tiab] OR "M2 macrophages"[tiab] OR "tumor-associated macrophage"[tiab] OR "tumor associated macrophage"[tiab] OR "TAM"[tiab] OR "macrophage polarization"[tiab] OR "alternatively activated	5

	macrophage"[tiab] OR "M2 polarization"[tiab] OR "immunosuppressive macrophage"[tiab] OR "tumour-associated macrophage"[tiab]) AND ("Tumor Microenvironment"[MeSH] OR "tumor microenvironment"[tiab] OR "tumour microenvironment"[tiab] OR "TME"[tiab] OR "cancer microenvironment"[tiab] OR "neoplasms"[MeSH] OR "solid tumor"[tiab] OR "solid tumour"[tiab] OR "neoplasm"[tiab])	
Pubmed	("Substance P"[MeSH] OR "Substance P"[tiab] OR "neurokinin-1"[tiab] OR "neurokinin 1"[tiab] OR "NK1R"[tiab] OR "NK-1R"[tiab] OR "NK1 receptor"[tiab] OR "NK-1 receptor"[tiab] OR "neurokinin-1 receptor"[tiab] OR "neurokinin 1 receptor"[tiab] OR "Receptors, Neurokinin-1"[MeSH] OR "tachykinin receptor 1"[tiab] OR "tachykinin"[tiab] OR "TACR1"[tiab] OR "TAC1R"[tiab] OR "substance P receptor"[tiab] OR "SPR"[tiab] OR "NK-1"[tiab] OR "aprepitant"[MeSH] OR "aprepitant"[tiab] OR "netupitant"[tiab] OR "fosaprepitant"[tiab] OR "rolapitant"[tiab] OR "maropitant"[tiab] OR "L-733060"[tiab] OR "L-732138"[tiab] OR "CP-96345"[tiab] OR "RP67580"[tiab] OR "NK1 receptor antagonist*"[tiab] OR "neurokinin-1 receptor antagonist*"[tiab] OR "NK1RA"[tiab] OR "NK1RAs"[tiab]) AND ("Macrophages"[MeSH] OR "M2 macrophage*"[tiab] OR "M2-like macrophage*"[tiab] OR "tumor-associated macrophage*"[tiab] OR "tumour-associated macrophage*"[tiab] OR "TAM"[tiab] OR "TAMs"[tiab] OR "alternatively activated macrophage*"[tiab] OR "M2 polarization"[tiab] OR "M2 polarisation"[tiab] OR "immunosuppressive macrophage*"[tiab] OR "tumor-associated myeloid"[tiab] OR "macrophage reprogramming"[tiab]) AND ("Tumor Microenvironment"[MeSH] OR "tumor microenvironment"[tiab] OR "tumour microenvironment"[tiab] OR "cancer microenvironment"[tiab] OR "immunosuppressive microenvironment"[tiab] OR "neoplasms"[MeSH] OR "solid tumor*"[tiab] OR "solid tumour*"[tiab] OR "cancer"[tiab] OR "carcinoma"[tiab] OR "malignancy"[tiab] OR "tumor growth"[tiab] OR "cell proliferation"[MeSH] OR "apoptosis"[MeSH] OR "angiogenesis"[tiab] OR "metastasis"[tiab] OR "therapeutic target"[tiab] OR "tumor progression"[tiab] OR "antitumor"[tiab] OR "anti-tumor"[tiab] OR "perineural invasion"[tiab])	103
Pubmed	("Substance P"[MeSH]) AND ("neurokinin-1 receptor"[tiab] OR "NK1R"[tiab]) AND ("macrophage polarization"[tiab] OR "M2 macrophage*"[tiab]) AND ("tumor microenvironment")	0
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("Substance P" OR "neurokinin-1" OR "neurokinin 1" OR "NK1R" OR "NK-1R" OR "NK1 receptor" OR "NK-1 receptor" OR "NK-1" OR "neurokinin-1 receptor" OR "neurokinin 1	63

	receptor" OR "tachykinin receptor 1" OR "tachykinin" OR "TACR1" OR "TAC1R" OR "substance P receptor" OR "SPR" OR "aprepitant" OR "netupitant" OR "fosaprepitant" OR "rolapitant" OR "maropitant" OR "L-733060" OR "L-732138" OR "CP-96345" OR "RP67580" OR "NK1 receptor antagonist*" OR "NK-1 receptor antagonist*" OR "neurokinin-1 receptor antagonist*" OR "NK1RA*") AND ("M2 macrophage*" OR "M2-like macrophage*" OR "tumor-associated macrophage*" OR "tumour-associated macrophage*" OR "TAM" OR "TAMs" OR "macrophage polarization" OR "macrophage polarisation" OR "alternatively activated macrophage*" OR "M2 polarization" OR "M2 polarisation" OR "immunosuppressive macrophage*" OR "tumor-associated myeloid" OR "macrophage reprogramming") AND ("tumor microenvironment" OR "tumour microenvironment" OR "cancer microenvironment" OR "immunosuppressive microenvironment" OR "solid tumor*" OR "solid tumour*" OR "neoplasm*" OR "cancer" OR "carcinoma*" OR "malignancy" OR "tumor growth" OR "cell proliferation" OR "apoptosis" OR "angiogenesis" OR "metastasis" OR "metastases" OR "therapeutic target" OR "tumor progression" OR "tumour progression" OR "antitumor" OR "anti-tumor" OR "antitumour" OR "perineural invasion"))	
Scopus	("Substance P" OR "SP") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization" OR "M2 macrophages") AND ("tumor microenvironment" OR "TME")	67
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Substance P" OR "neurokinin-1" OR "neurokinin 1" OR "NK1R" OR "NK-1R" OR "NK1 receptor" OR "NK-1 receptor" OR "NK-1" OR "neurokinin-1 receptor" OR "neurokinin 1 receptor" OR "tachykinin receptor 1" OR "tachykinin" OR "TACR1" OR "TAC1R" OR "substance P receptor" OR "SPR" OR "aprepitant" OR "netupitant" OR "fosaprepitant" OR "rolapitant" OR "maropitant" OR "L-733060" OR "L-732138" OR "CP-96345" OR "RP67580" OR "NK1 receptor antagonist*" OR "NK-1 receptor antagonist*" OR "neurokinin-1 receptor antagonist*" OR "NK1RA*") AND ("M2 macrophage*" OR "M2-like macrophage*" OR "tumor-associated macrophage*" OR "tumour-associated macrophage*" OR "TAM" OR "TAMs" OR "macrophage polarization" OR "macrophage polarisation" OR "alternatively activated macrophage*" OR "M2 polarization" OR "M2 polarisation" OR "immunosuppressive macrophage*" OR "tumor-associated myeloid" OR "macrophage reprogramming") AND ("tumor microenvironment" OR "tumour microenvironment" OR "cancer microenvironment" OR "immunosuppressive	73

	microenvironment" OR "solid tumor*" OR "solid tumour*" OR "neoplasm*" OR "cancer" OR "carcinoma*" OR "malignancy" OR "tumor growth" OR "cell proliferation" OR "apoptosis" OR "angiogenesis" OR "metastasis" OR "metastases" OR "therapeutic target" OR "tumor progression" OR "tumour progression" OR "antitumor" OR "anti-tumor" OR "antitumour" OR "perineural invasion" OR "pancreatic cancer" OR "pancreatic carcinoma" OR "pancreatic ductal adenocarcinoma" OR "PDAC" OR "pancreatic neoplasm*" OR "pancreatic stellate cell*" OR "leukemia" OR "leukaemia" OR "lymphoma" OR "myeloma" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "ALL" OR "B-cell lymphoma" OR "hematologic neoplasm*" OR "haematologic neoplasm*" OR "bone marrow microenvironment" OR "hematopoietic"))	
Science Direct	("Substance P" OR "SP") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization" OR "M2 macrophages") AND ("tumor microenvironment" OR "TME")	4
Google Scholar	("Substance P" OR "SP") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization" OR "M2 macrophages") AND ("tumor microenvironment" OR "TME")	159
Google Scholar	"substance P" "NK1R" "M2 macrophage" "tumor microenvironment" aprepitant "tumor microenvironment" OR "M2 macrophage" cancer "neurokinin-1 receptor" antagonist cancer "macrophage polarization" "substance P" OR "NK1R" "pancreatic cancer" OR "PDAC" macrophage "substance P" OR "NK1R" leukemia OR lymphoma OR "bone marrow" macrophage	4
EBSCO host	TI (TX("Substance P" OR "neurokinin-1" OR "neurokinin 1"OR "NK1R" OR "NK-1R" OR "NK1 receptor" OR "NK-1 receptor" OR "NK-1"OR "neurokinin-1 receptor" OR "neurokinin 1 receptor"OR "tachykinin receptor 1" OR "tachykinin"OR "TACR1" OR "TAC1R" OR "substance P receptor" OR "SPR"OR "aprepitant" OR "netupitant" OR "fosaprepitant" OR "rolapitant"OR "maropitant" OR "L-733060" OR "L-732138" OR "CP-96345" OR "RP67580"OR "NK1 receptor antagonist*" OR "NK-1 receptor antagonist*"OR "neurokinin-1 receptor antagonist*" OR "NK1RA*")) AND TX("M2 macrophage*" OR "M2-like macrophage*"OR "tumor-associated macrophage*" OR "tumour-associated macrophage*"OR "TAM" OR "TAMs"OR "macrophage polarization" OR "macrophage polarisation"OR "alternatively activated macrophage*"OR "M2 polarization" OR "M2 polarisation"OR	1193

	"immunosuppressive macrophage*"OR "tumor-associated myeloid" OR "macrophage reprogramming") AND TX("tumor microenvironment" OR "tumour microenvironment"OR "cancer microenvironment" OR "immunosuppressive microenvironment"OR "solid tumor*" OR "solid tumour*"OR "neoplasm*" OR "cancer" OR "carcinoma*" OR "malignancy"OR "tumor growth" OR "cell proliferation" OR "apoptosis"OR "angiogenesis" OR "metastasis" OR "metastases"OR "therapeutic target*" OR "tumor progression" OR "tumour progression"OR "antitumor" OR "anti-tumor" OR "antitumour"OR "perineural invasion" OR "pancreatic cancer" OR "pancreatic carcinoma" OR "pancreatic ductal adenocarcinoma" OR "PDAC" OR "pancreatic neoplasm*" OR "leukemia" OR "leukaemia" OR "lymphoma" OR "myeloma" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "ALL" OR "B-cell lymphoma" OR "hematologic neoplasm*" OR "haematologic neoplasm*" OR "bone marrow microenvironment" OR "hematopoietic")	
EMBASE Ovid	(exp Substance P/ or substance p.ti,ab,kf. or neurokinin-1.ti,ab,kf. or neurokinin 1.ti,ab,kf. or NK1R.ti,ab,kf. or NK-1R.ti,ab,kf. or NK1 receptor.ti,ab,kf. or NK-1 receptor.ti,ab,kf. or NK-1.ti,ab,kf. or neurokinin-1 receptor.ti,ab,kf. or neurokinin 1 receptor.ti,ab,kf. or exp Receptors, Tachykinin/ or tachykinin receptor 1.ti,ab,kf. or tachykinin.ti,ab,kf. or TACR1.ti,ab,kf. or TAC1R.ti,ab,kf. or substance P receptor.ti,ab,kf. or exp Aprepitant/ or aprepitant.ti,ab,kf. or netupitant.ti,ab,kf. or fosaprepitant.ti,ab,kf. or rolapitant.ti,ab,kf. or maropitant.ti,ab,kf. or L-733060.ti,ab,kf. or L-732138.ti,ab,kf. or CP-96345.ti,ab,kf. or RP67580.ti,ab,kf. or NK1 receptor antagonist*.ti,ab,kf. or NK-1 receptor antagonist*.ti,ab,kf. or neurokinin-1 receptor antagonist*.ti,ab,kf. or NK1RA.ti,ab,kf.) and (exp Macrophages/ or M2 macrophage*.ti,ab,kf. or M2-like macrophage*.ti,ab,kf. or tumor-associated macrophage*.ti,ab,kf. or tumour-associated macrophage*.ti,ab,kf. or TAM.ti,ab,kf. or TAMs.ti,ab,kf. or macrophage polarization.ti,ab,kf. or macrophage polarisation.ti,ab,kf. or alternatively activated macrophage*.ti,ab,kf. or M2 polarization.ti,ab,kf. or M2 polarisation.ti,ab,kf. or immunosuppressive macrophage*.ti,ab,kf. or tumor-associated myeloid.ti,ab,kf. or macrophage reprogramming.ti,ab,kf.)	244

and (exp Tumor Microenvironment/ or tumor microenvironment.ti,ab,kf. or tumour microenvironment.ti,ab,kf. or cancer microenvironment.ti,ab,kf. or immunosuppressive microenvironment.ti,ab,kf. or exp Neoplasms/ or solid tumor*.ti,ab,kf. or solid tumour*.ti,ab,kf. or neoplasm*.ti,ab,kf. or cancer.ti,ab,kf. or carcinoma*.ti,ab,kf. or malignancy.ti,ab,kf. or exp Cell Proliferation/ or exp Apoptosis/ or angiogenesis.ti,ab,kf. or metastasis.ti,ab,kf. or metastases.ti,ab,kf. or therapeutic target.ti,ab,kf. or tumor progression.ti,ab,kf. or tumour progression.ti,ab,kf. or antitumor.ti,ab,kf. or anti-tumor.ti,ab,kf. or perineural invasion.ti,ab,kf. or exp Pancreatic Neoplasms/ or pancreatic cancer.ti,ab,kf. or pancreatic carcinoma.ti,ab,kf. or pancreatic ductal adenocarcinoma.ti,ab,kf. or PDAC.ti,ab,kf. or pancreatic stellate cell*.ti,ab,kf. or exp Leukemia/ or leukemia.ti,ab,kf. or leukaemia.ti,ab,kf. or exp Lymphoma/ or lymphoma.ti,ab,kf. or exp Multiple Myeloma/ or myeloma.ti,ab,kf. or acute lymphoblastic leukemia.ti,ab,kf. or B-cell lymphoma.ti,ab,kf. or exp Hematologic Neoplasms/ or hematologic neoplasm*.ti,ab,kf. or haematologic neoplasm*.ti,ab,kf. or bone marrow microenvironment.ti,ab,kf. or hematopoietic.ti,ab,kf.)

ProQuest	("Substance P") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization" OR "M2 macrophage*" OR "alternatively activated macrophage*") AND ("tumor microenvironment" OR "neoplasm*" OR "cancer" OR "carcinoma*" OR "malignancy" OR "apoptosis" OR "angiogenesis" OR "metastasis" OR "therapeutic target")	199
ProQuest	noft("Substance P" OR "neurokinin-1" OR "NK1R" OR "NK-1R" OR "NK1 receptor" OR "neurokinin-1 receptor" OR "TACR1" OR "substance P receptor" OR "aprepitant" OR "netupitant" OR "fosaprepitant" OR "NK1 receptor antagonist*" OR "NK1RA*") AND noft("M2 macrophage*" OR "M2-like macrophage*" OR "tumor-associated macrophage*" OR "TAM" OR "TAMs" OR "macrophage polarization" OR "alternatively activated macrophage*" OR "M2 polarization" OR "immunosuppressive macrophage*" OR "macrophage reprogramming") AND noft("tumor	17

	microenvironment" OR "tumour microenvironment" OR "neoplasm*" OR "cancer" OR "carcinoma*" OR "malignancy" OR "apoptosis" OR "angiogenesis" OR "metastasis" OR "therapeutic target" OR "tumor progression" OR "antitumor" OR "perineural invasion" OR "pancreatic cancer" OR "pancreatic carcinoma" OR "pancreatic ductal adenocarcinoma" OR "PDAC" OR "pancreatic neoplasm*" OR "leukemia" OR "leukaemia" OR "lymphoma" OR "myeloma" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "ALL" OR "B-cell lymphoma" OR "hematologic neoplasm*" OR "haematologic neoplasm*" OR "bone marrow microenvironment" OR "hematopoietic")	
Springer Nature Link	("substance P" OR "NK1R" OR "neurokinin-1 receptor" OR "aprepitant" OR "NK1 receptor antagonist" OR "TACR1") AND ("M2 macrophage" OR "tumor-associated macrophage" OR "macrophage polarization") AND ("tumor microenvironment" OR "cancer" OR "tumor progression" OR "therapeutic target" OR "pancreatic cancer" OR "PDAC" OR "leukemia" OR "lymphoma" OR "breast cancer")	66 + 133
Wiley	("substance P" OR "NK1R" OR "neurokinin-1 receptor" OR "aprepitant" OR "NK1 receptor antagonist" OR "TACR1") AND ("M2 macrophage" OR "tumor-associated macrophage" OR "macrophage polarization") AND ("tumor microenvironment" OR "cancer" OR "tumor progression" OR "therapeutic target" OR "pancreatic cancer" OR "PDAC" OR "leukemia" OR "lymphoma" OR "myeloma" OR "bone marrow microenvironment" OR "breast cancer")	209
Redalyc	("Substance P") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization") AND ("tumor microenvironment")	0
Lilacs	("Substance P") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization") AND ("tumor microenvironment")	0
Scielo	("Substance P") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization") AND ("tumor microenvironment")	0
Renati	("Substance P") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization") AND ("tumor microenvironment")	0
Alicia	("Substance P") AND ("neurokinin-1 receptor" OR "NK1R") AND ("macrophage polarization") AND ("tumor microenvironment")	0