
Receptores relacionados à percepção do toque e da temperatura: descobertas vencedoras do Prêmio Nobel de Medicina 2021

Ketley Paiva Cabral, Mariana Lôbo Moreira e Rafael do Couto Campos de Jesus*

A percepção das experiências sensoriais é fundamental para a sobrevivência da humanidade. Isso se confirma a partir da execução de atividades críticas, tais como identificar o odor de alimentos impróprios para o consumo, sentir o calor ao aproximar-se de um fogão, ouvir o som de carros buzinando e outros. Dessa forma, perceber o mundo ao nosso redor nos confere a capacidade de adaptação frente às alterações ambientais [1,2].

O sistema somatossensorial é responsável pela transdução e transmissão de estímulos mecânicos ou térmicos que derivam da superfície corporal ou dos órgãos internos para o sistema nervoso central. Assim, permite a sensação do tato, da temperatura, da dor, além da percepção do movimento e da posição corporal [1]. Entretanto, ainda havia o enigma a respeito da transdução dos estímulos físicos em impulsos elétricos no sistema nervoso [3].

No final dos anos 90, o mistério foi desvendado por David Julius e colaboradores, na Universidade da Califórnia, com a descoberta do receptor vaniloide de potencial transitório subtipo 1 (TRPV1). Para tanto, Julius e sua equipe elaboraram um experimento, supondo que um único gene seria capaz de tornar uma célula, normalmente insensível, sensível à capsaicina - composto químico contido nas pimentas e responsável por causar ardor e calor. Assim, organizaram uma biblioteca de DNAs complementares (cDNA) de corpos celulares de neurônios da raiz dorsal de camundongos que continham células ativadas por capsaicina e transfectaram células insensíveis com os cDNA [4].

Então, foi possível identificar o cDNA que gerava um ganho de função de sensibilidade à capsaicina em células originalmente insensíveis. Este gene codifica uma proteína da superfamília de receptores de potencial transitório. Ao final da pesquisa, este gene foi isolado e assim, pode-se codificar a proteína que recebeu o nome de TRPV1 [5]. Esse receptor é considerado polimodal, visto que está envolvido em estímulos de diferentes naturezas, tais como estímulos térmicos e químicos. Em seguida, Julius e sua equipe realizaram estudos com o TRPV1 que se comportou como um receptor sensorial de calor ativado diretamente por temperaturas consideradas dolorosas, sem a influência de outros fatores. Além disso, identificaram a presença do TRPV1 em aproximadamente 50% dos neurônios sensoriais a partir da análise de fragmentos de DNA equivalentes a genes sensíveis à capsaicina [1,3,5].

Essas evidências contribuíram significativamente para a identificação de outros receptores relacionados à detecção de estímulos térmicos no organismo. Julius e Ardem Patapoutian, independente um do outro, revelaram que o receptor de potencial transiente melastatina 8 (TRPM8) é responsivo ao frio a partir da utilização da substância química mentol. Assim como o TRPV1, a atividade

TRPM8 foi identificada com base em ensaios experimentais usando diferentes temperaturas [3].

Por outro lado, pesquisas referentes aos estímulos mecânicos desenvolveram-se no sentido de revelar qual mecanismo corporal percebe a aplicação do toque e da pressão. Posto isto, Ardem Patapoutian e seus colaboradores investigaram os sensores mecânicos ativados pelo toque físico. Para atingir este objetivo, eles identificaram uma linha de células mecanossensíveis, por meio de leves estímulos na membrana plasmática e gravações de eventuais correntes de resposta ao estímulo mecânico aplicado, utilizando uma técnica conhecida como patch-clamp (do inglês: patch-clamp recording) [4].

Após a identificação de 72 genes candidatos, seguiu-se a análise por meio de um segundo experimento, que consistia em silenciar cada um dos genes candidatos com fragmentos de RNA e aplicar o estímulo mecânico, avaliando a corrente de resposta por patch-clamp. O bloqueio da atividade do último gene candidato inibiu a corrente de ativação mecânica, e a proteína que o referido gene codificava foi chamada de Piezo 1. Posteriormente, por meio do mesmo procedimento, Patapoutian identificou um segundo mecanorreceptor, que foi chamado de Piezo 2 [4, 5].

Verificou-se o envolvimento dos receptores da família Piezo na transdução de sinal de força mecânica exercida sobre as células com atribuições relevantes para a propriocepção, tato, distinção de texturas e toques, além de atuar na regulação de processos fisiológicos [6]. Os receptores Piezo 2, por exemplo, apresentam um importante papel na regulação gastrointestinal, ativando uma resposta de liberação hormonal das células enterocromafins ao estímulo mecânico do conteúdo que passa pelo lúmen gastrointestinal [4].

A artrogripose é uma doença causada por mutações de perda de função no gene Piezo 2, que causa contrações congênitas nas articulações dos dedos das mãos e dos pés, além de redução significativa da propriocepção e do tato. Diversos pacientes com a doença não apresentaram reação dolorosa ao toque após inflamações de pele, o que sugere um provável papel crítico dos receptores Piezo 2 na alodinia tátil, ou seja, a dor causada por toque ou pressão leve sobre a pele do indivíduo [4].

O resultado dessas pesquisas revelou a forma com que a sensação somática proporciona a capacidade de sentir e interagir com o mundo. Além de preencher lacunas importantes, esses achados abrem portas para futuras descobertas e tratamentos.

Referências:

1. MLA style: Prize announcement. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Sun. 14 Nov 2021.
2. Logan DW. Hot to touch: the story of the 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Dis Model Mech.* 2021; 14(10):dmm049352. doi: 10.1242/dmm.049352

3. MLA style: Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Mon. 15 Nov 2021.
 4. Ernfors, Manira, Svenningsson. Scientific Background Discoveries of receptors for temperature and touch [Internet]. NobelPrize.org. 2021 [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/advanced-information/>
 5. Lauria PSS. Dor que queima: o canal TRPV1 e a percepção de estímulos dolorosos. DOL – Dor On Line. 2021, 247
 6. Nascimento PGBD. Transdução em neurônios sensoriais. DOL – Dor On Line. 2014, 173
-

* Alunos de graduação e iniciação científica/extensão da UnB - projeto de extensão.