

RECEPTORES PARA LA TEMPERATURA Y EL TACTO: SENSORES PARA SENTIR E INTERPRETAR EL MUNDO QUE NOS RODEA. PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGIA O MEDICINA 2021

RECEPTORS FOR TEMPERATURE AND TOUCH: SENSORS TO FEEL AND INTERPRET THE WORLD AROUND. NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2021

Maria Teresa Villalba Díaz

Departamento Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid

corresponding author: mvillalba@quim.ucm.es

REVISIÓN

RESUMEN

Un escape de gas, un tren aproximándose, la cercanía de un fuego, una comida en mal estado o, sin ponerse en lo peor, una simple caricia o el saborear un buen vino, es cuestión de cómo percibimos el mundo físico a través de las percepciones sensoriales y como construimos una imagen en nuestro cerebro y su estudio ha fascinado a la humanidad a lo largo de milenios. Esta búsqueda y los hitos generados han sido galardonados con varios Premios Nobel y ha culminado en el Premio Nobel de medicina de 2021 que ha sido concedido a los norteamericanos David Julius, un bioquímico, profesor de la Universidad de California y Ardem Patapoutian, un biólogo molecular de origen armenio y nacido en Líbano, también investigador de la Universidad de California en La Jolla, por sus hallazgos acerca de los receptores de temperatura y tacto. Los revolucionarios descubrimientos de los canales iónicos TRPV1, TRPM8 y PIEZO realizados por los premiados han permitido comprender las bases moleculares de la percepción del calor, el frío, el dolor, las fuerzas mecánicas y la posición de nuestro cuerpo en el espacio, y como esas sensaciones de naturaleza tan variada se transforman en impulsos nerviosos en el SNC lo que nos permite generar una representación interna del mundo que nos rodea y adaptarnos a él.

ABSTRACT

A gas leak, an approaching train, the proximity of a fire, a rotten meal or simply a caress or tasting a good wine, it is a question of how we perceive the physical world through sensory perceptions and how we build an image in our brain and its study has fascinated mankind for millennia. These questions and the milestones generated have been awarded several Nobel Prizes and has culminated in the 2021 Nobel Prize in Medicine that has been awarded to the North Americans David Julius, a biochemist, professor at the University of California and Ardem Patapoutian, a molecular biologist of Armenian origin and born in Lebanon, also a researcher at the University of California, La Jolla, for their findings about temperature and touch receptors. The groundbreaking discoveries of the TRPV1, TRPM8 and PIEZO ion channels made by the laureates have provided insight into the molecular basis of the perception of heat, cold, pain, mechanical forces, and the position of our body in space, and how these sensations of such a varied nature are transformed into nerve impulses in the CNS that allow us to generate an internal representation of the world around us and adapt to it.

Palabras Clave:

Mecanosensación
Termosensación
Propiocepción
Nocicepción
Canales TRP
Canales PIEZO

Keywords:

Mechanosensation
Thermosensation
Proprioception
Nociception
TRP channels
PIEZO channels

1. NUESTROS CINCO SENTIDOS

El procesamiento de las señales sensoriales y su combinación en el SNC produce una percepción organoléptica o la detección de cambios en el entorno que pueden suponer una situación de peligro, o sencillamente el establecimiento de un contacto físico entre dos personas (1). Los organismos unicelulares no poseen células receptoras especializadas para estas funciones ya que su membrana celular responde a la luz, al calor o a la presión. Los organismos multicelulares, en cambio, han desarrollado células y receptores sensoriales dentro de órganos especializados, la nariz, boca, ojos, oído, que generan actividad neuronal en respuesta a señales químicas (olores y sabores) y físicas (sonidos, colores, temperatura), cuya composición en forma de escalas de frecuencias y colores, miles de olores, unos pocos sabores y cambios de presión o temperatura son detectados y transmitidos en forma de señales eléctricas a través de neuronas secundarias hasta el sistema nervioso central.

Como funcionan sentidos como la vista o el gusto, se conoce mejor y desde hace más tiempo. Se sabe que los fotones interaccionan con la retina en el ojo o las moléculas químicas que huelen o saben, penetran en la nariz y en la lengua y activan receptores específicos. Esta activación genera respuestas que abren canales iónicos para que los iones pasen a su través, que se despolaricen las membranas celulares y que se convierta el estímulo en una señal eléctrica que llega a una zona concreta del cerebro donde se debe decodificar y generar una respuesta.

2. EL TACTO ¿CUANTOS TÉRMINOS LO DEFINEN?

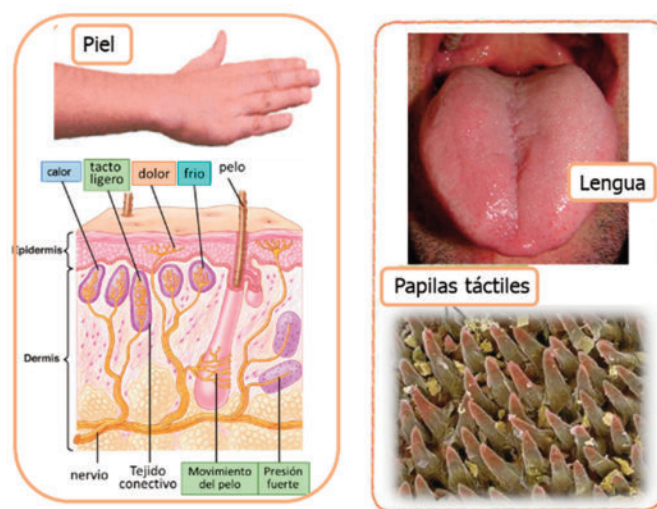
Sin embargo, el tacto ha sido siempre un sentido elusivo. Un niño al que se le pregunta que enumere los cinco sentidos nunca pone el tacto el primero, quizás porque hay cuatro muy localizados en los ojos, los oídos, la boca y la nariz, zonas del cuerpo que parecen mucho más especializadas e importantes que la propia piel. Pero a la vez el tacto es probablemente la más ubicua de las modalidades sensoriales.

Existen muchos términos en nuestro vocabulario para describir al tacto. Todos ellos describen funciones vitales que permiten a los organismos adaptarse continuamente a los cambios del entorno externo e interno. El tacto ha sido especialmente protagonista y a la vez añorado este año y medio de pandemia en los que hemos estado reclusos manteniendo la distancia social. Porque el tacto y los sentidos menores han desempeñado un papel esencial en la evolución del ser humano y en el establecimiento de nuestras relaciones sociales y afectivas. Nos hemos contagiado a través del tacto y el contacto: la globalización ha traído consigo las epidemias de viruela y gripe. Pero también la vacunación procede del contacto, de una cadena profiláctica que nos recuerda nuestra dependencia unos de

otros. Además de proporcionarnos una percepción consciente de nuestro cuerpo y su entorno, el sistema somatosensorial es también esencial para tareas que realizamos sin esfuerzo y sin pensar demasiado. Por ejemplo, al beber un vaso de agua, las neuronas sensoriales transmiten información sobre el peso, el tamaño, la textura y la temperatura del vaso para poder aplicar una fuerza de agarre adecuada y coordinar los movimientos al tomar un sorbo. Del mismo modo, la tarea aparentemente sencilla de caminar también requiere un flujo continuo de información sensorial para coordinar y corregir los movimientos de las extremidades y mantener el equilibrio.

3. LOS ÓRGANOS DEL SISTEMA SOMATOSENSORIAL: PIEL Y LENGUA

En medicina, el término coloquial "tacto" es usualmente reemplazado por "sentidos somáticos", con el objeto de reflejar en forma apropiada la variedad de los mecanismos involucrados. Las sensaciones somáticas (*soma* significa "cuerpo" en griego) son las más extendidas y variadas de los sistemas sensoriales. Sus centros de recepción y proceso están formados por millones de células sensoriales que se distribuyen por todo el organismo, especialmente en la piel y en la lengua, pero también en el músculo esquelético, huesos, articulaciones y órganos internos. La sensación somática o somestesia se considera una combinación de al menos cuatro modalidades sensoriales: los sentidos del tacto (mecano sensorial), la temperatura (termo sensorial), la posición del cuerpo (propiocepción) y el dolor (nocicepción).



4. EL TACTO EN LA HISTORIA: RENE DESCARTES

En relación con esta última, en un intento de explicar cómo reacciona nuestro organismo al calor, que consideramos nocivo, el filósofo del siglo XVII René Descartes describió cómo existía un cor-



dón que conectaba distintas partes del cuerpo con el cerebro para transmitir señales dolorosas. Observó que distintos puntos de la piel reaccionaban a estímulos sensoriales específicos, como el tacto, el calor o el frío, lo que indicaba que distintos estímulos activaban diferentes tipos de nervios.

5. PREMIOS NOBEL QUE HAN ABIERTO CAMINO

En el siglo XX algunos descubrimientos relacionados con este tema fueron galardonados con un Premio Nobel y relacionados con el estudio de las bases moleculares de los sistemas sensoriales. Tres premios Nobel de Fisiología o Medicina hicieron avanzar significativamente nuestra comprensión del sistema nervioso sensorial somático; en 1906, Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal lo recibieron por su trabajo sobre la estructura del sistema nervioso, que incluía una descripción anatómica del sistema somatosensorial. Sir Charles Sherrington y Edgar Adrian recibieron el Premio Nobel en 1932 por sus descubrimientos sobre la función de las neuronas, e incluían una descripción de aquellas neuronas somatosensoriales. En 1944, Joseph Erlanger y Herbert Spencer Gasser les concedieron el Nobel por sus descubrimientos relacionados con las funciones que llevan a cabo diferentes tipos de fibras nerviosas somatosensoriales individuales que perciben las sensaciones táctiles dolorosas e ino-cuas. Se establecieron además importantes avances en la propagación de los potenciales de acción a lo largo de las fibras nerviosas sensoriales de la piel y los músculos. El descubrimiento de diferentes tipos de fibras con velocidades de conducción, umbrales de activación y periodos refractarios distintos, permitió vincularlas con diferentes modalidades somatosensoriales y establecer un magnífico punto de partida para investigaciones posteriores. Sin embargo, quedaban cuestiones sin resolver: ¿Cuál era la naturaleza y la identidad molecular de los receptores moleculares que podían percibir la temperatura y el tacto? ¿Cómo podían esos sensores convertir los estímulos en potenciales de acción dentro de las fibras nerviosas somatosensoriales?

6. CÉLULAS RECEPTORAS SENSORIALES ESPECÍFICAS

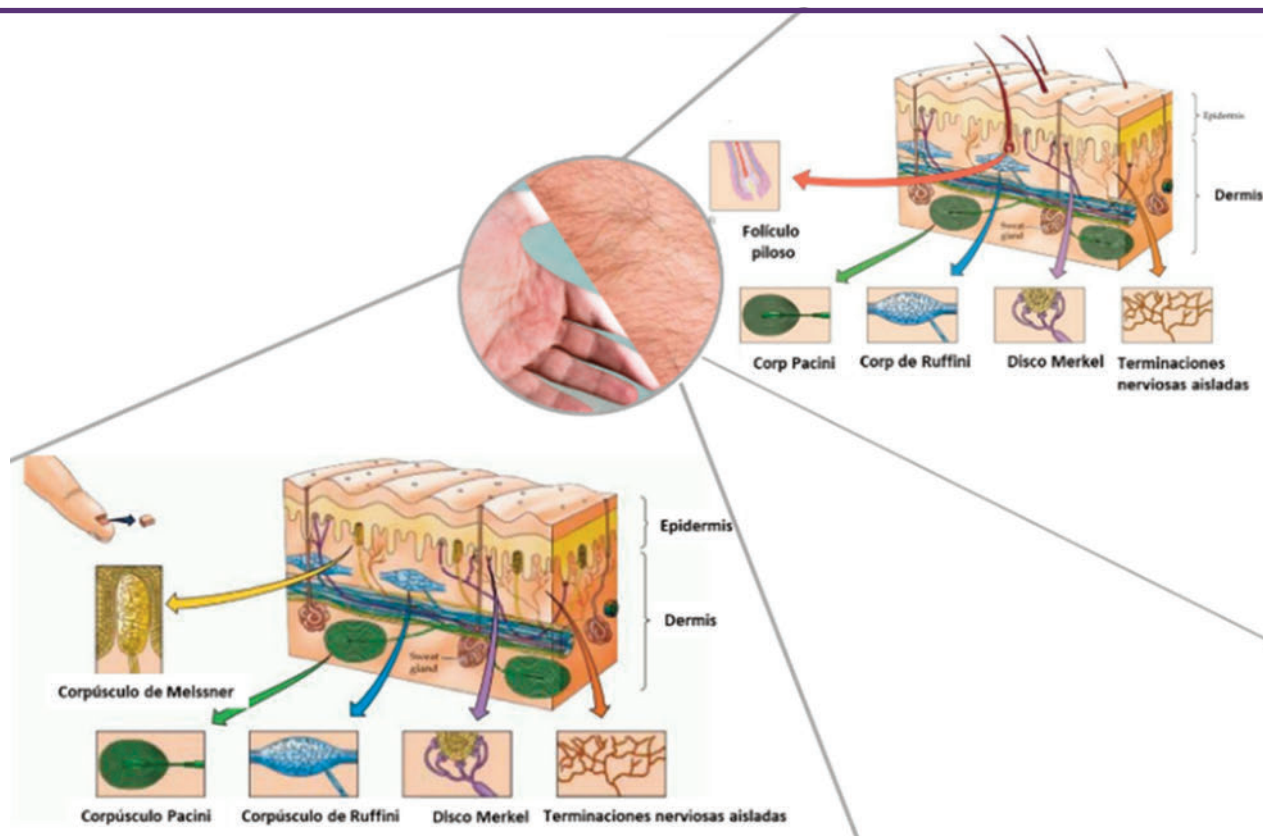
Cuando se dice que las células receptoras mandan una comunicación a nuestro cerebro, quiere decir que una percepción sensorial, interacciona con una célula especializada que recoge los "datos" y convierte dicha información en impulsos nerviosos. Nuestra capacidad de escuchar, saborear, ver, oler y tocar depende de nuestros órganos sensoriales, que contienen en sus estructuras, células receptoras especializadas, bastones y conos para los fotones de luz, neuronas olfativas y botones gustativos para el olfato y el gusto, células ciliadas para el oído y terminaciones nerviosas aisladas o en-

capsuladas para el tacto. Según los ligandos que detectan se pueden clasificar en: fotorreceptores, que perciben luz; quimiorreceptores, distintos tipos de sustancias químicas del ambiente o de la dieta y mecanorreceptores, que detectan presión, vibración, frecuencias, y dentro de estos los termorreceptores, capaces de percibir cambios de temperatura.

7. DETECTAR EL ENTORNO

La capacidad de recibir información de los sentidos del entorno y adaptarse a él es una cualidad esencial para la supervivencia de todos los organismos (2). Por ejemplo, las bacterias se adaptan a los cambios de fuerza osmótica mediante la activación de canales iónicos mecanosensibles que les permiten sobrevivir cuando quedan atrapadas en el agua de lluvia. En los seres humanos y otros animales, la piel nos protege de nuestro entorno impidiendo la evaporación de los fluidos corporales, la invasión de microbios y la luz solar. Sin embargo, la piel también proporciona nuestro contacto más directo con el mundo. Los dos tipos principales de piel de los mamíferos son la peluda y la glabra. La piel glabra (o piel sin pelo) se encuentra en las palmas de las manos y en las puntas de los dedos, así como en las plantas de los pies. La piel con vello constituye el resto y difiere ampliamente en su vello-sidad. Ambos tipos de piel tienen una capa externa, la epidermis, y una capa interna, la dermis, y los receptores sensoriales inervan ambas (3). Para satisfacer una amplia gama de demandas sensoriales, se necesitan muchos tipos de células receptoras especializadas. Desde terminaciones nerviosas libres hasta complejas combinaciones de nervios, tejido conectivo y células de soporte. Existen cinco tipos principales: los corpúsculos de Pacini con una cápsula ovoide de capas concéntricas de tejido conectivo en forma de cebolla y una terminal nerviosa en el centro, los corpúsculos de Meissner se localizan en las crestas de la piel glabra y son aproximadamente una décima parte del tamaño de los de Pacini. Los corpúsculos de Ruffini se asemejan a los de Pacini pero mucho más pequeños y, al igual que estos, se encuentran en el tejido subcutáneo de la piel vellosa y glabra, son células termorreceptoras y detectan vibraciones con frecuencias bajas. Los discos de Merkel están formados por células epiteliales aplanadas y son responsables del tacto y la propiocepción. Las terminaciones nerviosas libres captan los estímulos dolorosos y la temperatura (4).

Los campos receptivos de los diferentes tipos de receptores cutáneos varían mucho en tamaño, extremadamente amplios en los corpúsculos de Pacini, mientras que los de los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel son más pequeños. Los dos últimos parecen ser responsables de la capacidad de las yemas de los dedos para realizar discriminaciones táctiles finas.



La lengua está cubierta por papilas gustativas, caliciformes, foliadas y fungiformes, y mecanorreceptoras, filiformes. Las primeras contienen botones gustativos, estructuras en forma de cebollas que contienen los receptores para los sabores dulce, amargo, umami, salado ácido y graso. Las segundas contienen neuronas que registran señales táctiles porque es importante el sentido del tacto para sentir la comida con la lengua. Se detecta su textura con células denominadas bulbos de Krause. Todos tenemos esos receptores del tacto y son las que detectan la astringencia, la aspereza de ciertas comidas y del vino tinto que se atribuye a la presencia de compuestos fenólicos, los taninos. Este sentido está muy desarrollado en los gatos, es por eso por lo que su lengua es tan áspera.

8. TRANSMISION DE SEÑALES ELÉCTRICAS A NEURONAS SECUNDARIAS

La información somatosensorial a través de señales eléctricas es transmitida a la medula espinal a través de las conexiones con los nervios formadas por la unión con estas neuronas con inervación periférica. La transmisión de información pasa por estos nervios y a través de los tractos espinotalámicos llega al cerebro. Los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal. Por allí pasan subclases de neuronas sensoriales como propioceptivas, mecanosensibles de bajo umbral y neu-

ronas sensoras de la temperatura y el dolor. Generalmente existe una correlación entre el tipo de modalidad sensorial y el tipo de neurona aferente involucrada. A mayor diámetro de los axones y cubierta de mielina mayor velocidad de transmisión. Por ejemplo, neuronas lentas, delgadas, no mielinizadas conducen el dolor, en tanto que neuronas veloces, gruesas y mielinizadas conducen el tacto superficial.

9. HOMÚNCULO SENSORIAL Y LA CORTEZA SOMESTÉSICA

Llegamos al SNC y el homúnculo sensorial de Penfield representa la corteza, área somestésica o sensorial primaria, que se localiza en el giro poscentral, una circunvolución cerebral situada en la región del lóbulo parietal anexa al frontal. De hecho, Penfield fue el primero en describir esta parte del cerebro en los 50s (5). Se trata de "una pintoresca representación artística" de la correspondencia entre las diferentes partes de la superficie del cuerpo y determinadas áreas del cerebro en una forma dependiente del nivel de importancia mecanosensorial. Por ejemplo, existe una gran región de la corteza dedicada a la sensación en las manos, mientras que a la espalda le corresponde un área considerablemente menor. El rostro y las manos son muy grandes en comparación con el resto del cuerpo debido a que estas regiones están dotadas de muchos receptores cutáneos.

La localización en la que se intercambia la información so-



matosensorial es también en la que se procesa las sensaciones gustativas y olfativas. Y eso es lo que descubrió David Julius cuando la capsaicina al interactuar con el receptor desencadenaba una sensación de ardor en la boca, pero también de calor e incluso de sabor. La señal emitida por este receptor llega al cerebro, que determina si el calor es lo suficientemente fuerte como para quemar el tejido y, en ese caso, produce la sensación de dolor.

El gusto y el olfato están ligados neurológicamente, es decir activan zonas superponibles del cerebro, no hay más que observar como nuestra sensibilidad gustativa se pierde si tenemos la nariz taponada y no se puede distinguir entre un trozo de patata y de manzana. El gusto y el tacto están superpuestos en la detección de la temperatura y de la textura en la boca. Las sustancias picantes no están claro si activan neuronas gustativas, termorreceptoras, nociceptoras o todas ellas. El gusto y la temperatura están conectados a través de canales que se activan por la temperatura, de ahí que sea más intenso el sabor del chocolate caliente que un helado de chocolate y están ligados al sabor. Pero eso no ocurre con los demás sentidos, si olemos y vemos la comida de forma simultánea se activan distintas zonas del cerebro que se pueden distinguir una de otra.

Julius explicó, que, aunque la relación entre la sensación de ardor de la comida picante y la alta temperatura era "obvia a posteriori", no lo era en ese momento. Fue su curiosidad básica sobre cómo percibimos los productos naturales lo que le atrajo a este ámbito de investigación y le llevó a investigar las bases moleculares del dolor.

10. PREMIO NOBEL DE LINDA BUCK Y RICHARD AXEL: IDENTIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES OLFATIVOS

Otro Premio Nobel de medicina que allanó el camino para la búsqueda de receptores sensoriales es el concedido en 2004 a los científicos Linda Buck and Richard Axel: "por sus descubrimientos pioneros que clarifican la forma en la que funciona el sistema olfativo". Identificaron los receptores que, en las neuronas olfativas, interactuaban con moléculas olorosas en la pituitaria. Los odorantes volátiles que se desprenden de la comida interactúan con receptores en neuronas especializadas del epitelio orto y retronasal que empiezan en la pituitaria y que terminan en el bulbo olfativo, allí se transmiten a través de otras neuronas a los centros cerebrales (6).

10. TIPOS DE MOLÉCULAS RECEPTORAS

Estaba claro que los procesos sensoriales entre ellos el de somatosensación se inicia con la activación de un receptor molecular. El término receptor en el sistema sensorial se asocia con una estructura generalmente de naturaleza proteica que funciona como un transductor, que convierte los estímulos que inciden en él en señales

eléctricas en forma de potenciales de acción. Canales que permiten el paso de iones, receptores que unen ligandos y transmiten respuestas intracelulares, y canales receptores que unen ligandos para iniciar su apertura y la canalización de iones, todos se encuentran en las terminaciones nerviosas y son capaces de captar estímulos internos o externos y generar en respuesta impulsos nerviosos. Los impulsos originados en los receptores son transportados al SNC. Los receptores sensoriales realizan innumerables funciones en nuestro cuerpo. En la visión, los fotorreceptores de bastones y conos responden a la intensidad de la luz y al color. En la audición, los mecanorreceptores de las células ciliadas del oído interno detectan vibraciones procedentes del tímpano. El gusto, las neuronas sensoriales de nuestras papilas gustativas detectan cualidades químicas de los alimentos, como el dulzor, el amargor, la acidez, el salado, el umami. En el olfato, los receptores reconocen las características moleculares de los olores que se propagan. En el tacto, los mecanorreceptores de la piel responden a las variaciones de presión.

12. RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEÍNAS G

Importantísimo en la señalización de los sentidos es el descubrimiento de los receptores asociados a proteínas G (GPCR) Han sido uno de los descubrimientos más importantes en el campo de la señalización celular de los últimos 15 años ya que constituyen la familia más numerosa del genoma humano y les valió el premio Nobel de 2012 a Robert Lefkowitz y Brian Kobilka, por su descubrimiento (7). Activan cascadas de reacciones en las que intervienen canales y enzimas. Así se reciben señales de muy diverso origen, naturaleza y tamaño como luz, calcio, hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y moléculas gustativas. poseen aprox. 2000 miembros (>1% genoma), entre los que 1000 son receptores para odorantes y feromonas.

13. LOS DOS GALARDONADOS DEL PREMIO NOBEL 2021

Tras este preámbulo llegamos al descubrimiento que nos ocupa. Durante estos años quedaban por resolver muchas preguntas asociadas al sistema somatosensorial pero la labor de los premiados con el Nobel de Medicina de este año ha permitido aclarar bastantes de ellas. Se ha concedido a David Julius y Ardem Patapoutian por sus descubrimientos sobre cómo la piel percibe a través de receptores de señales sensoriales térmicas y mecánicas, el calor, el frío y la presión, y como estos hallazgos podrían tener una fuerte repercusión en la obtención de fármacos para mitigar el dolor. Gracias al trabajo pionero de los galardonados se han identificado los receptores mo-

leculares que se buscaban desde hace tiempo para detectar la temperatura y la fuerza mecánica.

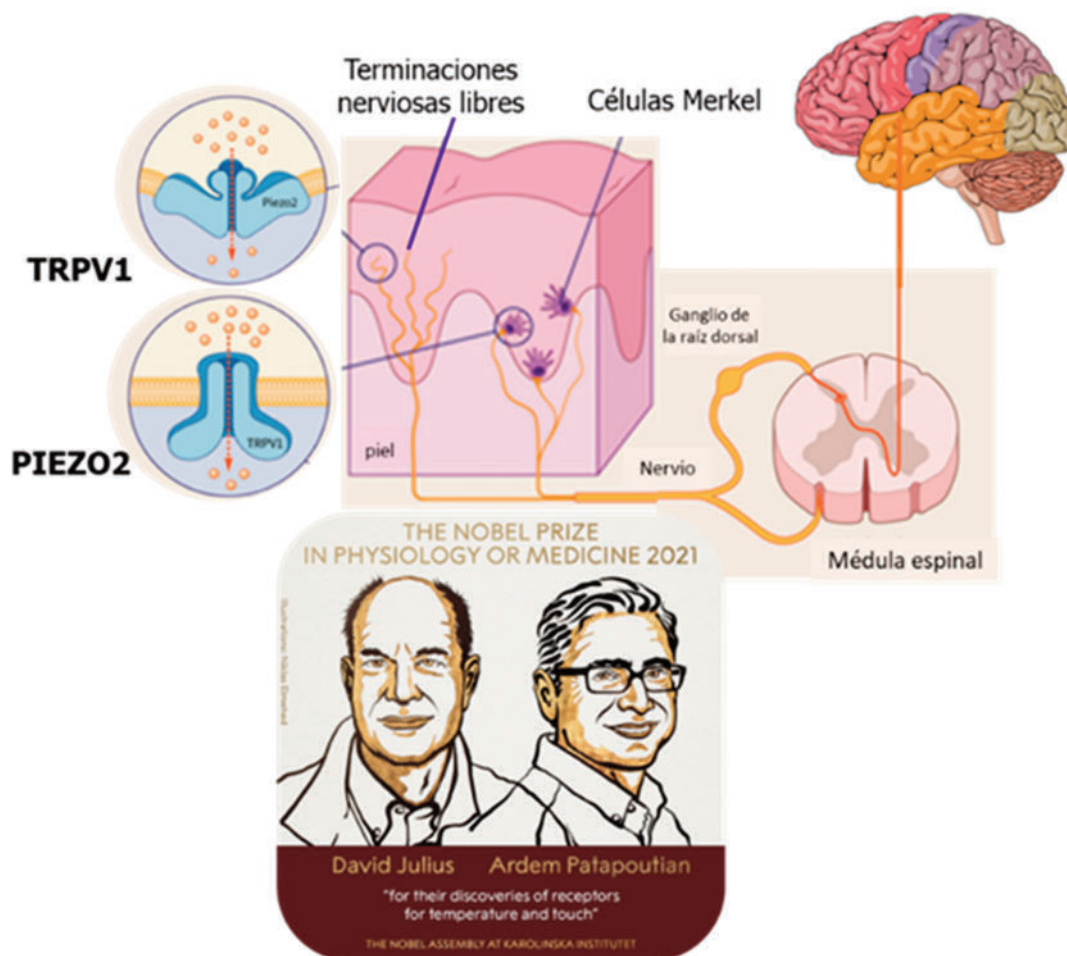
Ardem Patapoutian es un biólogo molecular armenio nacido en el Líbano y emigrante en USA huyendo de la guerra de su país. Se licenció en Ciencias y se doctoró en biología por el Instituto tecnológico de California siendo en la actualidad profesor e investigador en el departamento de neurociencia de Instituto de investigación de Scripps en La Jolla, California como investigador Howard Hughes.

David Julius es un bioquímico neoyorquino que se licenció en biología en el MIT y se doctoró en bioquímica en Berkeley. Es en la actualidad profesor y director del Departamento de Fisiología de la Universidad de California en San Francisco, es Miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos y de la Academia Americana de las Artes y las Ciencias, ha recibido numerosos premios entre ellos el Príncipe de Asturias de las Ciencias de 2010 y junto con Ardem Patapoutian el Premio Fundación BBVA Fronteras del conocimiento en 2020.

14. DESCUBRIMIENTO DE DAVID JULIUS: EL TRPV1, CANAL

IÓNICO TERMOSENSIBLE EN LAS NEURONAS SENSORIALES

David Julius utilizó en sus experimentos moléculas naturales incluyendo toxinas de arácnidos y serpientes y compuestos irritantes vegetales como la capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida), de ahí que a los receptores con los que interacciona se denominen vanilloides. Es una oleorresina que constituye el compuesto activo de los chiles que provoca la sensación de ardor y según la dosis, incluso dolor, al comer alimentos picantes. Utilizando esta sustancia química David Julius identificó a finales de los 90s el primer receptor sensible a capsaicina. Para ello llevó a cabo un cribado utilizando una genoteca de cDNAs procedentes de los mRNAs de los ganglios de la raíz dorsal de ratón que contienen los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales. Con ellos se transfirieron células (ovocitos de *Xenopus*) que normalmente no respondían a este compuesto y se utilizó la técnica de *patch Clamp* para registrar la respuesta celular con cada uno de estos cDNAs. Finalmente se aisló un único clon cuyo DNA codificaba un canal iónico perteneciente a la superfamilia de los canales iónicos receptores de potencial transitorio o TRPs que fue denominado TRPV1 (8, 9). Además, demostró



Receptors for temperature and touch: sensors to feel and interpret

the world around. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021

María Teresa Vilalba Díaz

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº4 (2021) - pp. 447-457



que el TRPV1 no sólo se activaba cuando se exponía a una dosis de picante que es una señal química, sino también cuando lo hacía a temperaturas lo suficientemente altas como para producir dolor, señal física, que es lo que conocemos como una nocicepción. Se estableció en 1997 el TRPV1 como único receptor activado por la capsaicina y con función para la transducción de sus efectos nociceptivos, hipertérmicos e incluso inflamatorios, abriendo un campo prometededor en la búsqueda de las bases moleculares de la termosensación (10).

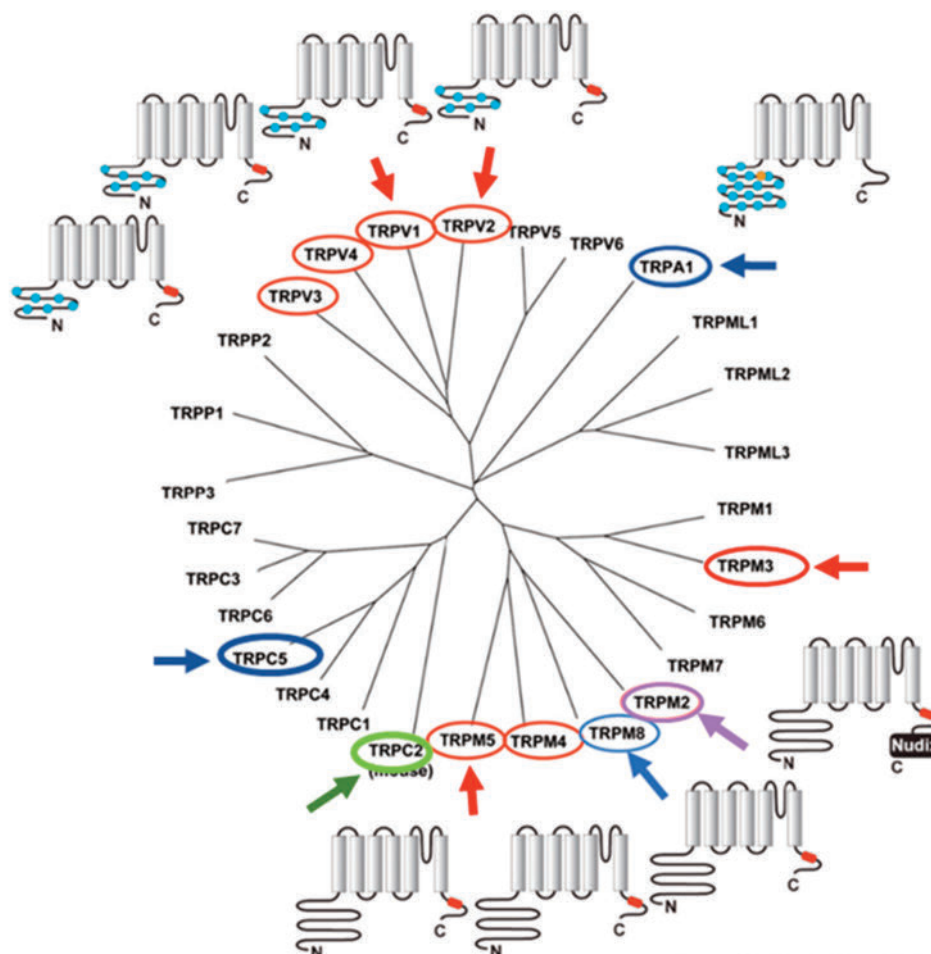
15. EL TRPV1 Y SUS MULTIPLES LIGANDOS

Los canales TRP son proteínas integrales con seis dominios transmembrana que adoptan una estructura general formada por cuatro subunidades idénticas que forman un canal que se abre en respuesta a un estímulo particular, dejando que los cationes fluyan a través de la membrana. Los TRPs (11) poseen una gran diversidad de mecanismos de activación y selectividades y responden a una amplia gama de estímulos físicos y químicos (12). La molécula se une en un bolsillo entre las subunidades, cerca de una de las puertas que controlan el flujo de iones Ca^{2+} a través del poro. Los registros

de la corriente eléctrica revelaron para el TRPV1 una corriente de membrana específica evocada por calor con un alto umbral de activación por encima de 40 °C cercano al umbral psicofísico del dolor térmico. Sin embargo, el bloqueo *in vivo* de TRPV1 causa hipertermia en distintas especies incluyendo humanos, sugiriendo que también está involucrado en el mantenimiento de la temperatura corporal. Es un receptor polimodal porque tiene distintos ligandos además del calor y capsaicina que activan el receptor de forma directa son toxinas de cnidarios, arañas (13), y la resiniferatoxina, otro compuesto vanilloide, procedente del cactus y la acidez. Toxinas como Bv8 y la bradiquinina actúan a través de GPCR y desencadenan la vía de la PLC que fosforila el canal y modula su actividad (14).

16. TIPOS DE TRP RELACIONADOS CON LA TEMPERATURA

David Julius fue que el TRPV1 no era el único receptor con sensibilidad al calor ya que los animales knockout que carecían del gen *Trpv1* solo mostraban una pérdida parcial de la detección de calor nocivo agudo. En 2011, identificó el TRPM3 y un tercer canal, el TRPV2. Por tanto, la sensación de calor nocivo, al menos en ra-





tones, parecía llevarse a cabo con una tríada, TRPV1, TRPM3 y TRPV2. El canal TRPA1 (15) fue descubierto en 2004 de forma independiente por los laboratorios Julius y Patapoutian, como transductor de la alicina del ajo, sustancias químicas irritantes del wasabi (receptor de wasabi) o los isotiocianatos de la mostaza. No está claro que sea un termorreceptor. Posteriormente, se identificó otro canal TRP, el TRPM2, como un posible sensor de calor, pero en este caso, la supresión del gen que codificaba este canal en ratones provocó déficits en la sensación de temperaturas de calor suave en el rango de temperaturas entre 33-38 °C.

La sensación de frío no nociva en humanos y ratones (16) comienza alrededor de los 28 °C y los laboratorios de David Julius y Ardem Patapoutian (17) realizaron en paralelo, pero de forma independiente, otro importante avance con el descubrimiento del TRPM8 en 2002 un receptor de la misma familia usando como ligando el mentol (18), un compuesto natural que provoca la sensación de frío inocuo en los seres humanos y que se une a un canal iónico que se activa por temperaturas bajas. El descubrimiento de TRPM8 como sensor de frío (19) situó a la superfamilia TRP como el centro de la somatosensación térmica y allanó el camino para la identificación de más canales TRP responsables de cambios de temperatura. Hace unos meses se ha identificado un canal iónico llamado TRPC5 es el responsable del dolor que se produce cuando el frío golpea un diente dañado. También se relaciona con el gusto ya que TRPM5 es un canal imprescindible en este sentido para potenciar sabores dulces, amargos y umami. Y en el olfato como TRPC2 en el sistema vomeronasal de animales para detectar feromonas.

Recientemente se ha descubierto que la discriminación entre las temperaturas cálidas y frías depende de la activación simultánea de las fibras nerviosas que detectan el calor y la inhibición de las que detectan el frío. La imagen que está surgiendo es más compleja de lo que se pensaba originariamente y es que los canales iónicos TRPV1, TRPA1, TRPM2 y TRPM3 actúan colectivamente como sensores de calor (20).

17. NOCICEPCIÓN

Una parte importante de los estudios de David Julius y Ardem Patapoutian se ha basado en la nocicepción. Los grupos de neuronas que transmiten estas señales dolorosas son una clase de terminaciones nerviosas aferentes polimodales llamadas nociceptoras en respuesta a una fuerza mecánica potente, temperaturas extremas, daños en los tejidos o moléculas tóxicas e irritantes mentol, capsaicina, isotiocianatos o tiosulfatos y mediadores inflamatorios, que transmiten esta información a neuronas de la médula espinal y de ahí al cerebro (21). En consecuencia, el dolor, tanto el agudo como el persistente, representa un mecanismo de protección esencial que

evita el daño a los tejidos mediante reacciones reflejas. Tanto TRPV1, TRPM8 y TRPA1 se expresaban en las neuronas nociceptivas no mielinizadas de alto umbral, pero no en las neuronas implicadas en la propiocepción, el tacto o presión (22). Evidentemente no es fácil analizar las respuestas de los nociceptores al dolor ya que es una sensación subjetiva e individual y la percepción del dolor puede ser alterada por factores como el estrés.

En conclusión, el descubrimiento seminal de TRPV1 inició una intensa investigación que ahora ha establecido firmemente el papel crítico de los canales TRP para la sensación térmica. Los hallazgos muestran que varios canales TRP activados en diferentes rangos de temperatura actúan conjuntamente para codificar la temperatura e incluso el dolor inducido por el calor en el sistema nervioso somatosensorial.

18. ESTRUCTURA DE TRPV1

Al tratarse de una proteína de membrana, su estructura se determinó en el laboratorio de David Julius purificando la proteína e insertándola en nanodiscos de lípidos, que luego se examinaron mediante criomicroscopía electrónica (que recibió el premio Nobel de química en 2017) (23). La topología transmembrana general y la arquitectura de las subunidades del TRPV1 y de otros canales TRP son similares a la de los canales de sodio y potasio activados por voltaje. El TRPV1 parece tener dos compuertas que forman dos prominentes constricciones físicas en cada extremo del poro conductor de cationes.

La capsaicina se une a un bolsillo del TRPV1 situado en la profundidad de la membrana, cerca del lado citoplasmático. Un reciente estudio estructural ha demostrado que el calor nocivo produce dos transiciones conformacionales en los canales TRPV1 unidos a la capsaicina. La primera transición prepara el canal para su apertura, mientras que la segunda conduce a la apertura del canal. Los estudios estructurales de los canales TRPV1 han aportado importantes conocimientos sobre los mecanismos de permeabilidad de iones, reconocimiento de ligandos y apertura (24).

El descubrimiento de Ardem Patapoutian: un canal iónico mecanosensible de los vertebrados- PIEZO2 para el tacto y la propiocepción. La existencia de un canal iónico sensible a una fuerza mecánica en vertebrados se conoce hace más de 40 años a partir de los datos que mostraban rápidas despolarizaciones de la membrana tras la estimulación mecánica de las células ciliadas cocleares de las ranas. Sin embargo, no se confirmó firmemente hasta finales de los años 80, cuando se identificaron y caracterizaron canales mecanosensibles en *Escherichia coli* (MscL). Estos canales actuaban como sensores para la adaptación de las bacterias a los cambios ambientales y tienen un papel esencial, ya que, en su ausencia, incluso un



leve cambio en la osmolaridad hacía que las bacterias se lisaran. El hallazgo de estas corrientes iónicas en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la rata sugirió que la sensación táctil en los vertebrados también dependía de la activación de este tipo de canales. Ardem Patapoutian fue el primero en descubrir un gen que permitía a las células nerviosas percibir cambios de presión en la piel. Desarrolló un método de cribado para buscar a este esquivo receptor de la mecanosensación y utilizó la técnica de *Patch Clamp* para detectar corrientes inducidas por la fuerza mecánica en la membrana celular.

Utilizó al igual que Julius un cribado funcional de los genes candidatos expresados en una línea celular Neuro2A mecanosensible que, crecida en una placa Petri, reaccionaba con una señal eléctrica al pinchazo de una micropipeta, para identificar canales activados por estímulos mecánicos. Patapoutian identificó 72 genes candidatos que se fueron silenciando uno por uno mediante RNA de interferencia tras lo cual las células transfectadas se someten a pruebas para determinar si la aplicación de una fuerza mecánica daba lugar a una corriente que pudiera registrarse mediante *patch-clamp*. La supresión del último gen de la lista eliminó la corriente activada mecánicamente y la proteína correspondiente se denominó PIEZO1 de la palabra griega "piesi" que significa presión. Posteriormente se descubrió un segundo canal mecanosensible, denominado PIEZO2, por similitud de secuencia. Los canales PIEZO recién identificados pertenecían a una familia de proteínas desconocida hasta entonces y presente en los vertebrados y en eucariotas. PIEZO2, pero no PIEZO1, se expresaba en las neuronas sensoriales y el knockdown de PIEZO2 abolía la mecanosensibilidad de estas neuronas sensoriales.

Las pruebas directas de que PIEZO2 es el sensor del tacto ligero se establecieron en 2014, cuando Patapoutian y otros investigadores demostraron que las células de Merkel muestran una corriente dependiente de PIEZO2 provocada por una sensación táctil y que esta corriente es suficiente para desencadenar un potencial de acción en las neuronas aferentes sensoriales táctiles. Patapoutian diseñó ratones que carecían de PIEZO2 tanto en las células de Merkel como en las neuronas sensoriales adultas. Estos ratones presentaban una profunda deficiencia en la sensación de tacto sin deterioro de la termosensación. En consonancia con estos hallazgos, los seres humanos con mutaciones de pérdida de función en PIEZO2 también muestran profundos déficits en la sensación del tacto, de cualquier naturaleza (25).

19. PROPIOCEPCIÓN O EL SENTIDO DEL ESPACIO

Además de los cinco grandes sentidos tradicionales, hay otro sentido que tiene que ver con la forma en que el cerebro entiende dónde está el cuerpo en el espacio. La propiocepción es el sentido que permite conocer el movimiento y la posición del cuerpo en el espacio y si nos estamos moviendo o si un brazo o una pierna están estirados

o doblados, permite a una persona subir escalones sin mirar. A este sentido también se le denomina cinestesia. Las personas con mala propiocepción pueden ser torpes y descoordinadas. El canal PIEZO2 funcional es esencial para la PROPIOCEPCIÓN (26). La ausencia de PIEZO2 en ratones *knockout* da lugar a movimientos corporales gravemente descoordinados y a posiciones anormales de las extremidades.

20. ESTRUCTURAS DE PIEZO1 Y PIEZO2

El mecanismo por el que funcionaban estos canales se desveló gracias nuevamente a la criomicroscopía electrónica. Las proteínas PIEZO están conservadas desde protozoos hasta humanos y han sido los primeros canales catiónicos no selectivos mecanosensibles descubiertos en mamíferos (27). Representan una clase nueva de canales sin ningún parecido con los conocidos hasta ahora. Son las subunidades mayores pertenecientes a canales iónicos transmembrana identificados hasta la fecha, están compuestas por 2.500 aminoácidos y presentan una topología única de 38 hélices transmembrana. Los trabajos de Patapoutian y otros laboratorios han revelado la estructura de alta resolución de PIEZO1 y PIEZO2 lo que ha desvelado también su funcionamiento mecánico.

Estos canales forman estructuras homotriméricas con un poro central conductor de iones y tres grandes palas en forma de *triskelion* ("Tres piernas" en griego) (28). figura característica del arte céltico en la Edad de Hierro. Cada estructura posee nueve unidades repetitivas en cada pala, cada una con cuatro hélices α . Las palas se curvan hacia arriba creando una configuración de nanocuento en la superficie de la membrana celular en su forma cerrada. Cuando se aplica una fuerza mecánica a la membrana, las palas curvadas se aplanan y empiezan a moverse y conducen a la apertura del poro. Gracias a su mecanosensibilidad, los canales PIEZO sirven como mecanotransductores versátiles en muchos tipos de células y convierten la fuerza mecánica en señales electroquímicas.

Sistemas sensoriales internos: otras funciones de los TRPs y PIEZO. Los sensores nutricionales y de tóxicos que tenemos en la boca o en la piel son una primera sistema para la detección de señales externas, pero no son más que la punta del iceberg de los mecanismos sensoriales. Las neuronas sensoriales internas se encargan de numerosas funciones de gran importancia para mantener la homeostasis, entre ellas la detección de metabolitos producidos en procesos digestivos, la detección de la presión arterial, la temperatura interna o la posición del cuerpo. Patapoutian fue también el descubridor del papel central de PIEZO1 y PIEZO2 en muchas de sus funciones fisiológicas (29), por ejemplo, en la respiración protegiendo al pulmón de la hiperinsuflación. Así la supresión del gen



Piezo2 en ratones conduce a dilatación patológica de los pulmones. Actúan ambos como barorreceptores regulando la presión sanguínea. *PIEZO2* es el mecanosensor en las neuronas sensoriales de la vejiga. Así, los ratones y los humanos que carecen de *PIEZO2* funcional tienen un control de la vejiga deteriorado. *PIEZO2* participa además en funciones inesperadas como en procesos de desarrollo, angiogénesis, regeneración de axones y respuesta inflamatoria del sistema inmune innato (30), propiocepción sobre tendones y articulaciones que envían información al SNC acerca de la posición de los miembros tanto inmóviles como en movimiento (31). Las mutaciones en *PIEZO2* son la base de varios trastornos genéticos que se manifiestan por la alteración de las sensaciones del tacto y la propiocepción.

Además de su papel en la integridad de los vasos sanguíneos, *PIEZO1* también está presente en los glóbulos rojos, donde participa en la homeostasis del volumen celular. La supresión de *Piezo1* en ratones conduce a la sobrehidratación de los glóbulos rojos, mientras que un compuesto químico llamado *Yoda1* que activa *PIEZO1* o alelos de este canal de ganancia de función conduce a la deshidratación de los glóbulos rojos en una anemia hemolítica autosómica dominante denominada estomatocitosis hereditaria deshidratada. Esta situación, junto con un mayor recambio de glóbulos rojos, hace disminuir el riesgo de infección grave por *Plasmodium falciparum*. Este alelo es muy prevalente en la población negra africana, lo que plantea la posibilidad de que esté bajo selección positiva debido a la alta incidencia de malaria en estos países.

21. APLICACIONES

Los TRPs internos son responsables del control de la temperatura corporal y del dolor inflamatorio neuropático y visceral. "Lo crucial" de estos mecanismos, explica Julius, es que "son importantes para entender el dolor de una lesión inflamatoria" y puede servir "para comprender cómo la lesión tisular genera un dolor no sólo agudo, sino persistente, que desemboca en síndromes de dolor crónico". Existen varias "canalopatías TRP" genéticas donde mutaciones puntuales del gen *TRPV1* en humanos originan síndromes con episodios de dolor debilitante que se desencadenan por el frío, el ayuno y el estrés físico. El hallazgo de *TRPV1* ha sido importante para la búsqueda de nuevos analgésicos de nueva generación para el tratamiento del dolor crónico, los síndromes inflamatorios neurógenos y los asociados a la artritis, el cáncer o el asma. Asimismo, su trabajo ha permitido comprender la alodinia, el dolor en respuesta a señales normalmente inocuas, y la hiperalgesia, la reacción excesiva a señales típicamente dolorosas. El papel antinociceptor de los cannabinoides para estos tratamientos (32).

La investigación de los galardonados inspiró rápidamente

los esfuerzos por encontrar fármacos contra el dolor que actuaran sobre los distintos receptores, trabajo que continúa en la actualidad. Pero hasta ahora, aunque hay algunos fármacos comercializados, Sin embargo, el desarrollo de fármacos dirigidos a los canales iónicos ha sido más complicado de lo que se esperaba inicialmente. Estos canales "se expresan en tantos tejidos del cuerpo humano que es muy difícil encontrar inhibidores que no produzcan efectos secundarios". Pero sus descubrimientos han permitido identificar receptores con funciones esenciales como TRPs implicados en la detección temperatura y del dolor responsables de la temperatura corporal y los dolores inflamatorios, neuropático y visceral y los reflejos de protección y *PIEZO2* para el tacto y la propiocepción responsable del dolor mecánico, micción, respiración, presión sanguínea y remodelado óseo.

22. REFERENCIAS

1. Donnelly CR, Chen O & Ji R-R. How do sensory neurons sense danger signals? Trends Neurosci. 2020; 43:822-838.
2. De Vignemont, F. and O. Massin, 2015, "Touch", in M. Matthen, (ed.), The Oxford Handbook of the Philosophy of Perception, New York: Oxford University Press.
3. Handler A & Ginty DD. The mechanosensory neurons of touch and their mechanisms of activation. Nature Reviews 2021; 22:521-537.
4. Woo S-H, Limpkin EA & Patapoutian A. Merkel cells and neurons keep in touch. Trends Cell Biol. 2015; 25:74-81.
5. Iorio-Morin C & Mathieu D. Perspective on the Homunculus, the History of Cerebral Localization, and Evolving Modes of Data Representation. World Neurosurgery 2020; 135:42-7.
6. Buck L & Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991; 65:175-87.
7. Hilger D, Masureel M, Kobilka BK. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes. Nat Struct Mol Biol. 2018; 25:4-12.
8. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD & Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389:816-824.
9. Julius D. TRP channels and pain. Annu Rev Dev Biol. 2013; 29:355-384.
10. Bautista D & Julius D. Fire in the hole: pore dilation of the capsaicin receptor TRPV1. Nature Neuroscience 2008; 11:528-529.
11. Himmel NJ & Cox DN. Transient receptor potential channels: current perspectives on evolution, structure, function and nomenclature. Proc R Soc. 2020; 287:20201309.
12. Wang H & Siemens J. TRP ion channels in thermosensation, thermoregulation and metabolism. Temperature. 2015; 2:178-187.
13. Siemens J, Zhou S, Piskorski R, Nikai T, Lumpkin EA, Basbaum AI,



- King D & Julius D. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammation pain. *Nature*. 2006; 444:208-212.
14. Bohlen CJ & Julius D. Receptor-targeting mechanisms of pain-causing toxins: How ow? *Toxicon*. 2012; 60:254-264.
 15. Dubin AE & Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010; 120:3760-3772.
 16. Zhao J, King JV, Paulsen C, Cheng Y & Julius D. Irritant-evoked activation and calcium modulation of the TRPA1 receptor. *Nature* 2020; 585: 141-145.
 17. Bandell M, Mcpherson LJ & Patapoutian A. From chills to chilis: mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs. *Curr Opin Neurobiol*. 2007; 17:490-497.
 18. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt S-E & Julius D. The mentol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 2007; 448:204-208.
 19. McKemy DD, Neuhausser WM & Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002; 416:52-58.
 20. Venkatachalam K & Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*. 2007; 76:387-417.
 21. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer GS & Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009; 139:267-284.
 22. Patapoutian A, Tate S & Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nature Reviews* 2009; 8: 55-68.
 23. Liao M, Cao E, Julius D & Cheng Y. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature* 2013; 504:107-112.
 24. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003; 426:517-524.
 25. Woo S-H, Ranade S, Weyer AD, Dubin AE, Baba Y, Qiu Z, Petrus M, Miyamoto T, Reddy K, Lumpkin EA, Stucky CL & Patapoutian A. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*. 2014; 509:622-626.
 26. Woo A-H, Lukacs V, Nooij J C, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, Jessell TM, Wilkinson KA & Patapoutian A.
 27. Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature* 2020; 587:567-575.
 28. Saotome K, Murthy SE, Kefauver JM, Whitwam T, Patapoutian A & Ward AB. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature* 2018; 554:481-486.
 29. Hof T, Chaigne S, Récalde A, Sallé L, Brette F & Guinamard R. Transient receptor potential channels in cardiac health and disease. *Nature Reviews*. 2019; 16:344-360.
 10. Buck LB, Jacks T, Julius D, Lehmann R, Marks AR, Robertson EJ & Taniguchi T
 30. Nonomura K, Woo S-H, Chang RB, Gillich A, Qiu Z, Francisco AG, Ranade AA, Liberles SD & patapoutian A. Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature* 2017; 541:176-181.
 31. Beech DJ & Xiao B. Piezo channel mechanisms in health and disease. *J Physiol*. 2018; 596:965-967.
 32. Starowicz K & Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol*. 2017; 80:437-475.

Si desea citar nuestro artículo:

María Teresa Vilalba Díaz

Receptores para la temperatura y el tacto: sensores para sentir e interpretar el mundo que nos rodea. Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2021

An. Real Acad. Farm. [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº 4 (2021) · pp. 447-457

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.04.08>

