

¹Laboratorio de Farmacología,
Departamento de Biología,
Facultad de Química y Biología,
Universidad de Santiago de Chile
y Centro para el desarrollo de
Nanociencia y Nanotecnología
(CEDENNA).

Financiado parcialmente por
Proyecto DICYT 022143GHT
y Fondo de Apoyo Basal FAB
180001, CEDENNA.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 10 de noviembre
de 2021, aceptado el 23 de
diciembre de 2021.

Correspondencia a:
Juan Pablo García-Huidobro T.
juan.garcia-hudobro@usach.cl

D. Julius y A. Patapoutian. Premios Nobel de Medicina 2021, descubren nuevos canales iónicos que detectan temperatura y estímulos mecánicos

FRANCISCA DONOSO M.¹, PABLO SAGREDO M.¹,
J. PABLO GARCÍA-HUIDOBRO T.¹

D. Julius y A. Patapoutian. 2021 Nobel Prize Awardees discover new ionic channels that detect temperature and mechanical stimuli

D. Julius was awarded the 2021 Medicine Nobel prize for the discovery of new cationic channels that detect temperatures either over 40 °C (TRPV1) or cold (TRPM8) ranging from 8-15 °C, followed by the latter identification of other channels that sense temperatures within other ranges. On the other hand, A. Patapoutian shared the 2021 Nobel prize for the independent and simultaneous co-discovery of the TRPM8 cationic channel. Furthermore, Patapoutian identified piezo 1 and 2 channels previously referred to as the cell mechanosensors related to the sense of touch and proprioception. These experimental findings indicate that these novel cationic channels localized in nerve endings of the skin, mouth, lips, bronchial tree, the nephron, plus a variety of tissues transduce physical stimuli into electrical activity that reach the brain sensory cortex to process these stimuli and elicit animal behavior.

(Rev Med Chile 2022; 150: 88-92)

Key words: Ion Channels; Nobel Prize; Physiology.

El anuncio

Una vez más, la Academia de Ciencias de Suecia del Instituto Karolinska nos sorprendió con el anuncio de dos homenajeados con el Nobel en Medicina de este año. Estos científicos se han dedicado por décadas a investigar cómo las células detectan señales físicas como la temperatura y la presión. Sus descubrimientos identificaron nuevos canales catiónicos que actúan como sensores de estímulos físicos que son activados por calor o presión/tacto, causando cambios conformacionales de su estructura que activan corrientes eléctricas que informan al SNC de estas variables fisiológicas. La deformación de estos canales proteicos por temperatura o presión

o sustancias químicas produce corrientes eléctricas que se proyectan al cerebro. Estas señales son claves para relacionar parámetros ambientales con conductas humanas como, por ejemplo, sacarse o ponerse el chaleco. También, permiten interpretar la presión como señal de dolor y posible daño corporal, o la sensación de cariño y compañía, al tomarnos de las manos.

¿Qué descubrieron?

Por un lado, D. Julius (66) Profesor de la Universidad de California en San Francisco y su equipo de investigadores, a lo largo de más de 30 años de investigaciones purificó, clonó y estudió el funcionamiento a nivel celular molecular de dos nuevos canales iónicos que actúan como sensores

de temperatura. El primero de estos canales en ser descubierto es el TRPV1, sensor con umbral de temperaturas sobre los 40 °C¹, que indica la sensación de calor de verano, de fiebre corporal o de comida y sopas calientes. Este receptor TRPV1 se activa también por el ambiente ácido crítico de la hipoxia tisular ya que los protones activan este receptor en la vía aferente primaria del dolor³. Este hallazgo fue corroborado ya que animales genéticamente modificados carentes del receptor TRPV1, son menos sensibles al dolor². El otro canal, TRPM8, es sensor de temperaturas más bajas, que se activa en el rango de los 8-20 °C aproximadamente y lo asociamos con la sensación de frío⁵. Después de estos descubrimientos, se clonaron otros canales TRP con distintos umbrales de temperatura. El TRPM8 fue co-descubierto por D. Julius y A. Patapoutian de manera independiente y simultáneamente en 2002⁶. A. Patapoutian (54), Profesor del Instituto de Investigaciones Scripps en la Jolla, California, con sus colaboradores identifican TRPM8 y otros sensores térmicos. Además, Patapoutian se interesó por los mecanismos que inician la detección del dolor y de la propiocepción. ¿Cómo sabe el cuerpo de su postura espacial que le permite caminar coordinada y elegantemente y con una taza de café en la mano? Durante más de 20 años de investigaciones continuadas descubrió dos nuevos sensores, que son canales catiónicos, que los llamó *piezo* 1 y 2 (*piezo*, del griego, presión⁴). Estos canales detectan estímulos en la piel, vasos sanguíneos, boca, árbol respiratorio, tracto digestivo, etc. Se postulaba la existencia de los mecanosensores, pero A. Patapoutian develó su identidad y determinó la funcionalidad de los mecanosensores *piezo* 1 y 2^{7,9}.

¿Cómo lo hicieron?

¿En qué consiste la genialidad de estos descubrimientos y hallazgos? Ellos pensaron seriamente como el cuerpo podría detectar señales físicas. Pero, además, y muy importante, dedicaron toda su creatividad y experiencia científica para hacer los experimentos precisos que condujeron a estos descubrimientos. Aplicaron todo el rigor del método científico contribuyendo a una solución única cuyos resultados supieron interpretar con elegancia. Ambos investigadores y sus talentosos discípulos a lo largo de años de vida experimental aislaron, purificaron y clonaron proteínas las que reconocieron como sensores de temperatura y de

presión. ¿Algo así como buscar una aguja en un pajar, al decir del evangelio? Sí, pero con ayuda metodológica “de punta” y mucha astucia experimental. Ambos se basaron en un argumento farmacológico. Ya que el ají, y la menta producen sensaciones de calor y frío en la cavidad oral, dedujeron correctamente que el principio picante del ají, capsaicina, y la sensación refrescante de la menta, mentol, podrían ser las moléculas “gancho” para identificar dichos “termómetros”. Por otra parte, para identificar los sensores de presión idearon un bioensayo que permitió comparar un tipo celular que reacciona y otro que no reacciona a un estímulo mecánico induciendo una corriente eléctrica. Estos chispazos orientaron la búsqueda del material génico que derivó en la identificación de las proteínas involucradas y develaron importantes aportes a la fisiología de nuestros órganos de los sentidos.

Relevancia para la fisiología sensorial de estos hallazgos

Los Nobel 2021 acentúan la importancia de los canales iónicos en fisiología y en la señalización aferente rápida al SNC^{3,8}. En términos generales, los hallazgos de ambos científicos permitieron entender las bases celulares de cómo operan estos sentidos, que son nuestra ventana al universo. La fisiología sensorial a través de la visión nos permite ver y detectar la luz y los colores, el oído las ondas acústicas de la música, el rumor del viento, el oleaje en las playas, que el poeta llamaba el “canto de las sirenas”, El sentido del olfato y del gusto detectan moléculas ambientales del aire, que nos hablan de olores y sabores de nuestras comidas, de las flores y de la materia en descomposición que nos alerta de posible toxicidad. Con estos hallazgos puedo entender fisiológicamente lo que canta el bolero “fuego bajo tu piel”. Julius y Patapoutian, agregan a esta lista la detección de temperatura y del sentido que llamamos tacto y de paso dolor en sus diferentes formas^{3,8}. Todos estos sensores en su conjunto nos permiten entender las dimensiones galácticas del universo o la pequeñez de los átomos y sus componentes. En relación con la detección de señales sensoriales, el primero en ser reconocido como Nobel fue la audición en 1961 a G. von Békésy quien postuló un mecanosensor en la cóclea que detecta ondas sonoras, que ahora

sabemos se relaciona con uno de los *piezos* en la cóclea. Seis años después G. Wald, H. Hartline y R. Granit reciben el premio Nobel por mostrar las bases moleculares de la visión. Luego L. Buck y R. Axel en 2004 obtuvieron el Nobel por sus estudios sobre el olfato y ciertos sabores. Esta vez fue el turno de la temperatura, tacto y la propiocepción. Es interesante que tanto la audición, como la temperatura, tacto y algunos sabores como el salado y el ácido, se asocian con canales iónicos excitatorios, mientras el olfato, sabores como el dulce, y la detección de luz y los colores lo hacemos mediante receptores de membrana acoplados a proteína G. Los receptores acoplados a proteína G son la familia más extensa de receptores biológicos, que reconocen colores, olores, sabores y muchas hormonas, señales auto y paracrinas y además, son el blanco de aproximadamente el 50% de los medicamentos usados en la actualidad.

Los avances científicos de los Premios Nobel son complementarios y se cimientan en los descubrimientos realizados por otros científicos, en una cadena de eventos concatenados. El premio no es el fruto de un hallazgo fortuito, un chispazo, sino más bien, de una vida científica dedicada a la búsqueda de respuestas sobre el funcionamiento de la maquinaria de la vida y sus intrincados mecanismos celulares y moleculares subyacentes. Por ejemplo, los Nobel de este año expanden los hallazgos de los Nobel de 1944 J. Erlanger y H. Gasser, quienes describieron la variedad de terminales nerviosos que decodifican estímulos sensoriales del ambiente. Es en estos terminales nerviosos donde se alojan los canales iónicos descubiertos por los P. Nobel de Fisiología 2021.

Relevancia clínica y proyecciones médicas

Estos hallazgos, no sólo evidencian detalles inéditos de la función celular, y del cómo a través de los sentidos conocemos el mundo para adaptarnos a distintos ambientes, sino que el descubrimiento de los canales *piezo* revela detalles insospechados de la vida. Por ejemplo, en los últimos 20 años hay consenso que los eritrocitos son células flexibles y dinámicas que adaptan su estructura para pasar por microcapilares de diámetro a veces menor que su propio tamaño. Los nuevos hallazgos demostraron que la presión de roce de las paredes del capilar al deformar el eritrocito activa al menos el canal

piezo 1 que produce entrada de cationes, entre ellos calcio, el cual permite la secreción de adenosina 5' trifosfato (ATP) hacia el lumen. El ATP gatilla la activación de receptores de ATP extracelular en el glóbulo rojo del tipo P2Y, que señala promoviendo la producción de óxido nítrico (NO) que dilata las pocas células de músculo liso que componen estos microcapilares. Estos fundamentos fueron críticos en la conducción de nuestros experimentos usando células endoteliales aisladas, donde demostramos que estímulos mecánicos, sensibles a gadolinio, posiblemente mediados por uno de los mecanosensores *piezo*, libera extracelularmente ATP¹⁰. Este nucleótido activa a su vez receptores purinérgicos de la membrana plasmática endotelial para activar la síntesis de NO, el más potente vasodilatador conocido, enfatizando que cada latido cardíaco se asocia a liberación de ATP que ocurre como consecuencia de la activación de un receptor *piezo* que moviliza ATP el cual finalmente señala intracelularmente mediante un pulso de NO. En este proceso también demostramos que participan varios receptores TRPV¹⁰.

La discusión de estos hallazgos es relevante ya que una mutación del canal *piezo 1* se asocia con la patología hereditaria llamada xerocitosis, que causa anemia hemolítica por deshidratación de los eritrocitos. Este hecho resulta en un aumento de la concentración globular de hemoglobina que aumenta la fragilidad osmótica. Por otro lado, experimentos farmacológicos demuestran que la regulación de volumen celular se relaciona con los *piezos*. Otro tanto sucede con los epitelios de órganos blandos, como el urotelio, los nefrones y el epitelio del árbol respiratorio. En estos tejidos, la presión de roce de la orina, o del aire es detectada por los canales *piezo* 1,2 para dilatar estos tubos y permitir el paso de fluidos hacia la parte distal. Lo interesante es que, en todos estos casos, la acción de mecanosensor *piezo* se asocia a secreción de ATP extracelular, quien finalmente media la acción celular del estímulo. La respuesta a una pregunta antigua sobre la inhibición por contacto del crecimiento de los epitelios se relaciona con los canales *piezo*. Además, el completo desajuste de esta señal en cáncer es también mediada por los canales *piezo*, indicando que estos canales están asociados al crecimiento celular descontrolado, abriendo oportunidades terapéuticas que es necesario desarrollar.

Por otro lado, la fiebre detectada en el centro

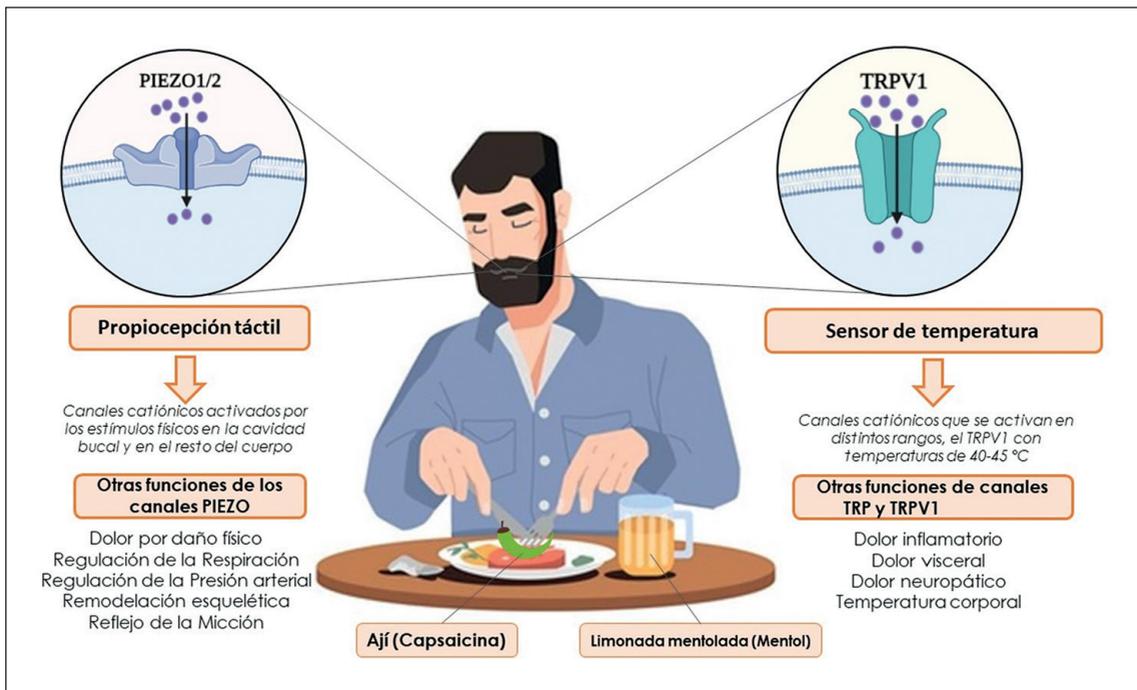


Figura 1. La comida, activa sensores en la cavidad oral que detectan la temperatura de los alimentos, mediante los “termómetros” celulares que son las proteínas TRP (lado derecho), mientras los canales *piezo* (a la izquierda) detectan la textura de los alimentos y si trozos de éstos se insertan entre las piezas dentarias. Estos sensores, alojados en las terminales nerviosas de la boca, transducen estímulos físicos en corrientes eléctricas, ya que son canales iónicos que se activan con ciertos umbrales de temperatura o con la textura de éstos. Las corrientes eléctricas llegan a centros superiores que procesan esta información y la guardan en memorias primarias. Además, regulan nuestra conducta comparando este plato con experiencias gastronómicas previas usando las memorias sensoriales. En el recuadro, un canal TRPV, como el TRPV1 y los *piezos* 1/2; los círculos morados representan iones cargados positivamente que ingresan al interior de la célula cuando éstos se activan. El plato contiene ají, y la bebida menta, de donde se extrajeron dos productos naturales que activan los diferentes canales TRP. Mientras el receptor TRPV1 detectan temperaturas sobre los 40 °C, la sensación refrescante de la menta activa TRPM8 cuyo umbral es entre los 8-20 °C.

termorregulador hipotalámico ciertamente se asocia con estos “termómetros biológicos”, así como el dolor inflamatorio y neuropático se asocia con los canales TRPV1 y otros canales TRP^{2,3,8}. Sabemos, desde hace años, que los canales TRPV1 se activan con la acidificación del medio como ocurre en hipoxia, que estimula la aferencia primaria del dolor conduciendo información a centros del SNC que procesan el dolor³. Otro tanto ocurre en el dolor neuropático y el dolor visceral³. El uso de los “parches dérmicos” con capsaicina, adquiere una explicación racional, ya que la capsaicina en un principio activa los receptores TRPV1 que debido a su liberación sostenida desde el parche desensibiliza la vía aferente primaria del dolor, produciendo un efecto analgésico duradero.

Reconocemos con admiración, que los mecanismos que operan en los capilares sanguíneos tienen analogías funcionales con lo que ocurre en múltiples tejidos. Esta es otra enseñanza que nos regalan los Nobel de este año. Sus investigaciones develan nuevas maravillas de la creación y hablan de los riquísimos mecanismos de adaptación de los seres vivos.

Agradecimientos: Financiado parcialmente con Proyecto DICYT 022143GHT y con Fondo de Apoyo Basal FAB 180001, CEDENNA. F. Donoso y P. Sagredo con químicos farmacéuticos que investigan en el Laboratorio de la Farmacología de la Universidad de Santiago.

Referencias

1. 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.
2. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafletton J, Petersen-Zeitl KR, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-13.
3. 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.
4. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330: 55-60.
5. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416: 52-8.
6. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Anderson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002; 108: 705-15.
7. Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014; 516: 121-5.
8. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998; 21: 531-43.
9. Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nature Neuroscience* 2015; 18: 1756-62.
10. Donoso MV, Hernandez F, Villalón T, Acuña-Castillo C, Huidobro-Toro JP. Pharmacological dissection of the cellular mechanisms associated to the spontaneous and the mechanically stimulated ATP release by mesentery endothelial cells: roles of thrombin and TRPV receptors. *Purinergic Signalling* 2018; 14: 121-39.