



## Premio Nobel 2021 en Medicina y Fisiología: La importancia de los receptores somatosensoriales en nuestra relación con el entorno

**Medikuntza eta Fisiologiako Nobel Saria 2021: hartzaille somatosentsorialen garrantzia ingurunearekin dugun harremanean**

**2021 Nobel Prize in Medicine and Physiology: The importance of somatosensory receptors in our relationship with our environment**

Este año el Premio Nobel de Medicina y Fisiología se ha concedido a dos autores que han profundizado en el conocimiento y descubrimiento de varios tipos de receptores somatosensoriales. En concreto, Ardem Patapoutian (Beirut, 1967) centró su investigación en los receptores sensibles a la presión piezo 1 y piezo 2 y David Julius (New York, 1955) identificó el canal TRPV1 como receptor neuronal de estímulos nociceptivos a través de sus experimentos sobre la capsaicina<sup>2</sup>.

Nuestra identidad se forma por contraste con el entorno, a partir de la información que nos facilitan los sentidos, bien proveniente del exterior o de nuestro propio cuerpo. La transducción es el proceso de convertir la energía de un estímulo (mecánica, electromagnética...) en energía electroquímica que es la que utiliza el sistema nervioso.

Conocemos la transducción de la energía lumínica cuando los fotones interaccionan con moléculas de rodopsina haciendo posible que diferenciamos formas y colores; o cuando el fino sintonizador de la cóclea logra diferenciar las longitudes de onda y generar la audición; pero del tacto sabíamos poco.

¿Cómo se lleva a cabo la transducción de la energía mecánica al código químicos que usa nuestro sistema nervioso? Conocemos las vías de transmisión del tacto fino o grosero, del dolor..., los núcleos donde se procesan e integran las sensaciones, pero muy poco de como temperatura, presión o algunas sustancias

provocaban los cambios necesarios para que un potencial de membrana comience el viaje hasta los centros de integración o identificación de una sensación como dolorosa o placentera. Los trabajos de Julius y Patapoutian han aportado luz a este campo lo que les ha hecho merecedores del Premio Nobel de 2021.

Del tacto conocíamos bien las vías de transmisión, los sistemas de recambio y la retromodulación. En el sistema nervioso, entre el nivel celular y el orgánico, hay un nivel organizativo supratelomérico muy propio de él, que son los circuitos o redes. Esto es la interconexión y modulación recíproca entre diferentes sistemas y centros. En este campo se avanzó mucho en la segunda mitad del siglo pasado, pero quedaba la incógnita de cómo se generaba el primer impulso nervioso. Como enunciaba antes ¿cómo se llevaba a cabo la transducción de una energía mecánica al lenguaje químico y eléctrico del sistema nervioso?

Las terminaciones nerviosas sensitivas que reciben estímulos desde el mundo exterior o interior, funcionalmente se agrupan en mecanorreceptores, termorreceptores, nociceptores, receptores electromagnéticos o quimiorreceptores; y morfológicamente en terminales encapsulados y no encapsulados<sup>3</sup>.

En cualquier libro de neuroanatomía encontramos la descripción de las diferentes formaciones histológicas que se encuentran al final de las terminaciones nerviosas cuando son encapsuladas (corpúsculos de Paccini, Ruffini, o Meissner).

Estas cápsulas son normalmente aglomerados de células de Schwann, más o menos modificadas, (teloglia) y tejido conjuntivo que confieren una especificidad funcional, siendo mediadores en la conversión de la energía mecánica en impulso nervioso. O bien las terminaciones pueden permanecer desnudas como terminaciones libres en las paredes de los órganos, alrededor de los folículos pilosos o en los discos de Merkel.

Cuando se identificaron estas formaciones histológicas, se pensó que cada una correspondía con un tipo de sensibilidad, pero, con el tiempo, se ha visto que hay áreas de cuerpo que tienen determinados tipos de receptores histológicos y, sin embargo, recogen todo tipo de estímulos de forma que se piensa que los nervios conducen impulsos nerviosos y que la sensación percibida viene determinada más por el área a la que se incorpora la fibra nerviosa que por la naturaleza propia de estos receptores histológicos.

Así, si una fibra nerviosa de dolor es estimulada por calor, frío, tacto o presión, el individuo experimenta solo dolor. Quizá la diferencia está en la distribución subcelular de los receptores moleculares<sup>4,5</sup>.

David Julius identificó los TRPV y A (canal catiónico de potencial de receptor transitorio) vinculados con la nocicepción y la sensibilidad térmica<sup>5</sup>. Estos son receptores especializados de la superficie de la membrana localizados en los termonociceptores A $\delta$  y C de la piel. Varios de estos canales responden a la aplicación de calor o de frío nocivos. El más abundante de estos receptores, el receptor TRPV1, es un receptor polimodal en las terminaciones periféricas de las primeras neuronas aferentes, muy permeable al Ca<sup>+</sup>.

En las terminaciones centrales, el receptor TRPV1 puede estar implicado en la modulación de la señal dolorosa desde el ganglio espinal, o a través de las neuronas trigeminales y el asta posterior de la médula o las neuronas del núcleo caudado espinal trigeminal (conexión del SNP, SNC y SNS a través del GRD), se activa por la capsaicina (el principio activo de los pimientos picantes), las temperaturas nocivas (>43 °C) y los protones. Un segundo canal, el receptor TRPV2, se activa por las temperaturas elevadas nocivas (>52 °C). El receptor de frío TRPA1 responde a temperaturas muy bajas (<16 °C) y a algunas sustancias químicas. Cuando se activan, estos receptores pueden transmitir dolor de origen térmico.

Los nociceptores presentan el fenómeno conocido como sensibilización. Tras una agresión o estímulo intenso, estos receptores se hacen más sensibles (menor umbral de activación por el dolor) y, por tanto, responden más (aumento de la frecuencia de disparo) a la estimulación nociceptiva de sus campos receptores<sup>6</sup>. Entre los responsables de la sensibilización de los receptores están sustancias químicas irritantes (capsaicina), mediadores inflamatorios (bradicininas y prostaglandinas) y neurotransmisores (serotonina, histamina, noradrenalina) liberados en la piel dañada, de forma que la zona afectada es muy sensible a estímulos dolorosos.

Los canales de potencial receptor transitorio (TRP) son canales activados por cationes que detectan diversas modalidades sensoriales. Desde su descubrimiento en 1989, se han identificado numerosos canales TRP7: los TRPC (canónico, TRPC1/4/5/6), TRPV (vanilloide, TRPV1/2/4), TRPM (melastatina, TRPM1/2/3/5), TRPA (ankyrin, TRPA1), y las subfamilias TRPP (policistina y TRPP2), pero la relevancia de la mayoría de los TRP aún no se ha determinado estando ampliamente distribuidos por todo el SNC y SNP 7; si bien los canales de TRP se expresan también en las células inmunitarias circulantes y residentes, pudiendo estar implicados en las funciones de modulación de estas células, TRPV1 se expresa tanto en neuronas del sistema nervioso periférico (SNP), como del sistema nervioso central (SNC).

En el SNP, TRPV1 se expresa principalmente por las neuronas nociceptores pequeñas y medianas del ganglio de la raíz dorsal (DRG), del ganglio del Trigemino (TG), ganglio nodal (NG) y ganglio simpático (SG), en las fibras C peptidérgicas y no peptidérgicas, y en algunas fibras A $\delta$ <sup>8,9</sup>. TRPV1 se expresa en varias regiones del SNC, específicamente en las láminas I y II del asta posterior de la médula espinal, donde modula la transmisión sináptica de señales nociceptivas desde la periferia (Spicarova y Palecek, 2009).

Además, en las neuronas DRG y TG, se ha observado cierta expresión en las fibras nerviosas de las neuronas nociceptores de diámetro pequeño y mediano en la córnea, la vejiga y la piel, y en algunas regiones del encéfalo, como el tronco (el núcleo ambiguo), el núcleo caudado o el bulbo olfativo<sup>10</sup>.

La nocicepción juega un papel central en la persistencia del dolor, las diferencias entre los canales iónicos termosensibles expresados en las terminaciones nerviosas periféricas alientan la discusión sobre el mecanismo de la nocicepción por frío. Los termosensores implicados con mayor frecuencia son TRPM8 y TRPA1. Los distintos fenotipos de dolor por frío observados sugieren la existencia de bases moleculares diferentes entre individuos. En sujetos con una sensibilidad alta o media al enfriamiento local de la piel, la densidad en las fibras nerviosas epidérmicas expresando TRPM8, pero no TRPA1, se correlacionó significativamente con el umbral de dolor por frío<sup>11</sup>.

La distribución de la expresión de TRPM8 en las fibras nerviosas epidérmicas proporcionó una explicación de la distribución bimodal previamente observada de los umbrales de dolor por frío. Los inhibidores de TRP que se dirigen a TRPM8 y TRPA1 están entrando actualmente en fases clínicas. Por ello, la existencia de diferencias entre especies, en particular en la función de TRPA1, enfatiza la importancia de abordar directamente las funciones de los TRP en humanos.

Otro componente fundamental del sentido del tacto es la percepción de la presión. La identificación de los receptores Piezo se la debemos a Ardem Patapoutian y su grupo. En el caso de los receptores piezo 1 y piezo 2, se localizan entre otras en las neuronas

de los ganglios de la raíz dorsal, en los baroreceptores arteriales, en los terminales nerviosos cutáneos y estructuras del oído y, por ello, participan en todas las funciones fisiológicas relacionadas con estos órganos. Patapoutian y colaboradores identificaron 72 genes relacionados con estos receptores de presión y fueron escudriñando y silenciando gen a gen hasta dar con los dos receptores descritos.

En concreto, piezo 2 está relacionado con la propiocepción y se encuentra situado en los husos musculares<sup>12</sup>. Su inhibición produce una grave descoordinación e inestabilidad en los modelos animales. En familias con mutaciones dominantes para el gen piezo 2 se describen casos de niños con artrogriposis distal y severos problemas respiratorios. El papel de este receptor en la propiocepción y la pérdida de su función estaría en el origen de estas malformaciones<sup>13</sup>. También está involucrado en la recepción de señales de presión en neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal y las alteraciones en estos receptores podrían contribuir a la patogénesis del dolor neuropático<sup>14</sup>.

Otra de las funciones recientemente descritas para estos receptores, es su papel en la percepción de la repleción de la vejiga urinaria<sup>15</sup>. Los modelos animales y los seres humanos que tienen un funcionamiento deficiente de dicho receptor presentan una ausencia de la señal de activación que produce el llenado vesical para el inicio de la micción.

El receptor piezo 1 es uno de los principales receptores de presión en el cuerpo carotideo, cuyo cometido es mantener la homeostasis y control de la tensión arterial, así como la frecuencia cardiaca dentro de la función barorefleja<sup>16</sup>. La anulación de estos receptores (piezo 1 y 2) en modelos animales manipulados genéticamente, producen cambios en el control arterial con tendencia a la labilidad hemodinámica y a la hipertensión arterial<sup>17</sup>, por un fallo en la función baroreceptora.

Los receptores piezo también se han localizado en el sistema nociceptivo trigémino-vascular y recientes estudios le dan un papel relevante en el origen de la migraña<sup>18</sup>. En este tipo de cefaleas se ha descrito un aumento de la sensibilidad a la presión sobre diferentes estructuras anatómicas, lo que traduce un fenómeno de hiperexcitabilidad de la mecanotransducción. La propia pulsatilidad vascular podría estimular estos receptores y ser el origen de las características de la cefalea (pulsátil) en esta dolencia<sup>19</sup>. Piezo 1 también participaría en la homeostasis de la presión intraocular y en la génesis del glaucoma cuando hay un malfuncionamiento del mismo<sup>20</sup>.

El estudio de estos receptores abarca más allá del funcionamiento de los mismos y está imbricado en muchas funciones en los que la detección y señalización de la presión es crucial para mantener señales de control y homeostasis en diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano. Funciones que van desde el control de la micción, presión arterial, presión ocular o función respiratoria, hasta funciones en la

embriogénesis como son la señalización del crecimiento y desarrollo de estructuras como el corazón y vasos sanguíneos o músculo y hueso de extremidades por poner varios ejemplos.

Aunque este año cayó de manera inesperada la focalización del premio en el descubrimiento y desarrollo de estos receptores, no es menos cierto que su estudio ha derivado en el conocimiento de la relación que el ser humano tiene con su entorno en forma de señales químicas, de presión, o térmicas, entre otras.

El estudio de estos receptores ayudará a entender los mecanismos intrínsecos de fenómenos como el dolor neuropático, el fenómeno de la facilitación central o el comportamiento de los receptores de presión arterial. Todo ello redundará, sin duda, en la apertura de nuevas vías terapéuticas que justificarán ampliamente la traslación a la clínica de una investigación que empezó desde la neurociencia básica, dando una explicación de la importancia de invertir en proyectos básicos cuya traslación a la clínica no se obtienen en el corto, sino en el medio y largo plazo.

## Referencias

1. Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010;330:55-60.
2. 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;389:816-24.
3. Munger BL, Ide C. The structure and function of cutaneous sensory receptors. *Arch Histol Cytol* 1988;51:1-34.
4. Gonzalez-Ramirez R, Chen Y, Liedtke WB, Morales-Lazaro SL. TRP Channels and Pain. In: Emir TLR, ed. *Neurobiology of TRP Channels*. Boca Raton (FL)2017:125-47.
5. Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013;29:355- 84.
6. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267-84.
7. Thebault S. Minireview: Insights into the role of TRP channels in the retinal circulation and function. *Neurosci Lett* 2021;765:136285.
8. Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, et al. Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9075-80.
9. Hwang SJ, Oh JM, Valtschanoff JG. Expression of the vanilloid receptor TRPV1 in rat dorsal root ganglion neurons supports different roles of the receptor in visceral and cutaneous afferents. *Brain Res* 2005;1047:261-6.
10. Cavanaugh DJ, Chesler AT, Jackson AC, et al. Trpv1 reporter mice reveal highly restricted brain distribution and functional expression in arteriolar smooth muscle cells. *J Neurosci* 2011;31:5067-77.

11. Weyer-Menkhoff I, Pinter A, Schlierbach H, Schanzer A, Lotsch J. Epidermal expression of human TRPM8, but not of TRPA1 ion channels, is associated with sensory responses to local skin cooling. *Pain* 2019;160:2699-709.
12. Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nat Neurosci* 2015;18:1756-62.
13. Klaniewska M, Jedrzejowska M, Rydzanicz M, et al. Case Report: Further Delineation of Neurological Symptoms in Young Children Caused by Compound Heterozygous Mutation in the PIEZO2 Gene. *Front Genet* 2021;12:620752.
14. Shin SM, Moehring F, Itson-Zoske B, et al. Piezo2 mechanosensitive ion channel is located to sensory neurons and nonneuronal cells in rat peripheral sensory pathway: implications in pain. *Pain* 2021;162:2750-68.
15. Marshall KL, Saade D, Ghitani N, et al. PIEZO2 in sensory neurons and urothelial cells coordinates urination. *Nature* 2020;588:290-5.
16. Stocker SD, Sved AF, Andresen MC. Missing pieces of the Piezo1/Piezo2 baroreceptor hypothesis: an autonomic perspective. *J Neurophysiol* 2019;122:1207-12.
17. Zeng WZ, Marshall KL, Min S, et al. PIEZO2 mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science* 2018;362:464-7.
18. Della Pietra A, Mikhailov N, Giniatullin R. The Emerging Role of Mechanosensitive Piezo Channels in Migraine Pain. *Int J Mol Sci* 2020;21.
19. Mikhailov N, Leskinen J, Fagerlund I, et al. Mechanosensitive meningeal nociception via Piezo channels: Implications for pulsatile pain in migraine? *Neuropharmacology* 2019;149:113-23.
20. Morozumi W, Aoshima K, Inagaki S, et al. Piezo 1 is involved in intraocular pressure regulation. *J Pharmacol Sci* 2021;147:211-21

*José Vicente Lafuente*

*Departamento de Neurociencias en la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU)*

*10 de diciembre de 2021*

*Juan Carlos Gómez Esteban*

*Grupo de enfermedades neurodegenerativas del Instituto de Investigación Biocruces-Bizkaia y Neurotek en el Hospital San Juan de Dios de Santurtzi*

*10 de diciembre de 2021*