

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2021

Francisco Mercado
Angélica Almanza

El lunes 4 de octubre fue otorgado el Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2021 a los doctores David Julius, de la Universidad de California campus San Francisco, y Ardem Patapoutian, del Instituto Scripps, en la Joya, también en el estado California.

Las aportaciones de estos investigadores son de la mayor relevancia para el campo de la neurofisiología de los órganos de los sentidos, los cuales constituyen una ventana para interactuar con el ambiente que nos rodea, informando al sistema nervioso sobre los diferentes estímulos a los que un organismo está expuesto. Por ejemplo, las ondas de presión en el aire son detectadas por la cóclea, en el oído interno, donde se convierten en señales eléctricas y posteriormente, en el encéfalo, son interpretadas como sonidos; ahí mismo se integran con otras funciones del sistema nervioso, como la memoria, de manera que podemos poner en contexto lo que escuchamos: reconocer una melodía, escuchar pistas sobre el acecho de un depredador (podemos interpretar el sonido que producen los pasos sobre el suelo), o simplemente responder a nuestro nombre.

El premio Nobel de este año es por descubrimientos que tienen que ver con el sistema somatosensorial. Dicho sistema tiene como función el procesamiento de tres modalidades sensoriales: el tacto (que es uno de los cinco



© Carlos Mario Delacruz. De la serie *El espejo onírico*.

sentidos que todos conocemos), la propiocepción (que nos ayuda a determinar en qué posición nos encontramos) y la nocicepción (que comúnmente conocemos como dolor, aunque no es lo mismo). El sistema somatosensorial está conformado por neuronas periféricas (sus cuerpos neuronales se ubican fuera del cráneo y la médula espinal) que inervan piel, músculos, tendones y órganos internos, y cuyos axones proyectan a la médula espinal y al tallo cerebral para que el sistema nervioso central realice la interpretación de la activación de estas neuronas.

Una función básica de los órganos de los sentidos es que convierten el estímulo que detectan en señales eléctricas que el sistema nervioso pueda interpretar. Determinar a través de qué moléculas las células sensoriales transducen el estímulo en

señales eléctricas ha representado un largo camino de investigación, con arduo e ingenioso trabajo de por medio. Justamente, descubrimientos en esta área y en este contexto son los que merecieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina de este año. En términos simples, la aportación es el descubrimiento de las moléculas en las neuronas sensoriales que transforman estímulos mecánicos y térmicos (para temperaturas altas y bajas) en señales eléctricas.

La primera aportación significativa fue de David Julius y colaboradores en el año 1997 (Caterina *et al.*, 1997). Estudiando la causa por la cual los chiles picantes producen esa sensación que para la gran mayoría de las personas es desagradable y dolorosa, encontraron que la capsaicina (el componente activo de los chiles picantes) se une a una proteína que se encuentra en grandes cantidades en un grupo de neuronas del sistema somatosensorial, a



© Carlos Mario Delacruz. De la serie *El espejo onírico*.

las cuales llamamos nociceptores (del latín *nocêre*, que significa dañar, o receptores de daño), que en realidad se activan con estímulos de diferente naturaleza, pero todos potencialmente peligrosos para la integridad de nuestros tejidos, por lo cual, la activación de los nociceptores termina produciendo una sensación aversiva cuya función última es protegernos.

El receptor de capsaicina recibe el nombre científico TRPV1, y es un canal iónico; esto significa que cuando la capsaicina se une al TRPV1, el canal se activa permitiendo el paso de iones a través de él; dicho flujo iónico produce una corriente eléctrica, lo que a su vez activa a la neurona sensorial en

la que se encuentra localizado, el nociceptor. De este modo es como el TRPV1 convierte un estímulo del exterior, en este caso la capsaicina, que es un químico, en una señal eléctrica que es transmitida hacia el sistema nervioso central.

Debido a que el consumo de picante produce una sensación “quemante”, Julius y su equipo probaron si el TRPV1 era activado también por altas temperaturas. En dichos experimentos, expusieron a neuronas sensoriales a distintas temperaturas externas y encontraron que el TRPV1 permite el paso de iones cuando la temperatura exterior era igual o mayor a 42 °C, lo que corresponde al umbral de lo que la mayoría de las personas experimentamos como una temperatura desagradable. Lo que encontraron es que la función primaria del receptor de capsaicina (muy conservada a nivel evolutivo) es proteger a los organismos de temperaturas altas potencialmente nocivas.

Por otro lado, al mismo tiempo pero de manera independiente, Julius y Patapoutian, descubrieron al receptor de temperaturas bajas, al que los científicos denominan TRPM8 (McKemy *et al.*, 2002; Peier *et al.*, 2002). Este receptor también es un canal iónico, pero a diferencia del TRPV1, se activa cuando la temperatura desciende por debajo de 20 °C y su máxima activación ocurre con temperaturas alrededor de 10 °C; este rango (10-20 °C) corresponde con el umbral de lo que las personas detectamos como desagradable.

Descubrieron este receptor de manera análoga a como se descubrió el TRPV1: para encontrar el TRPM8 utilizaron mentol, una molécula que produce sensación de frescura cuando se consume, o en la piel en el sitio donde se aplica.

El mentol se une al TRPM8 y lo activa; por eso, cuando consumimos una pastilla de menta, se genera en la boca la sensación de que ha descendido la temperatura dentro de ella, pero en realidad la boca cerrada se encuentra a la misma temperatura de todo el cuerpo, a 37 °C (si no nos creen, recuerden que la boca es un buen sitio para medir la temperatura con un termómetro).

Finalmente, la principal aportación de Ardem Patapoutian es el descubrimiento de la molécula que nos ayuda a convertir estímulos mecánicos en sensaciones como el tacto (Coste *et al.*, 2010). Dicha molécula también es un canal iónico, y no fue una la que descubrieron, fueron dos, y se les denomina PIEZO1 y PIEZO2. Estos canales detectan deformaciones en la membrana plasmática, las cuales generan que el poro de los canales se abra y permita el flujo de iones. PIEZO2 es abundante en las neuronas del sistema somatosensorial, particularmente en las activadas por tacto fino (como una caricia), no así en los nociceptores. Este grupo de neuronas de tacto fino se especializa en la detección de estímulos mecánicos de baja intensidad y nos permite percibir la brisa, si un mosquito se posa en nuestra piel y discriminar la textura de los objetos, entre otras cosas. PIEZO también es abundante en las neuronas que median la propiocepción e inervan tendones y músculos, y cuya activación participa en la determinación de la posición de nuestras extremidades en el espacio.

PIEZO tiene otras funciones: se localiza en los nervios que inervan la vejiga y su activación permite al cerebro determinar el volumen de este órgano, generando la sensación de vejiga llena y la activación de los reflejos de micción. El incremento del volumen urinario dentro de la vejiga produce estiramiento de la misma y esto es lo que produce la activación de PIEZO2.

PIEZO también tiene una función importante en el dolor neuropático. Este tipo de dolor es generado por un daño en el sistema nervioso y su síntoma principal es la alodinia, que no es otra cosa más que una sensación extraordinariamente dolorosa ante un estímulo que normalmente sería inocuo, como por ejemplo el roce de la ropa sobre la piel. Al parecer, PIEZO media la alodinia mecánica en varias condiciones patológicas que cursan con dolor neuropático.

Los hallazgos de Julius y Patapoutian no solo son importantes desde el punto de vista de la fisiología, las neurociencias o la biología celular, son sin duda relevantes para el tratamiento del dolor patológico, ya que las moléculas que descubrieron



© Carlos Mario Delacruz. De la serie *El espejo onírico*.

pueden ser el blanco de fármacos que funcionen como analgésicos. Cabe resaltar que dichas moléculas, particularmente PIEZO, habían sido muy elusivas para los investigadores que se dedican a los órganos de los sentidos. La pregunta de ¿cómo las células sensoriales (neuronales o no) transforman los estímulos que detectan en señales eléctricas? ha sido el tema central de un sinnúmero de investigaciones, y son los descubrimientos de Patapoutian los que hicieron posible responder la cuestión.

Julius y Patapoutian han recibido, sin duda, un reconocimiento muy merecido que resalta la importancia de la investigación básica y repercute en varias disciplinas de las ciencias de la vida, particularmente en las ciencias médicas, y potencialmente en la mejora de la calidad de vida de muchos pacientes aquejados por dolor crónico para quienes, hasta el día de hoy, no tenemos un tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

- Caterina M *et al.* (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816-824.
- Coste B *et al.* (2012). Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 330(6000): 55-60.
- McKerny DD *et al.* (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416:52-58.
- Peier AM *et al.* (2002). A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108:705-715.

Francisco Mercado
Angélica Almanza
Laboratorio de Fisiología Celular
Dirección de Investigaciones en Neurociencias
Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz, México
fmercado@imp.edu.mx



© Carlos Mario Delacruz. De la serie *El espejo onírico*.