

Novedades en Inmunología

Sistema opioide: diversidad de funciones

Immunology news. Opioid system: diversity of functions

Alberto Woscoff¹

Dermatol Argent 2009;15(6):450-451).

El origen común ectodérmico del sistema nervioso (SN) y la piel explica sus interacciones en el adulto

La proopiomelanocortina (POMC) es una prohormona que en la hipófisis es clivada por las convertasas PC1 y PC2. Los péptidos derivados de la POMC tienen un amplio espectro de acciones biológicas, que incluye acciones pigmentarias, neuroendocrinas, termorregulatorias, cognitivas, lipolíticas, inmunomoduladoras y en la conducta, así como en la regulación del folículo piloso, funciones sebácea y endocrina y en la proliferación epidérmica. En la piel, los queratinocitos, melanocitos, fibroblastos y células endoteliales producen POMC y sus receptores. La POMC clivada por PC1 genera ACTH y lipotrofina.

La clivada por PC2 genera la hormona α melanosoma estimulante y β endorfinas.

El sistema opioide (SO) es un excelente ejemplo de la interacción SN-piel, dado que sus receptores (OR) y los agonistas opioides endógenos intervienen en diferentes estructuras cutáneas como las fibras nerviosas periféricas, queratinocitos, melanocitos, folículos pilosos, sebocitos y células inmunes.

Receptores opioides en la piel

El SO y OR incluye péptidos tales como encefalinas, endorfinas, dimorfinas y endomorfinas y tres OR: μ , δ y κ (MOR/Oprm1, DOR/Oprd1 y KOR/Oprk1, respectivamente). Los receptores, acoplados a proteínas, median los efectos de los péptidos opioides endógenos y también los alcaloides opioides exógenos como la morfina. Sus ligandos endógenos son β endorfina, encefalinas y dimorfinas. Ligandos y OR están expresados en el sistema nervioso central donde modulan dolor, analgesia, emociones, adicciones, conocimiento, balance energético y funciones autónomas. En menor cantidad se encuentran en queratinocitos, fibroblastos y melanocitos.

Homeostasis epidérmica

Los opioides tienen un efecto similar crecimiento sobre queratinocitos y fibroblastos; la β endorfina, actuando vía MOR, estimula la proliferación de melanocitos.

Los OR influyen sobre la diferenciación, la migración y la expresión de citoqueratinas en la epidermis. La expresión de MOR se encuentra alterada en la psoriasis, el carcinoma basocelular y en los márgenes de heridas cutáneas crónicas.

Fecha de recepción: 1/6/09 | Fecha de aprobación: 9/9/09

1. Profesor Consulto Titular de Dermatología.

Correspondencia

Alberto Woscoff: MT de Alvear 2127 Piso 8º A. (1122) CABA, Rep. Argentina.
awoscoff@intramed.net

Prurito

El cerebro recibe estímulos de toda la superficie cutánea. Las fibras aferentes C son moduladas por neuropéptidos/neurotransmisores secretados por queratinocitos y células inmunes localizados alrededor de esas fibras. El prurito agudo se debe a liberación de histamina, prostaglandinas, leucotrienos, triptasa, sustancia P (SP), gen vinculado al receptor de calcitonina (CGRP) y agonistas KOR. En el prurito crónico predomina MOR.

Los ligandos son responsables no sólo de la intensidad y calidad de la sensación, sino también de la cantidad de receptores específicos en los queratinocitos y las terminaciones nerviosas cutáneas y de la interacción entre los agonistas y los diferentes tipos de OR.

Los circuitos sensitivos de las fibras C con diferentes estímulos aferentes se localizan en las distintas capas de la epidermis y en la dermis superficial. Según la localización, se liberan distintos OR que condicionan las sensaciones. Los queratinocitos de la capa granulosa, localizados alrededor de las fibras C no peptidérgicas, liberan β endorfina antinociceptiva/pruritogénica, CGRP, SP negativa. Los ubicados en las capas basal y suprabasal liberan endotelina pronociceptiva que estimula las fibras C peptidérgicas, CGRP y SP positiva. Según la localización, la sensación será de dolor, cosquilleo o prurito.

Melanocitos

La β endorfina y su receptor MOR se expresan en los melanocitos epidérmicos y se vinculan con la producción de melanina por los melanosomas, aumentando la melanogénesis. La cantidad de melanina es equiparable a la producida por ACTH y la hormona α melanosoma estimulante. Además, la β endorfina ejerce un potente efecto dendritogénico sobre los melanocitos que facilita la transferencia de melanina a los queratinocitos.

Folículo piloso

Los melanocitos del folículo piloso se diferencian de sus vecinos epidérmicos por su localización más profunda y por su vinculación con el ciclo piloso. La β endorfina está elevada en la melanogénesis de los melanocitos durante la fase anágena VI del bulbo, y mucho menos en los melanocitos no dendríticos de los folículos en catágena. Esto sugiere la formación de β endorfina en la fase anágena y su rol en la regulación y mantenimiento de la pigmentación del pelo.

Respuestas Dermatogrilla

Horizontales

4. Permetrina 6. Heridas 8. Costuras 9. Noche 10. Pie 13. Niños 14. Ivermectina 15. Ropa 20. Liendres 21. Interhumano 24. *Sarcoptes scabiei* 25. Cara 27. Dermatobia 28. Surco 29. Sexual 30. Tétanos

Verticales

1. Nuca 2. Debridamiento quirúrgico 3. Corticoides 5. Ecografía 7. Forunculoide 11. Impetiginización 12. Hematófago 16. Prurito 17. Inmunodeprimidos 18. Nódulos 19. Cerúleas 22. Genitales 23. Cavitaria 26. Aréolas

Sebocitos

La glándula sebácea es receptora de péptidos propiomelanocortina, incluyendo β endorfina. Su receptor MOR se detecta en los sebocitos periféricos de la glándula sebácea. La β endorfina aumenta la lipogénesis por medio de una potente acción ejercida sobre el ácido linoleico y los ácidos grasos C16:0, C16:1, C18:1 y C18:2.

Células inmunes

Los opioides pueden modular la inmunidad directamente a través de los receptores expresados en las células inmunes o indirectamente por los receptores del sistema nervioso. Sus acciones se ejercen sobre todas las células inmunes: neutrófilos, monocitos/macrófagos/células dendríticas, linfocitos T y B.

La función de los OR se regula durante la transcripción. Las IL-1, IL-4, IL-6 y el TNF- α aumentan MOR, actuando sobre el factor nuclear κ B. Este factor también interviene regulando KOR y DOR. La activación de KOR disminuye la respuesta inflamatoria, actuando sobre distintas citoquinas y quimioquinas. Por el contrario, MOR induce una respuesta proinflamatoria.

Las células presentadoras de antígenos dérmicas expresan encefalina y β endorfina regula la secreción de citoquinas de las células dendríticas epidérmicas (Langerhans).

La activación de KOR suprime la capacidad de estas células dendríticas para inducir la proliferación de linfocitos T. DOR también modula la función de las células dendríticas durante su maduración y en la quimiotaxis inducida por encefalina.

Dolor

Los opioides son un importante nexo entre la respuesta inflamatoria y la sensación de dolor. En el sitio de la inflamación los leucocitos segregan mediadores que producen dolor. Los OR ubicados en las terminaciones nerviosas, por el contrario, producen analgesia (p. ej., morfina).

Referencias

- Bigliardi PL, Tobin DJ, Gaveriaux-Ruff C, Bigliardi-Qi M. Opioids and the skin – where do we stand? *Exp Dermatol* 2009;18:424-430.