

El tacto, un sentido enigmático Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2021

El mecanismo íntimo responsable del funcionamiento de nuestros sentidos ha despertado la curiosidad humana desde tiempo inmemorial. Este interés responde al hecho de que mediante esos sentidos nos vinculamos con el mundo real. Es mucho lo que ha avanzado el conocimiento acerca de algunos de ellos y hoy se comprende bastante acerca del modo en que vemos, oímos y percibimos olores y sabores. El progreso había sido mucho menor en lo que respecta a los mecanismos periféricos relacionados con el tacto, la percepción de la temperatura y del dolor. Obviamente se sabe desde hace tiempo que son los nervios los responsables de vincular esos estímulos provenientes de receptores periféricos con el sistema nervioso central donde son procesados. Sin embargo, se desconocían los mecanismos moleculares mediante los que percibimos, por ejemplo, la temperatura, el dolor y la presión que forman parte de nuestro sentido del tacto. Por eso, este era hasta no hace mucho el más enigmático de los cinco sentidos humanos.

El misterio de la sensación somática fascina a la humanidad desde hace milenios. Para explicar cómo reaccionamos al calor, René Descartes en el siglo XVII postuló que partículas de fuego impactaban en una conexión entre la piel y el cerebro. En tres oportunidades anteriores el premio Nobel reconoció el trabajo de investigadores interesados en el sistema nervioso somático: Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal fueron premiados en 1906 por sus trabajos sobre la estructura del sistema nervioso que incluían una descripción anatómica del sistema somatosensorial. Sir Charles Sherrington y Edgar Adrian recibieron el premio en 1932 por sus descubrimientos acerca de la función neuronal, incluyendo la descripción de las neuronas somatosensoriales y en 1944 Joseph Erlanger y Herbert Spencer Gasser, fueron reconocidos por sus descubrimientos acerca de las funciones diferenciales de las fibras nerviosas somatosensoriales aisladas.

Continuando con esa tradición de interés en los mecanismos de la percepción sensorial y en particular por sus estudios fundamentales acerca del sentido del tacto, David Julius y Ardem Patapoutian –quienes según la citación de la Asamblea del Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia han “descubierto los receptores para la temperatura y el tacto”– han sido distinguidos con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2021.

Cuando a comienzos de este año el premio Fronteras del Conocimiento de la Fundación BBVA recayó en estos mismos investigadores –que en los últimos años han compartido prestigiosas distinciones– Óscar Marín, secretario del jurado que lo otorgó y director del Centro de Trastornos del Neurodesarrollo en el King's College de Londres, resumió acertadamente las razones que lo motivaron: *“Aunque todavía no hayamos visto aplicaciones prácticas de estos descubrimientos, su potencial es tan enorme que no nos caben dudas de que es un hito transformador que merece ser reconocido. Entender cómo nuestro cuerpo es capaz de percibir los cambios de la temperatura o la presión es conceptualmente tan significativo que sorprende que no lo supiéramos hasta hace tan poco o, mejor dicho, que solo conociéramos la parte del circuito nervioso que procesa esta información pero no los sensores moleculares que utiliza. Es uno de esos hallazgos en los que resulta difícil intuir todo el alcance que puede llegar a tener en cuanto a aplicaciones, aunque ya se esté trabajando en algunas, como la gestión del dolor crónico y el control de la presión arterial”*.

David Julius, nacido en Nueva York, EE.UU. en 1955, trabajando en la Universidad de California en San Francisco, se propuso identificar un sensor que respondiera al dolor en las terminaciones nerviosas de la piel. Para ello utilizó la capsaicina, el compuesto activo del ají picante o chile, que provoca sensación

de ardor y calor. La idea para estudiar la capsaicina en la génesis del dolor surgió del trabajo de Nicholas Jancsó y sus colaboradores en Hungría en la década de 1940 quienes postularon que la capsaicina es un activador selectivo de un subconjunto de neuronas somatosensoriales. Ese hallazgo iluminó este campo de estudio e hizo que se utilizara la capsaicina durante muchos años como una suerte de prueba farmacológica del receptor al dolor, el nociceptor. Por supuesto, esto resultó especialmente interesante en el contexto de los efectos sensoriales ampliamente reconocidos de los chiles y otros pimientos.

Al cabo de complejos experimentos realizados con sus colaboradores a fines de la década de 1990, Julius logró identificar el gen que codifica el receptor de la capsaicina. Se trata de una proteína ubicada en la superficie de las células que se comporta como un canal: cuando se abre en respuesta al estímulo, permite el pasaje de iones de un lado al otro de la membrana celular generando así el impulso eléctrico en la terminación de la fibra nerviosa, impulso que llega hasta el sistema nervioso central. Julius descubrió que esta proteína receptora, denominada TRPV1, no solo es estimulada por la capsaicina sino también por altas temperaturas. Esta relación entre el calor y el dolor, que ahora parece obvia, no lo era tanto en ese momento.

Prosiguiendo esta línea de investigación, se propusieron encontrar el receptor al frío para lo que, ya alertados acerca de la relación entre temperatura y ciertos sabores, recurrieron al mentol presente en la menta, asociado a la sensación de frescura. Comprobaron que, en efecto, el receptor para el mentol y la baja temperatura es el mismo, al que denominaron TRPM8 y que, para asombro de Julius, se parecía al de la capsaicina. Asimismo, se descubrió que el receptor TRPV1 es estimulado por agentes tales como los compuestos químicos generados por la inflamación. Estos hallazgos iniciales condujeron a la identificación de una familia de canales proteicos similares involucrados en la detección de rangos específicos de irritantes y de temperaturas cálidas y frías, algunos de los cuales están alterados en síndromes de dolor familiar. Julius identificó también el receptor del picante del wasabi –un tipo de mostaza– y comprobó que está implicado en numerosos procesos, desde el ardor ocular que provoca cortar una cebolla hasta la acción del veneno de animales como el escorpión. A propósito de sus hallazgos, Julius señala: *“El descubrimiento del TRPV1 proporcionó una explicación molecular para sensaciones comúnmente experimentadas pero enigmáticas: la temperatura y el “picor” de los chiles. También reveló cómo detectamos un estímulo físico. De manera más general, la identificación del TRPV1 generó mucho entusiasmo para analizar las funciones fisiológicas de esos canales en mamíferos, ya que estas proteínas se habían estudiado principalmente en insectos, donde desempeñan un papel importante en la visión. En conjunto, el hallazgo puso a mi laboratorio en un rumbo orientado a profundizar en la fisiología de los canales iónicos y la biología del dolor, áreas que continúan cautivándonos en la actualidad”*.

Esos canales y los genes responsables de su síntesis, constituyen blancos interesantes para el desarrollo de nuevos fármacos para controlar el dolor. En relación a esta cuestión Julius comenta: *“El TRPV1 y otros canales ‘nociceptivos’ desempeñan un papel importante no solo en el dolor agudo, sino también en los mecanismos del dolor persistente, especialmente en el contexto de la lesión e inflamación tisular. Como tales, representan objetivos prometedores para nuevas clases de medicamentos analgésicos, diseñados para aliviar específicamente el dolor y que podrían usarse para tratar el dolor osteoartítico (el tipo más común de artritis), el dolor gastrointestinal u otros síndromes de dolor inflamatorio persistente”*.

Cuando Julius publicó el hallazgo del receptor de la capsaicina en 1997, Ardem Patapoutian –nacido en Beirut en 1967, de origen armenio y que había emigrado a los EE.UU. en 1986 huyendo de la guerra del Líbano– se graduaba en el California Institute of Technology y comenzaba a trabajar en las bases moleculares de la percepción sensorial. En 2010, ya en su laboratorio de Scripps Research en La Jolla, California, utilizando células aisladas sensibles a la presión, Patapoutian descubrió junto a su grupo una familia de proteínas peculiares que se activan con la fuerza mecánica del estiramiento causado por la presión y que están muy conservadas en todo el reino animal. Esos receptores a la presión son también canales iónicos a los que denominó Piezos, término derivado de *píesi*, presión en griego. Además de resultar esenciales para el tacto, los Piezos desempeñan un papel clave en la percepción de la posición del cuerpo, la propiocepción. También participan en la detección de la presión arterial ya que

están presentes en las terminaciones nerviosas de los vasos sanguíneos y participan en la función de otros órganos como, por ejemplo, los pulmones. Se los ha involucrado en la generación de numerosos trastornos hereditarios humanos y su descubrimiento permitió comprender la mecanobiología tanto en condiciones normales como patológicas. *“Cuando la vejiga urinaria está llena, se activan estos receptores y también son los que detectan un roce en la piel, una caricia y alertan que la piel está inflamada tras una quemadura solar”*, dice Patapoutian.

Tras el hallazgo inicial, se han sucedido velozmente los descubrimientos en este campo de investigación. El grupo de Patapoutian describió la estructura tridimensional de los receptores Piezo, lo que permitió comprender su funcionamiento mecánico: son grandes proteínas que entran y salen decenas de veces de la membrana de las células, como si fueran un hilo elástico enhebrado en la membrana, que se estira y encoge. Son moléculas muy grandes comparadas con otras, pero son submicroscópicas en tamaño y han evolucionado específicamente para sentir la presión. Tienen tres brazos y cada uno se desplaza a la parte exterior de la membrana celular: si se estira la membrana estos brazos sienten la tensión y abren los poros, con lo cual estas proteínas forman canales iónicos que pueden abrirse o cerrarse. Al estirarse se abren, entran los iones a la célula y esto es suficiente para activarla. Mediante este proceso, los estímulos mecánicos se convierten en señales químicas.

La originalidad de estos hallazgos reside en la comprensión de ese mecanismo de conversión. A propósito de los mismos, comenta Patapoutian: *“Hasta ahora hemos entendido la vida como un conjunto de sustancias químicas que hablan entre ellas, a través de la síntesis química, pero creo que cada vez más nos damos cuenta de que la mecanobiología, las fuerzas mecánicas, desempeñan un papel importante, en procesos que van desde la división celular hasta la audición, el tacto y el dolor. Lo que hemos descubierto hasta ahora es importante, pero es solo la punta del iceberg de esta ciencia nueva”*.

El aislamiento de los receptores mencionados ha hecho posible insertarlos en la membrana de células que carecen de ellos y estudiar muy detalladamente sus respuestas a diferentes estímulos lo que permitió descubrir nuevas funciones. En palabras de Patapoutian: *“Encontrar receptores es como identificar el picaporte de una puerta que lleva a una habitación. La habitación es algo que resulta misterioso para nosotros y que queremos entender. En este caso, la habitación podría ser el dolor, el tacto, o cualquier cosa. El receptor es como el primer punto de entrada: permite abrir la puerta y comenzar a investigar qué hay dentro de esa habitación”*.

Señala también: *“Comenzamos nuestro trabajo por amor a la ciencia pura, pero resulta interesante comprobar que también estamos descubriendo implicancias médicas inesperadas de nuestra investigación básica, en áreas como el dolor, la hipertensión, la aterosclerosis y la osteoporosis. ¿Quién hubiera predicho que, por ejemplo, estos receptores que identificamos podrían estar involucrados en la protección contra la malaria o en la susceptibilidad al exceso de hierro en la sangre? El mensaje general aquí es que debemos apoyar la ciencia básica, la ciencia por la ciencia misma ya que de ello surgirán beneficios prácticos. Durante el último año y medio de la pandemia hemos comprobado la importancia vital no solo del pensamiento científico racional sino también la creación de nuevos medicamentos para la salud y el bienestar de la sociedad”*. Este reconocimiento es, pues, un nuevo y oportuno recordatorio de la importancia de la ciencia básica. Coincide Óscar Marín, *“piensen en quienes trabajaban hace veinte años en la biología del ARN. Ni ellos podían imaginarse que habían encontrado la clave de una nueva generación de vacunas como las que hoy se utilizan contra el COVID”*.

Guillermo Jaim Etcheverry
e-mail: jaimet@retina.ar

Una muy completa bibliografía de los trabajos relacionados con el hallazgo de los receptores sensoriales, se encuentra en: *“Scientific background: Discoveries of receptors for temperature and touch (pdf)”*
<https://www.nobelprize.org/uploads/2021/10/advanced-medicine-2021.pdf>