

Neuropéptidos en la piel

Neuropeptides in the skin

Leonardo A. Sánchez-Saldaña

La piel se encuentra íntimamente ligada al sistema nervioso, debido a su origen embriológico en el neuroectodermo y a su inervación por fibras que participan en la transmisión de impulsos sensoriales y que contribuyen a la regulación de funciones complejas, entre ellas la inflamación, inmunidad y cicatrización¹. Durante el curso de la evolución, el sistema nervioso ha aumentado la diversidad de su capacidad de respuesta. Parte de esta diversidad es el resultado de un aumento no solo de los tipos de células, sino también del número de sus interconexiones, muchas de las cuales dependen de la biodisponibilidad de neurotransmisores². Estudios electrofisiológicos realizados mostraron la existencia de nuevos compuestos, además de los neurotransmisores clásicos, que afectaban a la actividad eléctrica del cerebro, entre los que se incluyeron los neuropéptidos².

Los *neuropéptidos* constituyen una gran familia de sustancias de más de 50 moléculas para la comunicación célula-célula bien como mensajeros hormonales, bien como neurotransmisores y neuromoduladores. Están constituidos por 3-40 aminoácidos y pueden afectar a tejidos y órganos neuronales y no neuronales. Se han localizado en los cuerpos celulares como en las proyecciones de neuronas, y se ha comprobado que su localización es discreta y característica de cada uno de ellos, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico^{2,3}.

En la interacción entre los nervios periféricos y el sistema inmunitario participan diferentes tipos de fibras nerviosas que liberan neuromoduladores y activan receptores específicos sobre células diana de la piel como son queratinocitos, células de Langerhans, mastocitos, células endoteliales microvasculares, fibroblastos e infiltrado de células inmunitarias. Esta interacción influye en una variedad de funciones fisiológicas y fisiopatológicas como el desarrollo celular, el crecimiento, la diferenciación, la inflamación, la autoinmunidad, la vasorregulación, el reclutamiento leucocitario, el prurito y la curación de

heridas. Diversos mecanismos conducen a la formación de respuestas celulares mediante las cuales se liberan neuropéptidos bajo condiciones fisiológicas^{3,4}.

En las enfermedades cutáneas, sobre todo si interviene la inflamación o si la inmunidad desempeña un papel destacado, hay creciente evidencia que las fibras nerviosas cutáneas juegan un rol modulador en una variedad de procesos cutáneos agudos y crónicos. La interacción local entre células cutáneas, componentes inmunes de la piel y tejido neuronal ocurre especialmente a través de los neuropéptidos, una gran familia de neurotransmisores químicamente relacionado exhibiendo una nomenclatura heterogénea. Esto nos permite comprender cómo el sistema nervioso puede influir en enfermedades como la psoriasis, dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, lepra, herpes, acné entre otras que tienen un componente neurogénico. También es posible considerar que el estrés puede influir en el desarrollo de estas afecciones. Esto puede ayudar a entender ciertos aspectos de la etiopatogenia y la fisiología de ciertas enfermedades de la piel. La explicación de que las fibras nerviosas cutáneas, las células inmunitarias y las células de la piel interactúan recíprocamente comprende lo que han denominado el sistema neuroinmuno-cutáneo. Este concepto neuroinmuno-cutáneo endocrino pretende esclarecer la estrecha relación que existe entre neuropéptidos, citocinas, glucocorticoides y otras moléculas. Con ello se explicarían fenómenos físicos aferentes a la piel, como rascarse, frotarse y excoriarse, lo que lleva a una irritación local e inflamación^{3,4}.

En la *psoriasis* interviene el factor de crecimiento neural (NGF), que es un factor de crecimiento autocrino de queratinocitos y controla la síntesis peptidérgica en las fibras C de la piel. Los queratinocitos humanos secretan NGF, que a su vez estimula de forma autocrina la proliferación de más queratinocitos. El NGF es abundante en las lesiones psoriásicas y también un inductor clave de la hiperproliferación observada en la psoriasis. Ello

trae como consecuencia la producción de neuropéptidos proinflamatorios que son atraídos hacia la piel, sobre todo la sustancia P (SP) y CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina³). En la *dermatitis atópica* se ha observado que la densidad de las fibras nerviosas cutáneas es más alta en la piel atópica que en la piel normal, y hay mayor contacto entre los mastocitos y los nervios. Se ha implicado al VIP (péptido intestinal vasoactivo) en el prurito postsudoral que experimentan los pacientes con atopía, y este prurito es mediado por la liberación de histamina a partir de los mastocitos. La sustancia P está aumentada en las fibras nerviosas de lesiones traumatizadas y se cree que su liberación ocasiona la producción de IL-4 e IFN³. En las *reacciones de hipersensibilidad* se ha observado que la sustancia P es un estimulador de las reacciones de hipersensibilidad debido a su capacidad de liberar histamina, reclutar leucocitos y edema. El CGRP inhibe reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado por medio de la supresión de la manifestación de antígenos por las células de Langerhans. En la piel hay fibras inmunorreactivas a CGRP en íntimo contacto con las células de Langerhans. Se ha propuesto que el CGRP dificulta la aparición de antígenos en las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado y *dermatitis de contacto* mediante la regulación positiva de IL-10 y la supresión de citocinas proinflamatorias IL-2 e IL-12 y de la molécula coestimuladora CD86, lo que previene la activación de células T³. En la *alopecia areata*

la sustancia P y el número de fibras CGRP varía de acuerdo con el ciclo piloso. Cuando se inyecta SP se puede generar una alopecia discreta. En la alopecia areata se ha reportado concentraciones bajas de CGRP y que en la alopecia areata universal se aprecia crecimiento del cabello en áreas denervadas de la piel. Se concluye que los neuropépticos juegan un papel en la homeostasis del pelo³. En la lepra lepromatosa, lepra tuberculoide y los casos indeterminados se han encontrado alteraciones de la SP, CGRP, NPY y VIP³.

El entender estos mecanismos y los factores que controlan los neurotransmisores, sus receptores y las enzimas que la degradan se podrá identificar nuevos métodos para el tratamiento de las enfermedades de la piel. Dado que el CGRP es un poderoso vasodilatador, se ha utilizado en el manejo de los pacientes con fenómeno de Raynaud. Los agonistas de los neuropéptidos se han usado en la supresión de la dermatitis de contacto alérgica, sobre todo un inhibidor competitivo de la sustancia P, el *espantide*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez A.F. Neurobiología cutánea. Revista Asociación Colombiana de Dermatología & Cirugía Dermatológica. 2001;9(3):617-626.
2. García-López M.J., Martínez-Martos J.M., Mayas M.D., Carrera M.P., Ramírez-Expósito J.M. Fisiología de los neuropéptidos. REV NEUROL. 2002;35(8):784-793.
3. Simental F., Ponce R.M. Neuropéptidos em dermatologia. Dermatologia. Rer Mex. 2006;50(6):206-217.
4. Mehta D, Grastein R.D. Immunoregulatory effects of neuropeptides on endothelial cell: Relevance to dermatological disorders. Dermatology 2019;235:175-186.