

Inflamación neurogénica: mecanismos y oportunidades dermocosmécéticas

Antonio Ferrer Montiel*

Instituto de Biología Molecular y Celular.
Universidad Miguel Hernández. Elche.
Recibido el 17 de febrero de 2009.

RESUMEN

La inflamación neurogénica cutánea está surgiendo como la causa de diversas condiciones de la piel, así como de patologías dermatológicas. El íntimo contacto y comunicación entre el sistema inmune y el sistema nervioso periférico es fundamental para la biología y fisiología de la piel. Un desequilibrio o disfunción en esta relación resulta en el establecimiento de un estado inflamatorio que es reforzado por la sinergia y complementariedad de ambos sistemas celulares. Cada vez hay más evidencia señalando al termorreceptor TRPV1 como un actor clave en el establecimiento y mantenimiento de la inflamación neurogénica. Este receptor es activado por estímulos físicos y químicos, y su actividad de canal iónico es notablemente incrementada por la acción de agentes pro-inflamatorios como las neurotrofinas, las interleucinas, las cininas y el ATP. Un incremento de la actividad de TRPV1 resulta en un aumento de la excitabilidad neuronal que, a su vez, se traduce en la liberación de los neuropéptidos Sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (α -CGRP) que estimulan el sistema inmune, provocando la liberación de más factores pro-algésicos. Por tanto, el receptor TRPV1 está siendo considerado como una diana dermatológica y cosmética, y compuestos que reduzcan su actividad serán dermocosmécéticos útiles para el tratamiento de diversas condiciones cutáneas.

Palabras clave: Epidermis; Sistema inmune; Nociceptor; Sensibilización; Canales TRP.

ABSTRACT

Neurogenic inflammation: mechanisms and dermocosmeceutic opportunities

Cutaneous neurogenic inflammation is emerging as the cause of diverse skin conditions, as well as dermatological diseases. The intimate interplay between the dermal immune system and the peripheral nervous system is central for the biology and physiology of the skin. A dysfunction in this interaction gives rise to an inflammatory state that is strengthened by the complementarity of both cellular systems. Cumulative evidence is signalling to TRPV1 as a key player in the onset and maintenance of neurogenic inflammation. This thermoreceptor is activated by physical and chemical stimuli, and its ion channel activity is notably enhanced by pro-inflammatory mediators such as neurotrophins, interleukin, kinins and ATP. An increment of TRPV1 activity results in an augment of neuronal excitability which, in turn, induces the release of substance P (SP) and α -calcitonin gen-related peptide (α -CGRP) that paracrinally act and stimulate peripheral immune cells provoking the release of additional pro-algesic agents. Therefore, TRPV1 receptor is being considered as a dermatological and cosmeceutical target and compounds that reduce its activity will be useful dermocosmetics for the treatment of several cutaneous conditions.

Key Words: Epidermis; Immune system; Nociceptor; Sensitization; TRP channels.

INTRODUCCIÓN

Un concepto emergente en la biología de la piel es el control neuronal de la fisiología cutánea (1). La piel no es simplemente una capa dérmica de células cubierta por una envoltura epidérmica de queratinocitos senescentes. Hay evidencia que indica que el sistema

nervioso periférico juega un papel crítico en la fisiopatología de la piel (1). En este sentido, es bien conocido que la piel posee la innervación más compleja e intensa de todos los órganos en mamíferos, que permite elaborar una respuesta tanto a señales procedentes del medio ambiente (temperatura, radiación, presión) como a factores internos (circulación, emoción y estrés). Los nervios cutáneos consisten en fibras aferentes sensoriales que transmiten señales desde la piel al sistema nervioso central, y de fibras nerviosas eferentes o simpáticas que controlan las funciones ecrinas, el flujo sanguíneo y la erección del vello. Estos nervios están cargados de una plétora de neuropéptidos y neurotransmisores que, tras su liberación por un estímulo químico o físico, influyen en una gran variedad de funciones fisiológicas (vasodilatación, diferenciación, secreción, y temperatura corporal) y patológicas (inflamación, proliferación, respuesta inmune y cicatrización) en la piel (1).

El sistema nervioso periférico y el sistema inmune están en continua e íntima comunicación en la piel, tanto a nivel morfológico como a través de distintos mediadores químicos (1, 2). En condiciones normales, las neuronas sensoriales primarias son silenciosas. Sin embargo, tras un daño tisular, el ATP y la acidosis producida por las células lesionadas, junto con las citocinas liberadas por las células inmunes estimulan a los nociceptores que, a su vez, secretan neuropéptidos que activan cascadas de señalización inflamatorias, edema y dolor. Además, la estimulación antidrómica de los nociceptores contribuye adicionalmente a incrementar la liberación de neuropéptidos que sinérgicamente contribuyen a propagar la respuesta inflamatoria. Los agentes neuronales que inician y propagan el proceso inflamatorio son los péptidos bioactivos SP y α -CGRP liberados periféricamente tras la estimulación nociceptiva de las neuronas sensoriales y las células endocrinas en todos los órganos. Estos neuropéptidos actúan autocrinamente en las terminales nociceptoras y paracrinamente en células cercanas como los mastocitos, células del sistema inmune y el músculo liso vascular produciendo la inflamación del tejido (2, 3). La hiperactivación de las neuronas sensoriales produce vasodilatación, extravasación plasmática e hipersensibilidad (también conocida como excitabilidad neuronal de segundo orden). Los síntomas inflamatorios que resultan de la activación y sensibilización de las neuronas sensoriales primarias son conocidos como inflamación neurogénica. Varios

estudios sugieren a la inflamación neurogénica como la causa de diversas enfermedades inflamatorias como la rinitis alérgica, asma, dermatitis, vulvodinia, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y migraña (3). Consecuentemente, el control de la excitabilidad neuronal periférica puede tener un impacto terapéutico importante en el tratamiento de estas patologías. Sin embargo, no hay que olvidarse del también importante papel que juega el sistema inmune, cerrando el circuito retroalimentativo característico de la inflamación neurogénica.

EL SISTEMA INMUNE DE LA PIEL

El concepto o existencia del sistema inmune dérmico fue introducido para englobar todos los componentes celulares y humorales implicados en las reacciones inmunes cutáneas in humanos, permitiendo la subdivisión en elementos inmunes innatos y adquiridos (1). Los constituyentes celulares del sistema inmune dérmico incluye a los queratinocitos, las células dendríticas, las células de Langerhans, los monocitos, los macrófagos, los granulocitos, los mastocitos, las células epiteliales linfáticas y vasculares y los linfocitos T. Los queratinocitos, que juegan un papel central en el mantenimiento estructural y de la integridad de la epidermis, también sintetizan, expresan y liberan una importante variedad de citocinas en la piel. Las células de Langerhans tienen su origen en la médula ósea, de donde migran por el torrente sanguíneo a la dermis y la epidermis. Su labor principal es la de reconocer antígenos y migrar desde la epidermis al nódulo linfático regional donde actúan de células presentadoras de antígeno capaces de activar células T (1, 2). Las células T activadas viajan de vuelta a la zona inflamada en la piel, pudiendo provocar respuestas tipo Th1 o Th2. Un gran número de moléculas en las células de Langerhans participan en la respuesta inflamatoria. Estas células producen una respuesta humoral que incluye la liberación de defensinas, catelicidinas, inmunoglobulinas, citocinas, quimocinas, radicales libres (como el óxido nítrico) y neuropéptidos; así como la activación del complemento (2, 3). Estos compuestos pueden estimular tanto el sistema inmune como el sistema nervioso periférico, contribuyendo al inicio, establecimiento y expansión de la respuesta inflamatoria.

EL SISTEMA NERVIOSO DÉRMICO

En la piel, las fibras nerviosas son principalmente sensoriales, complementadas con nervios autonómicos (1). Las neuronas sensoriales pueden clasificarse de acuerdo con sus propiedades fisiológicas en cuatro grupos principales: i) Fibras A α , compuestas de neuronas de tamaño grande que están altamente mielinizadas y poseen una elevada velocidad de conducción (70-120 m/s); ii) fibras A β , que están también altamente mielinizadas. Estos nervios están implicados en transducción mecánica sensorial; iii) fibras A δ , compuestas por neuronas ligeramente mielinizadas que conducen con una velocidad intermedia (4-30 m/s). Estas fibras suelen ser polimodales, respondiendo a distintos estímulos medioambientales, y, iv) Fibras C no mielinizadas, que consisten de neuronas de tamaño pequeño, polimodales, que presentan velocidades de conducción baja (0.5-2.0 m/s). Las fibras A δ y C constituyen todos los nociceptores que surgen de los ganglios de la raíz dorsal y del trigémino. Ambos tipos de fibras responden a una gran variedad de estímulos físicos como calor, frío, osmolaridad, UV, trauma, así como a agentes químicos (irritantes, pH, alergenicos, proteasas y microbios). Además, una reacción inflamatoria induce la sensibilización de estos nociceptores, incrementando su excitabilidad. En conjunto, las fibras aferentes son las encargadas de comunicar al cerebro información referente al estado de la piel, incluyendo la presencia de agresiones posiblemente dañinas así como la existencia de lesiones tisulares. Los nociceptores son los responsables últimos de comunicar la presencia de una reacción inflamatoria y de dolor.

A diferencia de los nervios aferentes, el sistema nervioso autonómico no inerva la epidermis en mamíferos. Los nervios autonómicos cutáneos derivan de neuronas colinérgicas simpáticas, aunque neuronas simpáticas también pueden liberar catecolaminas y neuropéptidos (1). La distribución y localización de estas fibras está restringida a la dermis donde inervan los vasos sanguíneos y linfáticos, los músculos erectores del pelo, las glándulas ecrinas y apocrinas, la glándula sebácea y los folículos capilares. El sistema nervioso autonómico juega un papel clave en la regulación de apéndices cutáneos y en definir la reacción vascular en la piel. No obstante, aunque la acetilcolina liberada por los nervios autonómicos es importante en la fisiología cutánea, los queratinocitos también pueden liberar este

neurotransmisor, indicando que la acetilcolina juega un papel clave en la epidermis. De hecho, hay indicios sólidos que muestran una regulación colinérgica de la adhesión celular en la que parecen estar implicados los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos expresados en los queratinocitos (1, 4).

Los nervios autonómicos en la piel también liberan neuropéptidos, incluyendo el NPY, el α -CGRP, la galanina, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido natriurético atrial (3). Además, las neuronas simpáticas, así como las neuronas sensoriales, expresan neurotrofinas cutáneas (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5) que están implicadas en la regulación de la nocicepción y la propiocepción, la mecanorrecepción, el crecimiento y desarrollo neuronales, la apoptosis, la homeostasis epidérmica, el crecimiento capilar y la melanogénesis (1). Las neurotrofinas están implicadas en diversas condiciones cutáneas como la dermatitis atópica en la que un incremento del NGF contribuye al prurito, la desgranulación de los mastocitos, la activación de eosinófilos, alteraciones en los queratinocitos, y la sensibilización de los nociceptores. Es más, en situaciones de estrés se puede incrementar la liberación periférica de neuropéptidos y neurotrofinas que producen la potenciación de la excitabilidad de las neuronas sensoriales, dando lugar a un proceso inflamatorio, conocido como inflamación neurogénica.

LA INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA

Aunque la inflamación neurogénica ha sido tradicionalmente considerada como una condición homogénea, existe una evidencia creciente indicando que la inflamación originada y establecida por los nociceptores es un proceso de elevada complejidad, altamente dinámico que implica múltiples e interrelacionadas vías neuromoduladoras en el sistema nervioso periférico (2). Así, más de 15 neurotransmisores han sido implicados en diversos aspectos de la transducción sensorial periférica. Varios estudios sustentan la noción de que la liberación de SP y α -CGRP representa el punto inicial del proceso inflamatorio neurogénico (3, 5). Estos neuropéptidos están localizados en una subpoblación de nociceptores en las fibras C y A δ caracterizados por su tamaño pequeño y su sensibilidad a capsai-

na, el ingrediente picante de los chilis e inervan todas las capas de la piel (Tabla I). Tras su liberación en respuesta a una lesión, estos neuropéptidos producen la inflamación neurogénica a través de su interacción con células endoteliales, mastocitos, células del sistema inmune y arteriolas. Ratones en los que genéticamente se ha eliminado la expresión de SP y α -CGRP muestran una reducida, prácticamente ausente, inflamación neurogénica en respuesta a una lesión periférica (6-8).

Tabla I. Los neuropéptidos SP y α -CGRP están presentes en todos los niveles de la piel

| | | EPIDERMIS (terminaciones periféricas) | DERMIS (terminaciones, folículo piloso) | HIPODERMIS (endotelio) |
|----------------|-------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| α -CGRP | Neuronas sensoriales | Humanos | Humanos | Humanos |
| | Co-expresa con SP | Ratones Gatos | Ratones Ratas Perros Gatos | Ratones Ratas |
| SP | Neuronas sensoriales | Humanos | Humanos | Humanos |
| | Co-expresa con α -CGRP | Ratones Cerdos Gatos | Ratones Ratas Perros Gatos Monos | Ratones Ratas Perros Gatos |

Además de la sustancia P y el α -CGRP, otros neuropéptidos como el NPY son liberados en respuesta a un estímulo irritante (3). Estos péptidos también contribuyen a aumentar la sensación dolorosa del proceso de inflamación neurogénica. Por ejemplo, niveles incrementados de NPY se encontraron en el líquido sinovial de pacientes artríticos. Otros agentes pro-algésicos como el NGF, los protones, la histamina, las citocinas, las prostaglandinas, las quimocinas, el glutamato y el ATP también contribuyen a mantener la inflamación neurogénica. Estas moléculas sensibilizan los nociceptores bien mediante la regulación directa de la actividad de receptores presentes en la membrana de las neuronas o bien activando cascadas de señalización intracelular, como las mediadas por la PKA y la PKC. La activación de estas

rutas resulta en el incremento de la expresión de receptores neuronales y en su modificación post-traducciona, incrementando la excitabilidad neuronal (9, 10). La mayor actividad de los nociceptores proviene de dos fenómenos, por una parte, una disminución en el umbral de su activación y, por otra, de un incremento de la frecuencia de generación de potenciales de acción. La mayor excitabilidad de los nociceptores da lugar al fenómeno conocido como sensibilización periférica, que se traduce en una hipersensibilidad de la zona inflamada que puede producir una respuesta exagerada a un estímulo ligeramente nocivo (hiperalgesia) o, incluso, una sensación dolorosa a un estímulo no nocivo (alodinia). Una sensibilización periférica persistente puede provocar cambios sinápticos a nivel de la medula espinal y el cerebro originando la conocida como sensibilización central que aumenta aún más la percepción del dolor.

LOS RECEPTORES TRP SON SENSORES MOLECULARES

De lo expuesto se intuye que las neuronas sensoriales son un pivote esencial de la biología cutánea. La pregunta que emerge es ¿cómo integran y transducen los nociceptores los estímulos medio-ambientales y locales en excitabilidad neuronal? y, ¿qué mecanismos moleculares definen el estado inflamado de los nociceptores? Desde ya hace tiempo se conoce que una subpoblación de neuronas periféricas es excitada por la capsaicina (11). Este vanilloide tiene un efecto dual en estas neuronas; primero incrementa su excitabilidad para, seguidamente, promover su inactivación mediante un proceso conocido como desensibilización. Se sospecha que el fenómeno de desensibilización es el que media la actividad analgésica y anti-inflamatoria de la capsaicina, mientras que el incremento de la excitabilidad neuronal interviene en la sensación de quemazón que se percibe tras la aplicación del compuesto, similar a la sensación de calor que se aprecia al comer un chili (12). Desde el descubrimiento de la actividad de la capsaicina, se intuyó que esta bifuncionalidad del vanilloide se debía a la interacción del compuesto con un receptor neuronal específico. Esta hipótesis estaba sustentada por estudios de unión de radioligandos a extractos neuronales. No fue, sin embargo hasta el año 1997, en el que el grupo del Doctor David Julius, utilizando una estrategia de clonación-expresión, aisló el receptor neuro-

nal que une la capsaicina. Este receptor se ha acuñado con el nombre de TRPV1 (receptor de potencial transitorio sensible a vanilloides subunidad I). Además de ser activado por vanilloides, TRPV1 es estimulado por temperaturas nocivas, mostrando un umbral de activación de ≥ 42 °C, así como por pH extracelular ácido (13). La identificación de este receptor fue, sin duda, un hallazgo rompedor que propulsó nuestro conocimiento en los mecanismos moleculares involucrados en la biología sensorial (14). Es más, el conocimiento de TRPV1 fue el punto de partida para la identificación de la familia de los termorreceptores (Figura 1), proteínas de membrana que reconocen y transducen los estímulos térmicos en respuestas celulares, i. e. transforman la energía térmica en eléctrica.

LA FAMILIA DE TERMORRECEPTORES

Los nociceptores que expresan el receptor TRPV1 son bastante heterogéneos morfológica, neuroquímica y funcionalmente. En términos generales, son neuronas sensoriales peptidérgicas, de tamaño pequeño que producen las fibras C amielínicas, aunque algunas fibras A δ también expresan el receptor. TRPV1 fue localizado inicialmente en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y del trigémino, en el asta dorsal de la medula espinal, y en el núcleo caudal del complejo del trigémino espinal (15). En los ganglios de la raíz dorsal y del trigémino, las neuronas que expresan TRPV1 son más del 50%, y la mayoría responden a NGF y expresan los neuropéptidos SP y α -CGRP. Curiosamente, también se ha establecido la presencia de este termorreceptor en el cerebro donde su función es aún ignota (16). Además, estudios relativamente recientes han demostrado su existencia en células no neuronales y, en particular, en la piel se ha encontrado en los mastocitos, los queratinocitos, los folículos piloso y dérmico, los corpúsculos de Meissner y las células dendríticas, así como en adipocitos y sebocitos (17, 18). Por tanto, la localización de TRPV1 en células neuronales e inmunes cutáneas sugiere marcadamente que este receptor es un pivote fundamental en la fisiología y la patología de la piel. De hecho, TRPV1 influye en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, a la liberación de citocinas y de agentes pruritogénicos, contribuyendo así a generar el proceso de la inflamación neurogénica.

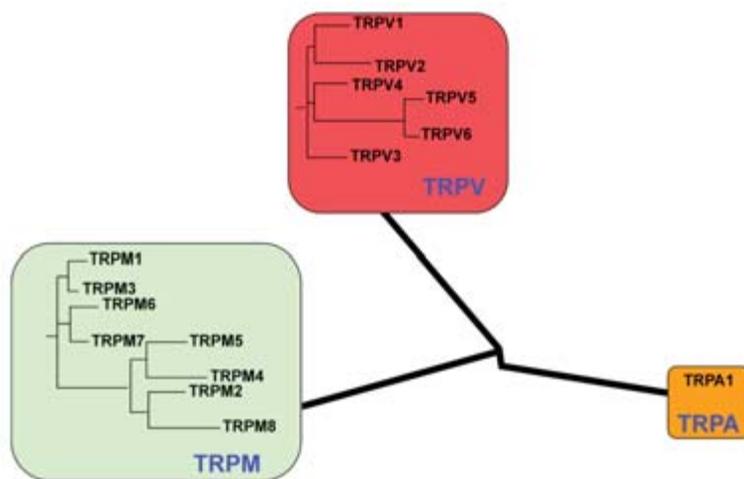


Figura 1. Diagrama ilustrativo de la familia de termorreceptores (Termo-TRPs): TRPV, TRPM y TRPA. Dentro de la familia TRPV son termorreceptores TRPV1-4, y dentro de la familia de TRPM son TRPM8 y TRPM5.

Tras la clonación de TRPV1, y mediante técnicas de biología molecular, pronto se identificaron otros receptores activados por temperatura (13). Así, se descubrió la existencia del receptor TRPV2, que presenta una temperatura de activación de 52 °C, siendo un sensor de temperaturas nocivas altas. Seguidamente, se publicó la identidad de TRPV3, un receptor cutáneo implicado en la detección de temperaturas templadas (> 33 °C). En humanos este receptor está expresado en las neuronas sensoriales y los queratinocitos (13). La función de TRPV3 en la piel está todavía en investigación, aunque su posible heterooligomerización con TRPV1 sugiere una función moduladora de la actividad de TRPV1. Además, como los queratinocitos están en íntimo contacto con las neuronas sensoriales, se ha propuesto que TRPV3 puede ser un elemento clave en la comunicación de estas células, actuando como sensor de temperatura cutáneo que libera agentes como el ATP para comunicarse paracrinamente con las neuronas sensoriales. Otro de los canales TRPV que se encuentra en la piel es TRPV4 que está presente en los queratinocitos, y las células de Merkel. TRPV4 es, principalmente, un receptor osmótico que, además, es activado por temperaturas > 25 °C. Su presencia en células endoteliales ha sugerido que juega un papel en vasodilatación que produce un aumento de temperaturas.

Molecularmente, los receptores TRPV son canales iónicos que permiten el paso de cationes a favor de su gradiente electroquímico, pero que no distinguen entre cationes divalentes y monovalentes. Están formados por la asociación de cuatro subunidades idénticas alrededor de un eje de simetría central (homooligómeros), aunque se ha propuesto la presencia de heterooligómeros entre TRPV1 y TRPV3. Cada subunidad presenta una organización en dominios estructurales y funcionales. Así, existe una región de membrana compuesta por seis segmentos de carácter hidrofóbico (S1-S6), con la presencia de un lazo hidrofílico entre los segmentos S5 y S6 que estructura el poro iónico que permite el paso de los cationes. Unidas a la región de membrana, hay dos segmentos intracelulares situados en los dominios N- y C-terminales. La región N-terminal presenta dominios de unión a anquirinas que median la interacción del receptor con proteínas citosólicas, formando un complejo proteico conocido como canalosoma. Este complejo es vital para la función del receptor. La composición molecular del mismo está siendo desvelada. El dominio C-terminal es también interesante tanto en su organización como en su función. En TRPV1, se ha sugerido que esta región contiene el sensor de temperatura, responsable de activar el canal tras superar la temperatura umbral de 42 °C. Existe además una zona de interacción con fosfoinosítidos que ejerce una función moduladora de la actividad del receptor. Y, en su extremo N-terminal, adyacente al segmento S6, se encuentra una secuencia de unos 25 aminoácidos, conocida como el dominio TRP, que tiene una función dual; por una parte, contribuye a la oligomerización de las subunidades para formar el tetrámero funcional; y, por otra, contribuye al acoplamiento funcional entre el reconocimiento del estímulo activante y la apertura del canal iónico (19-21). Complementariamente a estas regiones, los dominios citosólicos contienen secuencias de reconocimiento de proteínas cinasa que fosforilan el receptor regulando su actividad de canal iónico.

Además de los receptores TRP que responden a calor, también se han identificado los receptores neuronales que responden al frío (22). Así, el receptor TRPM8 es activado por temperaturas < 27 °C y compuestos naturales como el mentol. Este receptor es el responsable de la sensación refrescante del mentol. TRPM8 es expresado en una subpoblación de nociceptores de pequeño diámetro, pero que no ex-

presan TRPV1. A diferencia de TRPM8, el receptor TRPA1 se encuentra exclusivamente en nociceptores que contienen TRPV1. Este canal iónico se activa a temperaturas $< 17^{\circ}\text{C}$, es decir, es un sensor de temperaturas nocivas frías. TRPA1 es estimulado por una gran variedad de sustancias irritantes (incluidos la alicina, y el gas mostaza), así como responde a mentol e icilina, aunque se necesitan concentraciones superiores a las de TRPM8. No obstante, hay que mencionar que la función de TRPA1 como sensor de temperatura es todavía un debate abierto. En cualquier caso, la co-localización celular de TRPA1 con TRPV1 en neuronas sensoriales periféricas, sugiere que este receptor puede estar implicado también en la inflamación neurogénica.

TRPV1 E INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA

Cada vez es más claro que estos termorreceptores son centrales en la biología cutánea y, por tanto, en la manifestación de sus patologías. El mayor progreso en este campo proviene de los numerosos estudios realizados con el receptor TRPV1 que, por su amplia localización en neuronas y células del sistema inmune, y por ser un detector de temperaturas nocivas para el cuerpo humano, juega un papel crítico en el establecimiento y mantenimiento de la inflamación neurogénica. En los últimos años, se han publicado una larga lista de estudios mostrando la implicación de TRPV1 en la inflamación cutánea, y los mecanismos implicados en tal proceso. En particular, existe un gran consenso en considerar que la sensibilización inflamatoria de los nociceptores es el resultado de la potenciación de la actividad de TRPV1 por mediadores de la inflamación (9, 10). La sensibilización por agentes pro-algésicos puede ser por activación directa del canal o por el incremento de su función. La estimulación directa ha sido divulgada para compuestos lipídicos como los metabolitos del ácido araquidónico como la anandamida y la N-oleoildopamina que actúan como antagonistas débiles, pero que aumentan notablemente la actividad del canal. La acidosis isquémica que se genera durante el proceso de inflamación neurogénica es asimismo un activador directo y estimulador de la funcionalidad de TRPV1.

La potenciación indirecta esta mediada por la activación de rutas de señalización intracelular que implican, fundamentalmente, las cascadas de la PKA, la PKC, la Src y la PI-3K. Todas estas vías, a

través de sus componentes, convergen en TRPV1 incrementando dramáticamente su actividad de canal iónico. Obviando los detalles de los componentes moleculares envueltos, se han descrito dos mecanismos fundamentales, a saber, la modificación post-traduccional del receptor (ejemplo, la fosforilación), y el aumento de receptores en la membrana neuronal (Figura 2). La fosforilación del receptor tiene como consecuencia una estimulación de su función, acompañada de una disminución del umbral de temperatura de activación desde 42 °C a 35 °C, temperatura corporal humana (14). Esta reducción del umbral de activación es la responsable de la sensación dolorosa que experimenta una piel quemada por el sol en una ducha de agua templada.

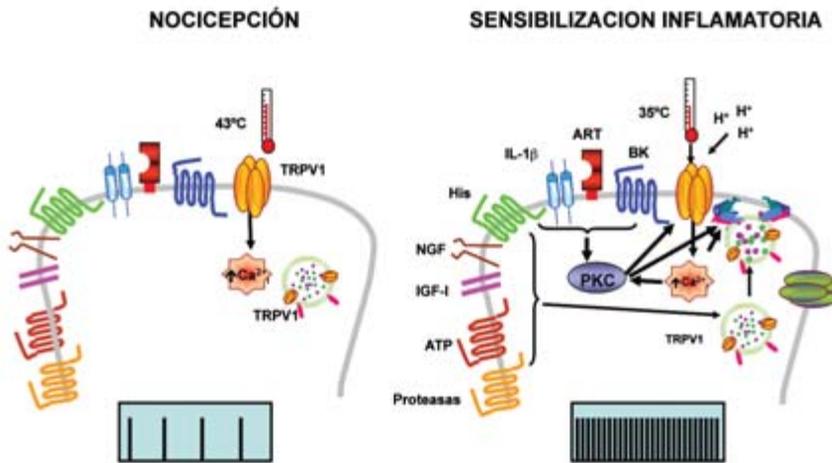


Figura 2. Esquema comparativo de la funcionalidad de las neuronas sensoriales durante la nocicepción y la sensibilización inflamatoria. En condiciones normales los nociceptores permanecen silenciosos. Tras la detección de un estímulo potencialmente nocivo (p. e., 43 °C) aumenta su actividad nerviosa aumentando su excitabilidad. En condiciones inflamatorias, los agentes proalgésicos activan sus receptores que, a su vez, estimulan rutas de señalización intracelular que convergen en el termorreceptor TRPV1, incrementando su actividad y expresión. Como resultado, la excitabilidad neuronal incrementa drásticamente, proceso conocido como sensibilización inflamatoria. Los cuadrados inferiores denotan actividad neuronal en forma de potenciales de acción.

El segundo de las vías indirectas implicadas es un incremento en la expresión de receptores en la superficie neuronal y, especialmen-

te, en las terminaciones periféricas. Este mecanismo está mediado por la inserción exocitótica de una población vesicular de receptores que se encuentra inmovilizada cerca de la membrana plasmática de las neuronas sensoriales (Figura 2). Tras la recepción de la injuria inflamatoria, se produce una rápida movilización de estos receptores a la membrana celular aumentando la densidad de los mismos e incrementando la sensibilidad de la terminación. Todo ello se traduce en una mayor excitabilidad de los nociceptores. La existencia de este mecanismo ha podido ser desvelada por la actividad inhibitoria de la potenciación inflamatoria de TRPV1 de compuestos que anulan o reducen la exocitosis neuronal, a saber, la neurotoxina botulínica A (BoNT A) y péptidos inhibidores de la exocitosis. Este resultado sugiere una actividad anti-inflamatoria y analgésica para estos compuestos que, de hecho, ha sido divulgada para la neurotoxina y está siendo evaluada para los péptidos anti-exocitóticos (23, 24). No cabe duda que en un futuro no muy lejano, la actuación farmacológica sobre la exocitosis regulada de receptores neuronales en las terminales periféricas se constituirá como una estrategia terapéutica y/o cosmética altamente valiosa.

CONCLUSIONES

En síntesis, la inflamación neurogénica, entendida como aquella en la que hay una participación neuronal, e independientemente de quien la inicie, es un fenómeno que requiere de la participación activa del sistema neuroinmune. Los dos, el sistema nervioso e inmune son igualmente culpables puesto que ambos se estimulan y se refuerzan. Ya se ha advertido que la inflamación neurogénica contribuye de forma esencial en la etiología de diversas patologías cutáneas y viscerales como la artritis, la vulvodinia, y la sensibilidad intestinal entre otras (Tabla II). Asimismo, se empiezan a acumular pruebas que implican a la inflamación neurogénica como un componente básico en condiciones cutáneas como las pieles sensibles, el prurito, las dermatitis, el acné, la psoriasis y la alopecia *aerata*. En algunas condiciones ya se ha estado utilizando la capsaicina tópica como tratamiento. Por tanto, el notable progreso realizado en los últimos años en la comprensión del sistema neuroinmune cutáneo ha comenzado a dar sus frutos. No nos extrañe, pues, que los próxi-

mos dermofarmacéuticos y dermocosmecéuticos tengan como diana farmacológica a la inflamación neurogénica y, en particular, a los receptores neuronales que contribuyen a ella como el termorreceptor TRPV1 y los mecanismos responsables de su potenciación inflamatoria.

Tabla II. **Patologías y condiciones cutáneas con un componente inflamatorio neurogénico y participación probable de TRPV1**

| PATOLOGÍA | AFECCIÓN CUTÁNEA |
|-------------------------|---|
| Artritis | Pieles Sensibles |
| Neuropatía Diabética | Prurito |
| Migraña | Dermatitis atópica, alérgica y contacto |
| Vulvodinia | Urticaria crónica |
| Sensibilidad Intestinal | Acné vulgaris |
| Sensibilidad Ocular | Psoriasis |
| Sensibilidad Dental | Alopecia aerata |
| Neuropatías Oncológicas | Eczema |

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todos los miembros de mi grupo por su contribución diaria en este campo. Y a mis colaboradores los Doctores Ángel Messeguer, Rosa Planells Cases, Carlos Belmonte, Félix Viana, Ana Gomis, Cristina Carreño, Wim Van Den Nest, Marco Caprini, Stefano Ferroni y Michaela Kress. Nuestra investigación está financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Programas SAF y Consolidar-Ingenio 2010), la Generalitat Valenciana, la Fundació la Marató de TV3, la Fundación Botín, DiverDrugs y Lipotec.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roosterman, D., Goerge, T., Schneider, S. W., Bunnett, N. W. & Steinhoff, M. (2006) Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol. Rev.* 86: 1309-1379.
2. Steinhoff, M., Stander, S., Seeliger, S., Ansel, J. C., Schmelz, M. & Luger, T. (2003) Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch. Dermatol.* 139: 1479-1488.

3. Peters, E. M., Ericson, M. E., Hosoi, J., Seiffert, K., Hordinsky, M. K., Ansel, J. C., Paus, R. & Scholzen, T. E. (2006) Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J. Invest. Dermatol.* 126: 1937-1947.
4. Fuhlbrigge, R. C. & Weishaupt, C. (2007) Adhesion molecules in cutaneous immunity. *Semin. Immunopathol.* 29: 45-57.
5. Joachim, R. A., Kuhlmei, A., Dinh, Q. T., Handjiski, B., Fischer, T., Peters, E. M., Klapp, B. F., Paus, R. & Arck, P. C. (2007) Neuronal plasticity of the «brain-skin connection»: stress-triggered up-regulation of neuropeptides in dorsal root ganglia and skin via nerve growth factor-dependent pathways. *J. Mol. Med.* 85: 1369-1378.
6. Cao, Y. Q., Mantyh, P. W., Carlson, E. J., Gillespie, A. M., Epstein, C. J. & Basbaum, A. I. (1998) Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature.* 392: 390-394.
7. Bhatia, M., Slavin, J., Cao, Y., Basbaum, A. I. & Neoptolemos, J. P. (2003) Preprotachykinin-A gene deletion protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 284: G830-G836.
8. Salmon, A. M., Damaj, M. I., Marubio, L. M., Epping-Jordan, M. P., Merlo-Pich, E. & Changeux, J. P. (2001) Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in alpha CGRP-deficient mice. *Nat. Neurosci.* 4: 357-358.
9. Messeguer, A., Planells-Cases, R. & Ferrer-Montiel, A. (2006) Physiology and pharmacology of the vanilloid receptor. *Curr. Neuropharmacol.* 4: 1-15.
10. Planells-Cases, R., García-Sanz, N., Morenilla-Palao, C. & Ferrer-Montiel, A. (2005) Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia. *Pflugers Arch.* 451: 151-159.
11. Szallasi, A. & Appendino, G. (2004) Vanilloid receptor TRPV1 antagonists as the next generation of painkillers. Are we putting the cart before the horse? *J. Med. Chem.* 47: 2717-2723.
12. Lynn, B. (1990) Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain.* 41: 61-69.
13. Montell, C. & Caterina, M. J. (2007) Thermoregulation: channels that are cool to the core, *Curr. Biol.* 17: R885-R887.
14. Caterina, M. J. (2007) Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292: R64-R76.
15. Szallasi, A., Cortright, D. N., Blum, C. A. & Eid, S. R. (2007) The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat. Rev. Drug Discov.* 6: 357-372.
16. Di, M., V, Gobbi, G. & Szallasi, A. (2008) Brain TRPV1: a depressing TR(i)P down memory lane? *Trends Pharmacol. Sci.*
17. Toth, B. I., Geczy, T., Griger, Z., Dozsa, A., Seltmann, H., Kovacs, L., Nagy, L., Zouboulis, C. C., Paus, R. & Biro, T. (2008) Transient Receptor Potential

- Vanilloid-1 Signaling as a Regulator of Human Sebocyte Biology. *J. Invest. Dermatol.*
18. Stander, S., Moormann, C., Schumacher, M., Buddenkotte, J., Artuc, M., Shpachovitch, V., Brzoska, T., Lippert, U., Henz, B. M., Luger, T. A., Metz, D. & Steinhoff, M. (2004) Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp. Dermatol.* 13: 129-139.
 19. Valente, P., García-Sanz, N., Gomis, A., Fernández-Carvajal, A., Fernández-Ballester, G., Viana, F., Belmonte, C. & Ferrer-Montiel, A. (2008) Identification of molecular determinants of channel gating in the transient receptor potential box of vanilloid receptor I. *FASEB J.* 22: 3298-3309.
 20. García-Sanz, N., Fernández-Carvajal, A., Morenilla-Palao, C., Planells-Cases, R., Fajardo-Sánchez, E., Fernández-Ballester, G., and Ferrer-Montiel, A. (2004) Identification of a tetramerization domain in the C terminus of the vanilloid receptor. *J. Neurosci.* 24: 5307-5314.
 21. García-Sanz, N., Valente, P., Gomis, A., Fernández-Carvajal, A., Fernández-Ballester, G., Viana, F., Belmonte, C. & Ferrer-Montiel, A. (2007) A role of the transient receptor potential domain of vanilloid receptor I in channel gating. *J. Neurosci.* 27: 11641-11650.
 22. Kobayashi, K., Fukuoka, T., Obata, K., Yamanaka, H., Dai, Y., Tokunaga, A. & Noguchi, K. (2005) Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with delta/c-fibers and colocalization with trk receptors. *J. Comp. Neurol.* 493: 596-606.
 23. Lucioni, A., Bales, G. T., Lotan, T. L., McGehee, D. S., Cook, S. P. & Rapp, D. E. (2008) Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU. Int.* 101: 366-370.
 24. Tugnoli, V., Capone, J. G., Eleopra, R., Quatrala, R., Sensi, M., Gastaldo, E., Tola, M. R. & Geppetti, P. (2007) Botulinum toxin type A reduces capsaicin-evoked pain and neurogenic vasodilatation in human skin. *Pain.* 130: 76-83.

* **Información de contacto:**

Doctor Antonio Ferrer Montiel.

Instituto de Biología Molecular y Celular. Universidad Miguel Hernández.

Avda. de la Universidad, s/n. 03202, Elche.

Teléfono: 96 665 87 27. Fax: 96 665 87 58.

Email: aferrer@umh.es