

# Neuroinmunología nociceptiva



VENEZUELA

Autor: Antonio Eblen-Zajjur, neuroinmunólogo jefe del laboratorio de Neurofisiología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Venezuela.



La nocicepción es el producto de un complejo sistema de factores que interactúan en forma no lineal y con cursos temporales disímiles. Desde hace algún tiempo se vienen estudiando los elementos que directa o indirectamente participan en el proceso, entre los cuales están los neurotransmisores, neuromoduladores, circuitos neuronales, plasticidad sináptica, características del estímulo nocivo, estado previo del sistema nervioso, cognición y los factores clásicamente descritos como pertenecientes al sistema inmune.<sup>1, 2, 3</sup> El componente inmune de la nocicepción es uno de los que despiertan más interés interdisciplinario dado el gran desarrollo teórico y experimental del conocimiento de la fisiopatología inmunológica y su directa aplicación en la comprensión tanto de la nocicepción como del proceso inflamatorio.<sup>2, 4, 5, 6</sup>

Al presentarse un desequilibrio tisular de cualquier tipo se produce la muerte de una población celular cuyo número dependerá de la intensidad y tiempo de instalación de la agresión. Como respuesta al cambio de su microambiente, las células lesionadas y las células indemnes perilesionales generan una primera oleada de glicoproteínas solubles de bajo peso molecular que reciben el nombre de citocinas (entre ellas han sido descritas las interleucinas IL-1, IL-2, IL-8 y TNF $\alpha$ ,<sup>5, 6, 7, 8</sup> las cuales conforman reactantes de fase aguda con acción sinérgica y de potenciación mutua), seguidas de una segunda oleada constituida fundamentalmente por IL-6.<sup>9</sup> Acompañando a las citocinas aparecen los llamados factores tróficos y quimiotácticos,<sup>6, 10</sup> como el factor de crecimiento neural (NGF), el factor neural derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y las neurotrofinas (NT<sub>3</sub> y NT<sub>4</sub>). Éstos promueven e incrementan la respuesta inmune mediante una mayor expresión de las citocinas antes descritas y atraen a células infiltrantes -mastocitos, macrófagos y plaquetas- cuyo acceso es facilitado ➔

## Referencias bibliográficas

1. Willis W, Coggeshall R. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. NY, USA: Plenum Press, 1991.
2. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999;57:1-164.
3. Eblen-Zajjur A. Avances en la fisiopatología del dolor agudo. *Rev Venez Anest* 1998;3:43-47.
4. Mora S, Corado J. *Inmunología actual*. Primera edición. Valencia, Venezuela: Universidad de Carabobo, Dirección de Medios y Publicaciones, 2003.
5. Wood P. *Neuroinflammation mechanisms and management*. Humana Press, 1998.
6. Cunha FQ, Ferreira SH. Peripheral hyperalgesic cytokines. *Adv Exp Med Biol* 2003;521:22-39.
7. Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M. Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. *Pain* 2002; 96:57-62.
8. Parada CA, Yeh JJ, Joseph EK, Levine JD. Tumor necrosis factor receptor type-I in sensory neurons contributes to induction of chronic enhancement of inflammatory hyperalgesia in rat. *Eur J Neurosci* 2003;17(9):1847-1852.
9. Homma Y, Brull SJ, Zhang JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. *Pain* 2002;95:239-246.
10. McMahon SB, Koltzenburg M. Silent afferents and visceral pain. In: Fields HL, Liebeskind JC. *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press 1994;1:11-30.
11. Sung CS, Wen ZH, Chang WK, Ho ST, Tsai SK, Chang YC, Wong CS. Intrathecal interleukin-1beta administration induces thermal hyperalgesia by activating inducible nitric oxide synthase expression in the rat spinal cord. *Brain Res* 2004;1015(1-2):145-153.
12. Cunha JM, Sachs D, Canetti CA, Poole S, Ferreira SH, Cunha FQ. The critical role of leukotriene B4 in antigen-induced mechanical hyperalgesia in immunised rats. *Br J Pharmacol* 2003;139(6):1135-1145.
13. Wiklund P, Ekstrom PA, Edbladh M, Tonge D, Edstrom A. Protein kinase C and mouse sciatic nerve regeneration. *Brain Res* 1996;715:145-154.
14. Jensen TS. Mechanisms of neuropathic pain. In: *Refresher courses on pain management*. Seattle: IASP Press 1999:77.
15. Wilcox G. *Refresher courses on pain management*. IASP Press 1999:573.
16. Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation* 2002-2003;10(6):319-27.
17. Feleder C, Perlik V, Blatteis CM. Preoptic alpha 1- and alpha 2-noradrenergic agonists induce, respectively, PGE2-independent and PGE2-dependent hyperthermic responses in guinea pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(6):R1156-1166.

por el aumento de la permeabilidad vascular generada por la acción de otros elementos del proceso inflamatorio que, sumados, conforman la llamada sopa inflamatoria (SI). Durante la inflamación, la concentración de NGF es capaz de elevarse más de 60 veces en mucosas y 20 veces en el músculo.<sup>10</sup>

En el aferente primario las citocinas activan enzimas clave, tal es el caso de la óxido nítrico sintetasa neuronal (NOS<sub>n</sub>), en la que se incrementa la concentración de óxido nítrico (NO).<sup>11</sup> Éste es un neurotransmisor gaseoso de rápida difusión en las membranas celulares que fácilmente alcanza al endotelio vascular perilesional, donde conjuntamente con otros factores convierte a los cininógenos en cininogenasas, las cuales catalizan la producción de un polipéptido, la bradicinina (Bk), a partir de las  $\alpha$ 2-Globulinas. La Bk es otro de los elementos importantes de la SI con intensa acción vasodilatadora, permeabilizadora vascular y activadora de los nociceptores, ya que éstos expresan en su membrana receptores de tipo metabotrópico (B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>)<sup>12</sup> acoplados a la proteína G intracelular, la cual -mediante la activación de la proteincinasa C (PKC)-<sup>13,14,15</sup> tiene muchos efectos de carácter proalgésico y proinflamatorio, entre ellos: 1) abrir canales ionotrópicos para calcio y/o sodio despolarizando a la célula, 2) aumentar la liberación de neurotransmisores: aminoácidos excitatorios, como el glutamato; péptidos de la vía nociceptiva, como la sustancia P (SP), que a su vez incrementa la producción de IL-2; y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP),<sup>1,2,4,14</sup> 3) inducir la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX<sub>2</sub>), con el consecuente aumento en los niveles de prostaglandinas, en especial la E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Los linfocitos expresan en sus membranas receptores para Bk del tipo B<sub>2</sub>, los cuales se inhiben por acción de las catecolaminas liberadas como parte de la reacción de estrés asociada a la lesión y al dolor.<sup>1,2,4</sup> Otro factor liberado en la reacción de estrés es la hormona liberadora de corticotropina (CRH), misma que induce la producción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y de IL-6, con la activación del eje hipotálamo-hipofisario.<sup>4,16,17</sup>

La PGE<sub>2</sub> constituye el eutacoide predominante de la SI humana y posee intensas propiedades de

vasodilatación e inducción de eritema, fiebre y sensibilización de los aferentes primarios mayores que otras sustancias como Bk, SP e histamina. Su producción se inicia con los fragmentos de membrana (fosfolípidos) en la lesión, sobre los cuales actúan las fosfolipasas (PLA<sub>2</sub> y PLC) para generar ácido araquidónico. Este ácido es convertido en endoperóxidos en dos pasos metabólicos mediante la actividad COX y la lipooxigenasa del retículo endoplásmico hacia dos vías diferentes. La primera es la de los prostanoides, como la PGE<sub>2</sub>, prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>); la segunda corresponde a los leucotrienos (LT), con intensa acción proinflamatoria y excitadora del aferente primario (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>). Una vez sintetizadas estas sustancias en el medio intracelular, son liberadas al medio extracelular probablemente por difusión facilitada. La actividad COX es el producto de dos isoenzimas, una constitutiva (COX-1) y otra inducible por los componentes de la sopa inflamatoria (COX-2), ambas poseen una similitud de 64% en la secuencia de aminoácidos, siendo el residuo de arginina en posición 120 el sitio crítico de interacción con el ácido araquidónico, blanco de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y un sitio de acetilación del ácido acetilsalicílico.

La SI se enriquece progresivamente con la histamina liberada por los mastocitos y la serotonina liberada por las plaquetas, las cuales, junto con los demás elementos de la SI, reducen el umbral de descarga en los aferentes primarios tanto para estímulos mecánicos como químicos y sienta las bases para su sensibilización,<sup>14,15</sup> excitando directamente la membrana de los nociceptores mediante la activación de canales ionotrópicos para el sodio y el calcio, los cuales, al seguir sus gradientes de concentración, inundan el medio intracelular, despolarizando a los nociceptores e incrementando la frecuencia de los potenciales de acción.

Los factores tróficos NGF, BDNF, FGF, NT<sub>3</sub> y NT<sub>4</sub> promueven la generación de

brotos axonales, los cuales pueden establecer conexiones anómalas en áreas desaferenciadas o lesionadas, creándose estructuras patológicas anatomo-funcionales, como los neuromas de amputación o de lesión, que se expresan clínicamente con disestesias y dolor neuropático.<sup>2, 14</sup> Las citocinas IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, el LTB<sub>4</sub> y factores tróficos (como el NGF y la PGE<sub>2</sub>) aumentan la concentración de calcio iónico libre intracelular, ya sea desde afuera por apertura de canales de calcio de la membrana celular o desde adentro mediante la activación de la producción del inositol-trifosfato (IP<sub>3</sub>), que abre los depósitos intracelulares de calcio de los retículos y mitocondrias. Entre las moléculas fijadoras de calcio (CBP) se encuentra la calmodulina (CM), que forma el complejo CaM-Ca. Éste incrementa y activa secuencialmente la enzima NOSi (inducible) -elevando el NO-, la enzima ciclasa del guanidina monofosfato (GMPc) y la PKC, que mantiene y perpetúa la condición abierta de los canales ionotrópicos despolarizantes excitatorios de Ca<sup>++</sup> y Na<sup>+</sup>. La calcineurina (CN), otra CBP, y las fosfatasa intracelulares también tienen un efecto antinociceptivo, pues inhiben la acción de la PKC<sup>13</sup> sobre los canales iónicos de membrana; en ambos casos se eleva su actividad durante los procesos inflamatorios.

Los fosfolípidos, lipopolisacáridos, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 y PGE<sub>2</sub> generados en el sitio de la lesión difunden a la circulación sistémica y alcanzan el hipotálamo anterior, donde existen receptores específicos en las membranas neuronales, en especial del núcleo preóptico,<sup>17</sup> produciendo alteraciones como fiebre, apatía y astenia, lo que conforma la llamada conducta de enfermedad.<sup>11, 16</sup> Este incremento persistente del calcio intracelular y la activación intracelular de la proteincinasa C (PKC)<sup>13</sup> promueven la activación de factores de transcripción, protooncogenes y genes de expresión temprana, como CREB, C-fos, Jun-D y Krox-24, entre otros, los cuales finalmente inducen la síntesis de proteínas de la membrana celular y confor-

man canales ionotrópicos anómalos expresados en gran densidad. Ése es el caso de canales de sodio dependientes del voltaje y resistentes a la tetrodotoxina (TTX), con efecto despolarizante e hiperexcitante.

Otro fenómeno resultante de la activación genética de los aferentes primarios y las neuronas del asta dorsal medular es el aumento de la expresión de ARN mensajero de las inmunofilinas. Estas moléculas constituyen normalmente los receptores de medicamentos inmunosupresores, como la ciclosporina, pero en las neuronas antes mencionadas ejercen dos efectos proalgésicos: 1) inhiben la acción de la Cm, lo cual eleva la permeabilidad de la membrana neuronal para el calcio, despolarizando y excitando más a la vía nociceptiva y 2) activan a la sinapsina-1, proteína constitutiva de las vesículas presinápticas, facilitando la liberación de neurotransmisores excitatorios. Los opioides poseen un efecto inhibitorio sobre la sinapsina-1, lo que podría explicar parte de su acción analgésica al reducir la liberación de neurotransmisores excitatorios.

Desde el punto de vista terapéutico, el número de potenciales que son blancos farmacológicos en la neuroinmunología nociceptiva es enorme dado el gran número de factores que intervienen, sin embargo, falta aún precisar el grado de contribución de cada uno de los factores que participan en el proceso inflamatorio y nociceptivo. Ya existen datos clínicos y experimentales de su aplicación, entre ellos destaca el uso de bloqueadores de receptores de citocinas e inhibidores de su producción, inhibidores de la expresión genética, bloqueadores de canales iónicos, inhibidores de la degranulación celular, inmunosupresores, inhibidores de los factores tróficos y bloqueadores enzimáticos.<sup>12</sup> No obstante, muchos de los elementos descritos tienen funciones tanto del sistema inmune como del sistema nervioso que deben ser respetadas, de lo contrario surgen graves alteraciones enzimáticas y metabólicas. Por el bien de tantos pacientes afectados por dolores inflamatorios, agudos o crónicos, nociceptivos o neuropáticos, es necesaria una interrelación entre los investigadores de ciencias básicas y los de ciencias clínicas. **DOLOR**