

Abimael González Hernández, Antonio Espinosa de los Monteros-Zúñiga y Miguel Condés-Lara

Receptores en la piel para el tacto y el dolor

Tocamos con la piel, pero sentimos con el cerebro. ¿Cómo la piel traduce y transmite el evento de la periferia al cerebro? Toda información sensorial (tacto, gusto, olfato, oído y visión) se transmite por neuronas a través de pequeñas descargas eléctricas. ¿Cómo se genera esta descarga eléctrica? En las siguientes líneas veremos de forma breve las bases moleculares que originan la transmisión táctil y de temperatura.

¿Cómo detectamos la temperatura?

La vida en la Tierra puede existir a temperaturas entre -15 y 122 °C. Todos los organismos detectan los cambios de temperatura y se adaptan a ellos. En los mamíferos, el calor dañino, como el que produce las quemaduras por fuego, es percibido por las neuronas periféricas que detectan el dolor (nociceptivas); pero, ¿cómo es que se detecta la temperatura? Esta pregunta era un misterio hasta finales de la década de 1990. La mayoría hemos experimentado una quemadura leve y sabemos que es parecido a frotarnos un chile en la piel. Cuando comemos algo picoso sentimos un ardor en la lengua, y esta experiencia es muy parecida a la que experimentamos cuando nos quemamos la lengua (sentimos dolor) con una bebida caliente. Dado que la sustancia que produce la sensación de ardor es la capsaicina (que se encuentra presente en todos los chiles), el laboratorio del fisiólogo y ganador del premio Nobel David Julius se dedicó a investigar qué es lo que hace que la capsaicina produzca la sensación de quemazón.

Razonando que deberían existir en la piel receptores que se activan con la capsaicina y que debían ser los mismos que se activan con el calor, se buscaron genes que producían **canales iónicos** sensibles a la capsaicina. Esta búsqueda se realizó en neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

Cabe aclarar que las neuronas del ganglio de la raíz dorsal son neuronas que inervan la piel, y cuando se activan por el tacto o un estímulo doloroso, transmiten una pequeña corriente eléctrica hacia el cerebro. Esta señal eléctrica que viaja por las neuronas se conoce como potencial de acción y se genera por la apertura de canales iónicos.

Canales iónicos

Proteínas compuestas por cientos de aminoácidos presentes en las membranas celulares (p. ej. en las neuronas).



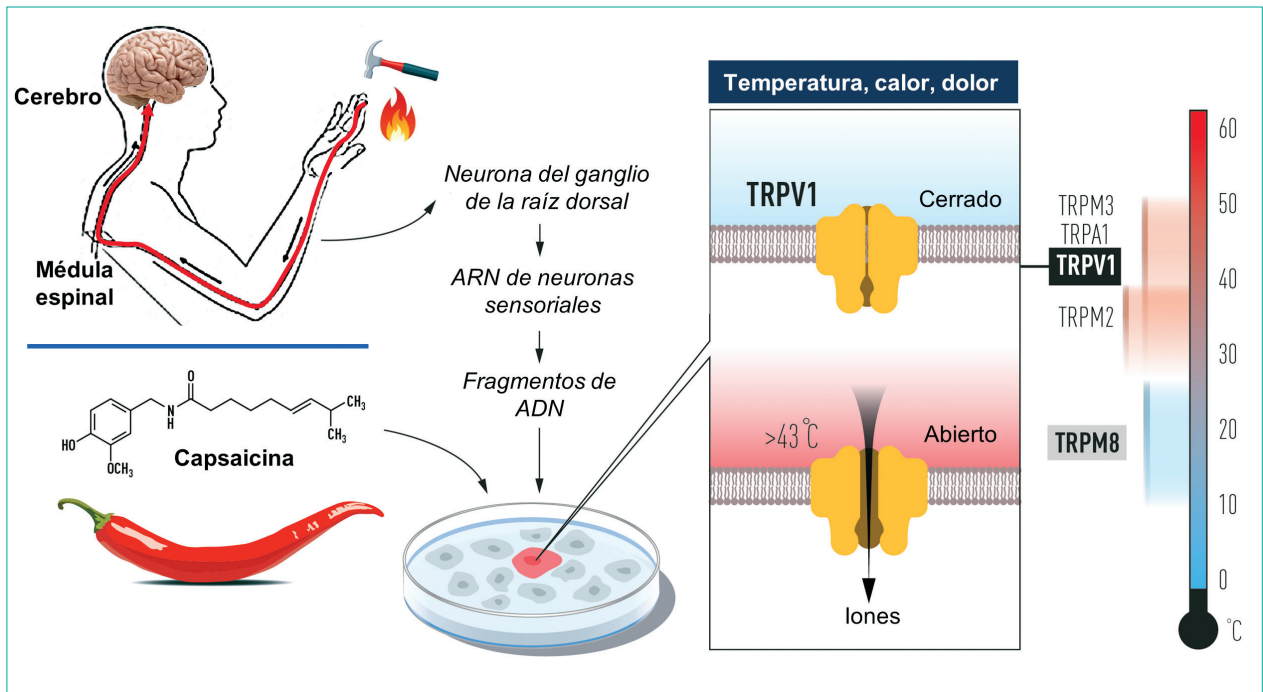


Figura 1. En la piel, la lengua y el estómago hay receptores TRPV1, que se activan con la capsaicina (sustancia activa del chile) y producen la sensación de picor o quemazón. Estos canales también se activan por calor y estímulos mecánicos dañinos (como un martillazo). Ilustración modificada: © The Nobel Committee for Physiology or Medicine / Mattias Karlén.

Regresando a las investigaciones del laboratorio de Julius, después de investigar miles de secuencias de ADN, se descubrió un gen que codificaba un canal iónico que se activaba (abría) con la capsaicina y por lo tanto generaba potenciales de acción (véase la Figura 1). De forma más precisa, cuando este canal iónico se abre, se genera un flujo de iones positivos hacia el interior de la célula (neurona) produciendo una pequeña corriente eléctrica (aproximadamente unos 90 milivoltios, 90 mV), que viaja desde el canal iónico hasta el cerebro. Este canal iónico que se activa por capsaicina se denominó TRPV1.

Este TRPV1 que se activa cuando comemos chile, o cuando nos quemamos la lengua, también se activa con estímulos que causan dolor (por ejemplo, un golpe) y se encuentra en todo el organismo. En particular, el equipo de Julius demostró que a temperaturas mayores a 40 °C también se activaban los canales TRPV1, demostrando por primera vez que el canal TRPV1 es un sensor de calor presente en las neuronas que se encuentran en la superficie de la piel. Posteriormente, el mismo grupo descubrió otro canal, al que denominó TRPV2. A diferencia de los canales TRPV1,

los canales TRPV2 son insensibles a la capsaicina, pero se activan a temperaturas más altas (45-53 °C).

Así como hay receptores para el calor, también existen receptores para el frío. Un tercer estudio del laboratorio de Julius descubrió receptores denominados TRPM8, los cuales se activan con temperaturas frías (8-28 °C), así como con la menta. Es decir, nuestro organismo tiene receptores que detectan el mentol (sensación de frescura) y son ¡los mismos que se activan por temperaturas de 8 a 28 °C!

Casi al mismo tiempo, el laboratorio de Ardem Patapoutian –biólogo molecular y ganador del premio Nobel– también identificó y caracterizó este canal TRPM8. Poco después, Patapoutian y su equipo descubrieron un canal sensible a temperaturas frías menores a 10 °C; esto es, temperaturas consideradas nocivas, que pueden causar daño. A este canal lo denominaron TRPA1. Adicionalmente, el grupo de Patapoutian encontró también canales iónicos que se activaban con temperaturas cálidas superiores a 35 °C, los cuales se denominaron TRPV3.

Como se puede apreciar, nuestro organismo posee un abanico de canales iónicos que se encargan de

detectar una variedad de temperaturas (véase la Figura 1). ¿Cuál será la relevancia fisiológica de los canales TRP? El ser termosensibles y tener la capacidad de adaptarnos al ambiente y por lo tanto sobrevivir. Si sentimos frío, buscamos calor; si sentimos calor, nos ponemos una ropa más ligera; si algo nos quema, evitamos ese estímulo doloroso (nocivo).

Aun cuando en este artículo hemos mencionado sólo cinco receptores TRP (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPM8, TRPA1) que son sensibles a distintos estímulos, a la fecha se han descubierto al menos 28 canales del tipo TRP, todos los cuales detectan diferentes tipos de información ambiental y se encuentran no sólo en la piel, sino en todo el organismo.

El sentido del tacto y los canales piezoeléctricos

En líneas anteriores vimos que hay una diversidad de canales iónicos presentes en las neuronas que inervan la piel y se activan por estímulos térmicos, químicos (por ejemplo, la capsaicina, la menta) o mecánicos dolorosos (por ejemplo, un martillazo). Además de estos canales iónicos, hay también otros canales iónicos que se activan por el simple tacto; llamaremos a esto *estímulo mecánico inocuo* (que no causa daño, dolor). Prácticamente todas las células procariontas (organismos unicelulares, como las bacterias) y eucariotas (organismos pluricelulares, como los mamíferos) pueden generar señales eléctricas en respuesta a estímulos mecánicos inocuos.

En 2010 Ardem Patapoutian (sí, el mismo del que hablábamos en la sección anterior) y sus colegas reportaron la identificación de canales iónicos **mecanosensibles** en eucariotas. Estos canales iónicos recibieron el nombre de canales Piezo1 y Piezo2. El trabajo de Patapoutian y sus colegas fue una auténtica proeza. ¿Cómo fue que descubrieron estos canales? Mediante análisis moleculares, el equipo de Patapoutian identificó células que generaban corrientes eléctricas en respuesta a estímulos mecánicos inocuos. Como vimos en la sección anterior, estas corrientes eléctricas se generan por la apertura de un canal iónico.

Patapoutian identificó cuáles eran los genes que producían esos canales iónicos. Estudiaron más de

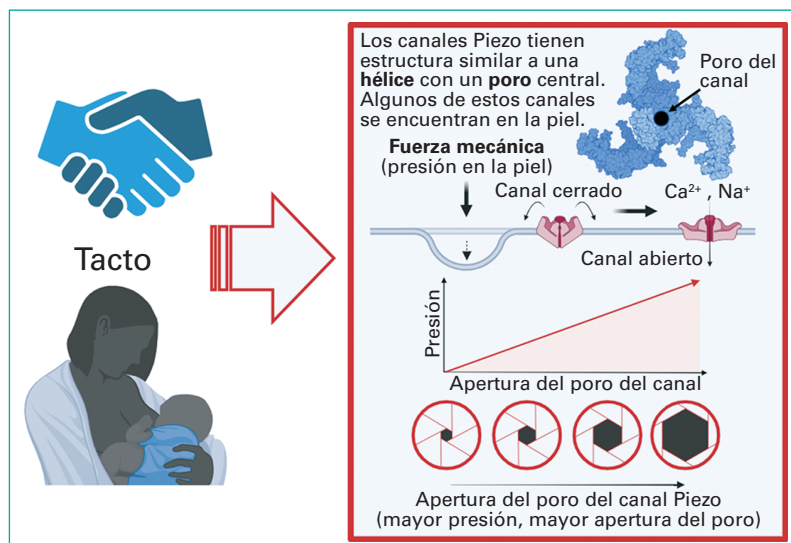


Figura 2. Los canales Piezo, presentes en las neuronas de la piel, se activan con la presión y son responsables del sentido del tacto. Cuando se abren, se genera una pequeña corriente eléctrica (potencial de acción) que se transmite al cerebro. La apertura de los canales Piezo está relacionada con el grado de presión que se genera.

70 genes diferentes, hasta que encontraron al gen que producía un canal iónico que se activa por el tacto (estímulo mecánico inocuo). Al gen que codificaba el canal se le identificó como gen Piezo1. También clonaron el gen Piezo2, relacionado con las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (las neuronas que inervan la piel). De forma particular, se descubrió que los canales Piezo2 son mecanotransductores de las células de Merkel, un tipo especializado de célula responsable de la sensibilidad táctil de las yemas de los dedos humanos. En este caso, la mecanotransducción es el proceso por el cual un estímulo mecánico inocuo se transforma en una señal eléctrica que viaja desde el canal Piezo hasta el cerebro. Cuando tomamos el lápiz, escribimos en el teclado, acariciamos a nuestra mascota, los canales Piezo2 son los responsables de que podamos experimentar la sensación de tocar (véase la Figura 2).

Pero ¿cómo son y cómo funcionan los canales Piezo? Los canales Piezo, al igual que los TRP son proteínas “en forma de hélice” o “cuchillas”. Las “cuchillas” que forman el canal Piezo1 actúan como mecanosensores del canal, respondiendo a las deformaciones de la membrana celular inducidas por la presión. A mayor presión mayor apertura del poro del canal Piezo (Figura 2).

Mecanosensible
Que es sensible a estímulos mecánicos, como el tacto.



Estos canales Piezo parecen activarse exclusivamente con estímulos mecánicos y son diferentes a los canales termosensibles TRP que se activan por sustancias exógenas (como el TRPV1 por la capsaicina, o el TRPM8 por el mentol). A la fecha, la única sustancia capaz de activar al canal Piezo1 es el compuesto sintético denominado Yoda1 y no se conocen reguladores farmacológicos para los canales Piezo2. Los canales Piezo desempeñan un papel relevante en el tacto de la piel, al igual que un papel fundamental en múltiples procesos fisiológicos: la regulación de la presión arterial, el volumen de los eritrocitos, la detección de cambios en el flujo sanguíneo de las células endoteliales, la liberación de serotonina por el intestino, así como la detección del movimiento en huesos y articulaciones.

Los canales iónicos como sensores fundamentales

Las funciones sensoriales de los canales iónicos descubiertos y descritos por los laboratorios de Julius y Patapoutian van más allá de la detección de la

temperatura y la presión en las neuronas periféricas. La capacidad de detectar y responder a los cambios del entorno extracelular es fundamental para la supervivencia. Las propiedades especializadas de los canales TRP y Piezo permiten a estos canales realizar gran parte del trabajo “pesado” de la información sensorial detectada en la periferia y procesada en el cerebro. Los canales TRP son sorprendentemente polimodales; esto es, se activan directamente con diferentes estímulos. Por ejemplo, además de percibir las bajas temperaturas, los canales TRPA1 se activan por compuestos tóxicos ambientales y moléculas aromáticas alimentarias.

Conclusiones

Detectar, procesar y reaccionar a la luz, el sonido, la temperatura, la presión y otras señales ambientales son operaciones necesarias para la vida. Entender cómo ocurren estos eventos ha ocupado a muchos científicos durante siglos. En 2021 se otorgó el premio Nobel de Fisiología o Medicina a los doctores David



Julius y Ardem Patapoutian por sus descubrimientos sobre los sensores fisiológicos de temperatura y presión. Sus hallazgos han aportado conocimientos clave sobre cómo responden los canales de determinadas células a los cambios de estiramiento y temperatura.

Abimael González Hernández

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

abimaelgh@comunidad.unam.mx

Antonio Espinosa de los Monteros-Zúñiga

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

antonioespinosaq@gmail.com

Miguel Condés-Lara

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

condes@unam.mx

Lecturas recomendadas

Etcheverry, G. J. (2021), “El tacto, un sentido enigmático. Premio Nobel de Fisiología o Medicina”, *Medicina* (Buenos Aires), 81: 1083-1085. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000801083, consultado el 15 de agosto de 2023.

Miranda, D. (2021), “Nobel de Medicina 2021 para los descubridores de los receptores de la temperatura y el tacto”, *National Geographic España*. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/nobel-medicina-2021-para-descubridores-receptores-temperatura-y-tacto_17402, consultado el 15 de agosto de 2023.

Delgado Reyes, L. (2021), “Más allá de la percepción de temperatura y tacto”, *Gaceta UNAM*. Disponible en: <https://www.gaceta.unam.mx/mas-alla-de-la-percepcion-de-temperatura-y-tacto/>, consultado el 15 de agosto de 2023.