

LLORENÇ PONS

CONSULTOR FARMACÉUTICO.
MIEMBRO EXTERNO DEL COMITÉ EUROPEO DE COSMETOLOGÍA (BRUSELAS).

Gradiente acuoso epidérmico

Su relación con el estrato córneo funcional

Es bien sabido que los queratinocitos viables, en el estrato basal y espinoso, pueden desarrollar sus procesos normales de proliferación y diferenciación gracias a que su contenido acuoso alcanza el 70% de su peso. Este hecho es, en gran medida, causante de que su actividad metabólica sea normalmente muy eficaz, y merece destacarse que las células espinosas son capaces de sustituir todas las queratinas que han sintetizado las células basales e iniciar simultáneamente la síntesis de diversos lípidos parcialmente polares. Estos lípidos se acumulan en pequeños orgánulos, conocidos como corpúsculos de Odland.



La composición proteínica y lipídica se modifica notablemente en los queratinocitos del estrato granuloso. Además, el ascenso de las células granulosas coincide con una pérdida creciente de su contenido acuoso, ya que se admite, según Caspers et al¹, que en el momento del tránsito (que convierte a una célula granulosa en un corneocito) el nivel acuoso se limita a un 30% en peso.

El gradiente hídrico se acentúa en la zona más profunda del estrato córneo, donde el contenido acuoso no supera el 15% en peso. En las células córneas más superficiales se pueden detectar fluctuaciones del gradiente acuoso, ya que su proximidad con el entorno ambiental significa que establecen contacto con un medio que puede oscilar repetidamente entre la sequedad y la humedad más extremas. La superficie cutánea, en condiciones normales, contiene entre un 13 y un 15% de agua.

La función barrera que realiza la epidermis se sitúa sin duda en las capas más profundas del estrato córneo. En esta zona se ha identificado una peculiar composición de los corneocitos:

- Una densa trama de queratinas K1 y K10 ensambladas por una proteína no queratínica denominada filagrina.
- Una envoltura proteínica densa y gruesa, unida covalentemente a una ordenada «empalizada» lipídica de acilceramidas (en especial ceramida 1, rica en ácido linoleico).

Las células córneas, muy aplanadas y de contorno poligonal, han perdido su membrana plasmática (formada en las células granulosas por una doble capa de fosfolípidos) para sustituirla por esta envoltura proteínica y lipídica. Es preciso destacar el carácter marcadamente hidrófobo de todos estos componentes moleculares proteínicos y lipídicos.

La superposición de los corneocitos se halla fuertemente estabilizada debido a la presencia de numerosas placas de fijación, que perforan la envoltura proteínica y conectan con las células contiguas. Estas estructuras, de naturaleza glucoproteínica, se conocen con el nombre de corneodesmosomas, y se consideran una adaptación de los desmosomas que tienen los queratinocitos viables de la epidermis.

En el espacio extracelular que se sitúa entre los corneocitos superpuestos, además de numerosos corneodesmosomas, hay estructuras lipídicas lamelares que se unen hidrofóticamente a la envoltura lipídica formada por acilceramidas.

Estas estructuras lamelares, formadas principalmente por ácidos grasos libres, colesterol y diversos tipos de ceramidas, sitúan sus grupos polares (grupos carboxílicos, grupos hidroxilo y amino-alcoholes, respectivamente) en planos paralelos a la superficie cutánea, con lo que se puede admitir que dan lugar a la fijación de tenues láminas acuosas, causantes de su peculiar organización espacial. Tradicionalmente, estos lípidos se han considerado como una sustancia cementante, que cohesionan a los corneocitos

superpuestos, aunque ahora se reconoce que los numerosos corneodesmosomas también colaboran de forma decisiva en la estabilización de las células que forman el estrato córneo.

La función barrera del estrato córneo profundo es marcadamente hidrofóbica y se considera producida tanto por estos componentes (proteínicos y lipídicos) como por su compleja ordenación espacial.

La síntesis de tan variadas moléculas es, en gran parte, consecuencia de la actividad metabólica de las células granulosas que finalizan el proceso de diferenciación de los queratinocitos epidérmicos. Los cambios que se producen en la fase de transición, causante de la aparición de los corneocitos profundos, sólo son posibles si en el estrato granuloso más superficial el contenido acuoso se mantiene, como mínimo, en un 30%.

Papel de la taurina

Debido a que, en el estrato córneo, el contenido acuoso oscila entre el 13 y el 15% en peso, hay un evidente riesgo de deshidratación para las células granulosas más superficiales. Janeke et al² demuestran que estas células granulosas tienen un mecanismo osmótico capaz de evitar este riesgo. Y confirman lo que ya habían supuesto otros investigadores, como Lobo et al³, que realizaron estudios en el tejido cutáneo de diversos mamíferos.

Según Beck et al⁴, para evitar la pérdida de agua por los queratinocitos expuestos a un estrés hiperosmótico, estas células acumulan diversos osmolitos orgánicos, entre los que destaca la presencia de un betaaminoácido azufrado denominado taurina (químicamente es el ácido 2-aminoetano sulfónico). Se ha demostrado que la taurina es plenamente compatible con la estructura nativa de las diversas proteínas epidérmicas, mientras que los electrolitos inorgánicos con actividad osmótica alterarían los plegamientos de estas proteínas.

La taurina se sintetiza en el hígado a partir de aminoácidos azufrados (cisteína o metionina), pero en el nivel cutáneo sólo se acumula de forma acusada en las células granulosas, y de forma moderada en las células espinosas. Curiosamente, no está presente en las células basales ni en el estrato córneo.

Su acumulación en las células granulosas permite retener unos valores acuosos que se consideran vitales para mantener un volumen celular viable y una actividad metabólica imprescindible ante su próxima transformación en células córneas.

Las experiencias de Janeke et al² se realizaron utilizando biopsias de piel humana y cultivos de queratinocitos humanos normales, y permitieron

comprobar que la taurina se acumulaba en las células epidérmicas expuestas a un estrés hiperosmótico, con lo que impedían su deshidratación. También demostraron que la proteína transportadora de taurina (TAUT), muy bien identificada durante estos últimos años, e incluso el ARNm, capaz de lograr la expresión molecular de este transportador, se acumulaba de forma importante en las células más superficiales del estrato granuloso, mientras que sus niveles de expresión eran más bajos en las células espinosas y estaban ausentes en las células basales, en los corneocitos y en la dermis.

La incorporación de taurina por los queratinocitos se podía bloquear a consecuencia de la presencia de otro betaaminoácido, la betaalanina.

Pero la especificidad de este transportador quedó demostrada al comprobar que otros osmolitos (como el sorbitol, el inositol o la betaína) no impedían la acumulación de taurina en las células granulosas.

Hidratación epidérmica

Forestier⁵ ha publicado una interesante revisión de la hidratación de la epidermis humana, en la que se incluyen aspectos poco divulgados que pueden aplicarse a los acontecimientos que se producen en las células granulosas más superficiales. Estos procesos son precursores de la diferenciación terminal que finaliza con la aparición de los corneocitos profundos, causantes de la función barrera de la epidermis.

Las moléculas de agua actúan como dipolos, que en parte se hallan poco cohesionados, motivo por el que se identifican como agua libre, aunque también son capaces de organizarse formando una estructura casi cristalina cuando contactan con zonas apolares. En el interior de los queratinocitos, los dominios hidrófobos de las proteínas retienen estos dipolos acuosos de forma muy bien organizada (casi cristalina).

Pero, simultáneamente, en las células espinosas más superficiales se inicia la síntesis de lípidos parcialmente polares (las glucosilceramidas, que inmediatamente se agregan formando capas dobles), lo que coincide con un inicio del descenso del contenido acuoso de estas células.

La síntesis de estos y otros lípidos se incrementa notablemente en las células granulosas superficiales, lo que comporta un inmediato descenso del nivel de agua y una acumulación de granulaciones proteínicas de queratohialina.

Esta deshidratación reduce hasta un 30% el contenido acuoso de las células en tránsito (durante el proceso de formación de los corneocitos). En estas condiciones hídricas se produce la neutralización de las cargas carboxílicas (del ácido aspártico y del ácido glutámico) que posee en abundancia la K10, gracias a la presencia de cargas catiónicas presentes en la K1

(débilmente básica) y de los numerosos residuos catiónicos que se expresan en la filagrina (identificada desde hace muchos años como la proteína básica del estrato córneo). Las uniones electrostáticas entre estas proteínas dan lugar a su práctica neutralización y son precursoras de una importante agregación de carácter hidrofóbico entre los dominios apolares de las citadas queratinas.

Es preciso destacar que estudios *in vitro* han demostrado que en ausencia de filagrina la agregación de las queratinas K1 y K10 forma heterodímeros que conservan su carga aniónica, lo que dificulta su posterior agregación. La presencia de filagrina es clave para la neutralización de K10, e incrementa unas 25 veces la agregación de estas tres proteínas. Según Forestier³, en un entorno hidrófilo la energía que une entre sí dos zonas proteínicas hidrófobas corresponde a la energía de fusión del agua casi cristalina (que se convierte en agua libre) cuando se desplaza de los dominios hidrófobos que la retenían.

La agregación de proteínas destinadas a llenar los corneocitos con una trama densa e hidrofóbica de queratinas y filagrina coincide normalmente con la captura del agua casi cristalina que realizan las dobles capas de glucosilceramidas liberadas durante su tránsito al espacio extracelular. Esta deshidratación intracelular favorece la agregación, en la periferia celular, de otras proteínas no queratínicas (que previamente se han acumulado en los gránulos de queratohialina), y que deben formar la envoltura proteínica densa que precisan los corneocitos.

En el espacio extracelular, las glucosilceramidas son liberadas de su azúcar gracias a la actividad de una glucosidasa, y las acilceramidas se unen covalentemente a los residuos glutamato de la envoltura proteínica densa, formando una empalizada lipídica muy hidrofóbica. Los restantes lípidos, liberados por los corpúsculos de Odland, formarán las estructuras lamelares lipídicas que ocupan el espacio extracelular que carece de corneodesmosomas. Su disposición espacial también depende de la presencia de las láminas acuosas que retienen los grupos polares de estos lípidos.

Hidratación cosmética

Es evidente que la función barrera que ejerce el estrato córneo profundo depende de una perfecta sincronización entre los diferentes procesos anteriormente expuestos. Por ejemplo, cuando se

adelanta o se retrasa la síntesis de los diferentes lípidos que intervienen en este proceso, se alterará el gradiente hídrico en los estratos epidérmicos, se producirán disfunciones en la agregación de las proteínas e incluso resultará dañada la homeostasis epidérmica.

Cuando los corneocitos profundos ascienden para poder realizar el recambio celular epidérmico, numerosos residuos de ácido aspártico se convierten (por la actividad enzimática) en residuos de citrulina. Este cambio causa la liberación de una parte importante de la filagrina, lo que reduce notablemente la densidad de la trama proteínica que llena los corneocitos. En estas condiciones, diversas enzimas hidrolizan a las moléculas de filagrina recién liberadas, creando un *pool* de aminoácidos que en parte es metabolizado para formar moléculas muy higroscópicas, entre las que destaca la presencia del ácido pirrolidín carboxílico, el ácido urocánico, la urea, los lactatos, etc. Todas estas moléculas forman parte del

La aspereza y sequedad cutáneas son, sobre todo, una consecuencia de alteraciones metabólicas de las células granuladas, y pueden detectarse mediante una anómala descamación perceptible de los corneocitos más superficiales

denominado «factor natural de hidratación» y retienen un contenido acuoso escaso, no superior al 15% en peso, pero suficiente para dar flexibilidad a los corneocitos superficiales y para mantener en una ordenación espacial útil a las estructuras lipídicas lamelares que se han identificado como cementantes de las células córneas.

Los posibles fallos en la síntesis de todas estas moléculas higroscópicas afectan a la flexibilidad de la superficie cutánea e incluso pueden alterar la descamación de los corneocitos más superficiales.

Pero la aspereza y sequedad cutáneas son, sobre todo, una consecuencia de alteraciones metabólicas de las células granuladas, y pueden detectarse mediante una anómala descamación perceptible de los corneocitos más superficiales, e incluso a través de un incremento de la pérdida de agua por vía transepidérmica (TEWL).

La hidratación cosmética de la piel es un motivo constante de debate, y los datos aportados parecen justificar que hay dos niveles bien diferenciados en los estratos superiores epidérmicos:

- Uno superficial, muy sensible a los cambios higroscópicos ambientales, donde la presencia de diversas moléculas hidrófilas dentro de los corneocitos permite retener unos valores acuosos (normalmente no son inferiores al 13% en peso) necesarios para aportar flexibilidad a las células

córneas, y vitales para que se desarrollen las actividades enzimáticas que permiten su descamación imperceptible.

- Otro profundo, en el que las células granulosas que se diferencian para convertirse en corneocitos son capaces de conservar un 30% de H₂O. Este contenido es fruto de una deshidratación controlada, regulada por la captura de agua casi cristalina por parte de los lípidos de las dobles capas glucosilceramídicas que sintetizan las células granulosas.

Es comprensible que una excesiva síntesis de estos lípidos reguladores cause una pérdida exagerada del agua que precisan las células en el momento final de su diferenciación. En estas circunstancias se produciría una agregación anómala de K1+ K10+ filagrina, y se reduciría la actividad enzimática que requiere la formación de la envoltura proteínica densa que rodea los corneocitos. Ambos procesos dañarían la función barrera del estrato córneo, incrementando la TEWL, y alterarían la funcionalidad de las estructuras lamelares lipídicas que ocupan el espacio extracelular.

La defectuosa diferenciación de las células epidérmicas altera su homeostasis, ya que las estructuras lamelares lipídicas encierran láminas acuosas, que son un vehículo de las enzimas digestivas (tipo tripsina y quimotripsina) que deben degradar los corneodesmosomas; cuando se produce un fallo enzimático, muchos corneocitos se mantienen unidos entre sí, y sólo se desprenden en forma de masas compactas, cuyo tamaño permite observarlas a simple vista.

Como consecuencia de todo ello, se aprecia sequedad, aspereza y descamación perceptible en la superficie cutánea. En términos médicos esta situación se conoce como xerosis, y su aspecto antiestético reclama la aplicación de productos cosméticos hidratantes.

Las formulaciones más eficaces no sólo deberían incorporar agua (y lípidos) a las deficientes estructuras lamelares que supuestamente cementan los corneocitos más superficiales, sino que también deberían recuperar los valores hídricos que precisan las células granulosas en el momento de su diferenciación final. Éste es un reto para la industria cosmética, y su verificación fiable requiere un esfuerzo científico considerable. ■

Bibliografía

1. Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, Bruining HA, Puppels GJ. In vivo confocal Raman microspectroscopy of the skin: noninvasive determination of molecular concentration profiles. *J Invest Dermatol.* 2001;116:434-42.
2. Janeke G, Siefken W, Carstensen S, Springmann G, Bleck O, Steinhart H, et al. Role of taurine accumulation in keratinocyte hydration. *J Invest Dermatol.* 2003;121:354-61.
3. Lobo MV, Alonso FI, Latorre A, Martín del Río R. Taurine levels and localisation in the stratified squamous epithelia. *Histochem Cell Biol.* 2001;115:341-7.
4. Beck FX, Burger-Kentscher A, Muller E. Cellular response to osmotic stress in the renal medulla. *Pflugers Arch.* 1998;436:814-27.
5. Forestier JP. Peau sèche-rêche et hydratation. Concept de la capture de l'eau organisée comme de la glace. *Int J Cosmetic Science.* 2004;26:183-95.