



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**PAPEL DE LOS RECEPTORES DEL GUSTO EN**  
**LA FUNCIÓN DE LA VEJIGA URINARIA**

Autor: PILAR PÉREZ AYUSO

Fecha: 22 de julio de 2020

Tutor: MEDARDO VICENTE HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

## **ÍNDICE**

1	RESUMEN.....	2
2	KEYWORDS .....	2
3	INTRODUCCIÓN .....	2
4	OBJETIVOS.....	3
5	DESARROLLO .....	3
5.1	FISIOLOGÍA DEL GUSTO.....	3
5.2	RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G (GPCRs).....	4
5.2.1	Señal de activación de los receptores metabotrópicos .....	4
5.2.2	Estructura de los receptores acoplados a proteínas G .....	7
5.3	RECEPTORES IONOTRÓPICOS.....	9
5.3.1	Señal de activación de los receptores ionotrópicos gustativos y su estructura ....	9
5.4	PAPEL DE LOS RECEPTORES DEL GUSTO EN SISTEMAS ORGÁNICOS....	11
5.4.1	Receptores del gusto dulce.....	11
5.4.2	Receptores del gusto amargo.....	11
5.4.3	Receptores del gusto salado .....	12
5.4.4	Receptores del gusto ácido-agrio .....	13
5.5	TRACTO URINARIO.....	13
5.5.1	Células quimiosensoriales .....	13
5.5.2	Las células en cepillo colinérgicas de la uretra como quimiosensores polimodales .....	14
5.5.3	Fibras nerviosas sensoriales próximas a las <i>células en cepillo</i> uretrales .....	14
5.6	RECEPTORES DEL GUSTO EN EL TRACTO URINARIO .....	15
5.6.1	Receptores del gusto amargo (Tas2Rs).....	15
5.6.2	Receptores del gusto dulce (Tas1R2/Tas1R3) .....	17
5.6.3	Receptores del gusto salado (ENaC).....	18
6	CONCLUSIÓN .....	18
7	BIBLIOGRAFÍA.....	19

## 1 RESUMEN

Clásicamente se ha considerado que los receptores del gusto desempeñaban únicamente funciones relacionadas con dicho sentido. Sin embargo, en la última década diferentes estudios han mostrado la expresión de receptores gustativos, fundamentalmente para el gusto amargo, en los Sistemas Cardiovascular, Respiratorio, Digestivo y Renal desempeñando una amplia variedad de acciones en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, como son la regulación de la tensión de la musculatura lisa vascular y visceral, la apoptosis, la autofagia y el estatus antioxidativo celular.

El presente estudio tiene como objeto la revisión pormenorizada referida al papel que desempeñan los receptores gustativos en tejidos extraorales y más concretamente el papel de dichos receptores en el llenado y vaciado de la vejiga urinaria y su posible utilidad como dianas terapéuticas en trastornos motores de la vejiga urinaria.

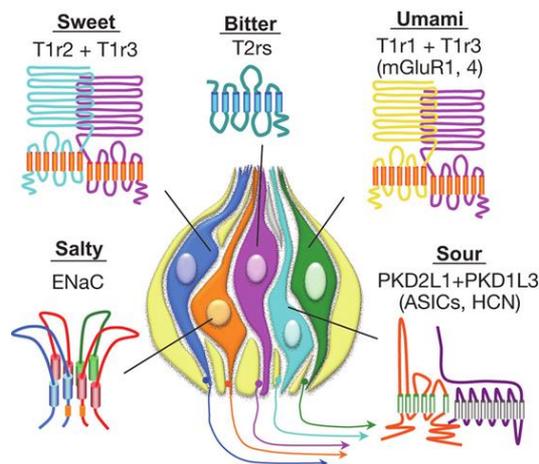
## 2 KEYWORDS

Receptores del gusto; vejiga urinaria; sabores dulce, salado, amargo, umami; papilas; señal de transducción, células quimiosensoriales, canales iónicos, dianas terapéuticas.

## 3 INTRODUCCIÓN

Diferentes estudios, recientemente, han demostrado que los receptores tienen distintas funciones no relacionadas con el gusto fuera de la cavidad oral. Así, receptores del gusto se encuentran en diferentes localizaciones, como el estómago, el intestino, el hígado, el páncreas, las vías respiratorias, el corazón, el cerebro, el riñón, la vejiga urinaria, el tejido adiposo, e incluso en los testículos, los ovarios y la placenta.

Diferentes mecanismos están involucrados en la acción extraoral de los receptores gustativos. Así, los receptores para los sabores dulce, amargo y umami son receptores metabotrópicos de 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G. Sin embargo, los receptores de los sabores salado y ácido son receptores ionotrópicos.



**Fig.1.** Estructuras de los receptores del gusto

Sweet= **dulce**, Bitter= **amargo**, Umami= **umami**, Salty= **salado**, Sour= **ácido**

Los receptores para los gustos dulce y amargo, que son los más estudiados hasta el momento, desempeñan una amplia variedad de efectos en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, entre los que cabe destacar acciones vasodilatadoras y /o vasoconstrictoras de la musculatura lisa vascular y visceral, regulación de la secreción de insulina, procesos inmunitarios, etc.

## 4 OBJETIVOS

El presente estudio tiene como objeto investigar el papel que desempeñan los receptores del gusto en la funcionalidad de la vejiga urinaria y la posible utilidad terapéutica de agonistas de dichos receptores en trastornos motores vesicales.

## 5 DESARROLLO

### 5.1 FISIOLÓGÍA DEL GUSTO

A lo largo de la cavidad oral nos encontramos distribuidos receptores del gusto específicos, que se estimulan dando lugar a la sensación gustativa que conocemos. Dicha sensación es producida como consecuencia de la conjugación de diferentes agentes químicos disueltos en la saliva con los receptores gustativos localizados en las papilas gustativas de la mucosa oral.

Esta sensación gustativa es complementada por otro tipo de receptores, además de los gustativos y olfativos, que aportan sensibilidad somatovisceral<sup>1</sup>: táctil, térmica, propioceptiva<sup>2</sup> y cinestésica<sup>3</sup>.

Principalmente los receptores del gusto se encuentran en la lengua, aunque también están presentes en el paladar, la epiglótis o las paredes de la faringe. La unidad funcional del sentido del gusto es el **botón gustativo** (1). Cada botón se compone por células gustativas y células de soporte. Aproximadamente una persona adulta suele tener unos 5000 botones gustativos, mientras que los niños cuentan con mayor cantidad y una distribución más amplia. En la lengua los botones gustativos se agrupan formando lo que conocemos como **papilas gustativas**, y estas a su vez se clasifican en distintos grupos: filiformes, fungiformes, foliadas y caliciformes.

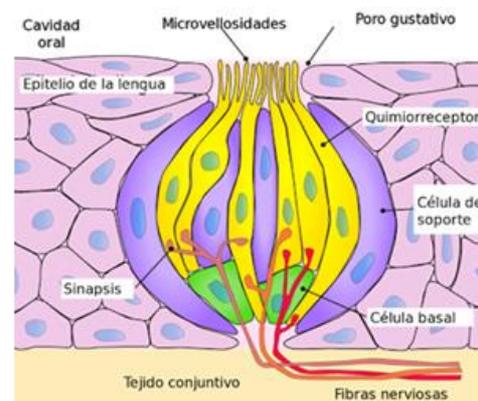


Fig.2. Botón gustativo

Las células gustativas tienen un origen epitelial, a diferencia de las células del receptor olfativo que tiene un origen nervioso, lo cual determina que son células en constante renovación siendo su duración media de unos diez días. Se mantienen activas debido a factores tróficos que son transportados por el axón, pero finalmente las propias células son las responsables de la especificidad de la respuesta a los estímulos que llegan (2). Estos botones gustativos se estimulan cuando se despolariza la membrana de sus células, y esa despolarización llega cuando se aplica una sustancia estimulante que provoca una disminución en el potencial de membrana. Esta variación del potencial de membrana de la célula gustativa es lo que se conoce como **potencial receptor para el gusto**. El mecanismo que desencadena el potencial receptor está mediado por la unión de las sustancias estimulantes con receptores de membrana que a su vez activan canales iónicos que permiten la despolarización de la célula.

Los principales sabores que detectamos se deben a diferentes agentes químicos disueltos en la saliva (3):

<sup>1</sup> **Sensibilidad somatovisceral**: sensibilidad en piel y vísceras.

<sup>2</sup> **Propiocepción**: sentido que informa al organismo de la posición de los músculos, es la capacidad de sentir la posición relativa de partes corporales contiguas.

<sup>3</sup> **Cinestesia**: conjunto de sensaciones de origen muscular o articular que informan acerca de la posición de las diferentes partes del propio cuerpo en el espacio.

- **Los sabores salado y ácido se deben a sales:**  
El sabor salado se produce por sales ionizadas (cationes principalmente). Los principales canales implicados son los canales de  $\text{Na}^+$  no sensibles al voltaje.  
El sabor ácido es generado por el acúmulo de hidrogeniones ( $\text{H}^+$ ).
- **Los sabores dulce, amargo y umami se producen por sustancias orgánicas:**  
La transducción de estas señales se lleva a cabo por receptores ligados a proteínas G.  
El sabor dulce se produce generalmente por azúcares, glicoles, alcoholes, mientras que el sabor amargo se caracteriza porque suele ser producido por alcaloides y sustancias orgánicas de cadena larga con nitrógeno. Finalmente, el sabor umami, responsabilidad de los aminoácidos como el glutamato, está más relacionado con el dulce.

Las sensaciones gustativas se adaptan rápidamente; esta adaptación es casi completa tras un minuto de estimulación continua. En el caso del gusto se cree que la adaptación se produce a nivel del Sistema Nervioso Central, a diferencia de otros sistemas sensoriales en los que la adaptación se produce a nivel del receptor.

¿Cómo llega la sensibilidad gustativa de la lengua a conseguir una adaptación central? (4)

Esta sensibilidad se vehiculiza por 3 pares craneales: VII (nervio facial), IX (nervio glossofaríngeo) y X (nervio neumogástrico). Las aferencias gustativas siguen su camino hacia el Tronco del Encéfalo y hacen sinapsis en el tracto solitario del bulbo raquídeo. Desde aquí, salen ramas hacia el Hipotálamo lateral, la Amígdala y el Tálamo. Desde el Tálamo, donde se establecen relaciones cruzadas con otras aferencias linguales y olfativas, se proyectan hacia el lóbulo parietal de la Corteza Cerebral o Corteza Somestésica. En el trayecto de subida hacia el Córtex se condiciona la conducta alimenticia a través de la formación reticular, debido a las conexiones con neuronas de los núcleos motores. La existencia de estas conexiones permite que haya diferentes circuitos neuronales en el tronco del encéfalo que se activan y desencadenan respuestas características, como secreción de saliva o insulina (5), así como diferentes movimientos linguales (2).

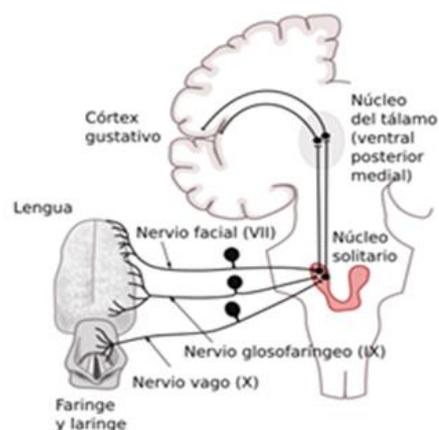


Fig. 3. Vías nerviosas gustativas

## 5.2 RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G (GPCRs)

Los receptores del gusto acoplados a proteínas G son los más estudiados fuera de la cavidad oral; llevan a cabo más actividades relacionadas con otros Sistemas Orgánicos y sin relación con la propia sensación gustativa. Los receptores del gusto que tienen funciones extraorales no se encuentran formando grupos o papilas sino que principalmente son proteínas aisladas, formando parte probablemente de un denominado Sistema Difuso Quimiosensorial. Dicho Sistema participa en diferentes acciones, como la detección de partículas irritantes, el control de la secreción líquida al lumen de la vía respiratoria, la inmunidad innata, la regulación del apetito, el control de la microbiota, la proliferación celular, la relajación y/o contracción de la musculatura lisa y la regulación de actividad cardíaca.

### 5.2.1 Señal de activación de los receptores metabotrópicos

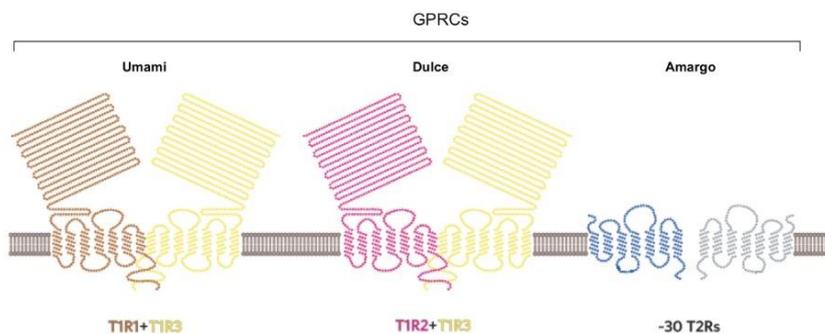
Los mecanismos que actúan en la activación de los receptores del gusto son bastante similares en la lengua y en los tejidos extraorales. Cuando un ligando (agonista) se une al GPCR del gusto, proteínas G asociadas inician una cascada de señalización intracelular. Esta cascada cuenta con subunidades activadoras:  $G\alpha$ ,  $G\beta\gamma$ ; y con subunidades inhibitoras:  $G_i$  (6).

Tanto los receptores del gusto dulce como amargo pertenecen a la vía de proteínas G y se activan por una señalización intracelular similar. Las principales diferencias se encuentran en que los receptores pertenecen a distintas familias (7):

- Receptor del gusto **dulce**: **T1R**, que incluye dos isoformas llamadas **T1R2 y T1R3**. Estas isoformas se estimulan con azúcares, incluidos glucosa, sacarosa y fructosa (8).
- Receptor del gusto **umami**: relacionado con el dulce. Pertenecen a la familia **T1R1** y cuenta con dos isoformas: **T1R1 y T1R3**.

Estas combinaciones demuestran que tanto la expresión en solitario de la T1R1 y T1R2 no son activas; ambas necesitan la combinación con T1R3 para formar un **heterodímero** activo que actúe como proteína receptora. T1R1, T1R2 y T1R3 son subunidades que pertenecen a una pequeña familia de GPCRs de clase C.

- Receptor del gusto **amargo**: la familia a la que pertenece es la **T2R**. Esta familia cuenta con **25 isoformas** diferentes en humanos y son activados por diferentes compuestos amargos, como lactonas sesquiterpénicas, estricnina o denatonio. Un único agonista de los receptores del gusto amargo puede estimular múltiples isoformas de T2R, mientras que un único receptor con una isoforma puede responder a múltiples agonistas. Muchos de estos receptores pertenecen a lo que se conoce como “*receptores huérfanos*” cuyos ligandos aun no han sido identificados (9).



**Fig. 4.** Estructura de tipos de receptores del gusto asociados a proteínas G

Los GPCRs son receptores asociados a un miembro de la familia de proteínas de unión de nucleótido de guanosina (proteína G). La transducción de la señal a través de GPCR se desencadena por la activación de 3 componentes esenciales:

1. Un receptor de membrana plasmática con 7 segmentos helicoidales transmembrana
2. Una proteína G que alterna entre forma activa (GTP unido) e inactiva (GDP unido)
3. Un enzima efector o canal iónico en la membrana plasmática que es regulado por la proteína G activada

La proteína G estimulada por el receptor activado intercambia el GDP unido por GTP, se disocia el receptor ocupado y se une a un enzima próximo, alternando su actividad. El enzima activado genera un segundo mensajero que afecta a dianas más alejadas de la ruta.

Una de las clases de GPCRs está acoplada a través de una **proteína G** a la activación de la **fosfolipasa C** (PLC) de la membrana que es específica para la hidrólisis del PIP<sub>2</sub> (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato). En esta clase es donde se encuentran los **receptores del gusto dulce, umami y amargo** (6) (8) (9).

Cuando un estímulo se une a su receptor específico en la membrana plasmática, el complejo cataliza el intercambio GTP-GDP en una proteína asociada: G<sub>q</sub>. A su vez, la proteína G<sub>q</sub> activada, activa la PLC específica para PIP<sub>2</sub> que cataliza la producción de dos potentes segundos mensajeros: **diacilglicerol** e **IP<sub>3</sub>** (inositol 1,4,5-trifosfato). El IP<sub>3</sub> se difunde desde la

membrana hasta el retículo endoplasmático donde se une a receptores de  $IP_3$  que producen la apertura de canales de  $Ca^{2+}$  de la membrana del retículo sarcoplásmico y la salida de  $Ca^{2+}$  al citosol. La  $[Ca^{2+}]$  en el retículo es 10000 veces que la existente en el citoplasma de manera que cuando se abren los canales de  $Ca^{2+}$  regulados por compuerta, el  $Ca^{2+}$  fluye de manera rápida hacia el citosol y la  $[Ca^{2+}]$  citosólica aumenta de manera repentina hasta  $10^{-5}$  M. Como consecuencia del aumento de  $[Ca^{2+}]$  intracelular aumenta, asimismo, el flujo de  $Na^+$  a través del canal **TRPM5** (canal catiónico miembro de la subfamilia M). La entrada de  $Na^+$  despolariza la célula y causa la liberación de ATP a través de hemicanales de **uniones gap**<sup>4</sup> o a través del canal iónico **CALHM1** (modulador 1 de la homeostasis de calcio, dependiente de voltaje). Finalmente, el ATP activa los receptores purinérgicos en las fibras nerviosas de las papilas gustativas, el resultado es un impulso nervioso que se transmite al centro del sabor en el Sistema Nervioso Central para iniciar la percepción del sabor. La cascada de señalización se produce en la papila lingual para dar lugar a la sensación gustativa que nosotros apreciamos.

Los receptores del gusto extraorales cuentan al menos con 3 mecanismos distintos de activación (10):

### 1- Regulación celular autónoma

Este mecanismo se encontró en los cilios móviles del epitelio de las vías respiratorias humanas. Los compuestos amargos producen un aumento de la  $[Ca^{2+}]$  dosis-dependiente y en consecuencia aumenta la frecuencia del latido ciliar. Este mecanismo actúa en el músculo liso de las vías respiratorias donde los agonistas de los receptores del gusto amargo producen broncodilatación a través de la activación de canales de  $K^+$  activados por  $Ca^{2+}$  de alta conductancia (BK) y consecuente hiperpolarización de membrana por salida de  $K^+$  al medio extracelular. Asimismo, las subunidades  $\beta\gamma$  de la **gustducina**<sup>5</sup> son críticas para las sustancias amargas que inducen la relajación de las vías respiratorias.

### 2- Regulación paracrina

Fue identificada en células pequeñas y especializadas del intestino denominadas *células enteroendocrinas* (EEC). El aumento de  $Ca^{2+}$  por la activación de los T2R permite la liberación de la hormona peptídica colecistoquinina (CCK), la cual, actúa a través de receptores CCK2 en los enterocitos vecinos para promover la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (ABCB1) que bombea toxinas de sustancias amargas fuera de las células, o actúa a través de receptores CCK1 en las fibras sensitivas del nervio vago que transmite las señales al cerebro para controlar la ingesta de alimentos. Las células solitarias quimiosensoriales (SCC) de la cavidad nasal y vomeronasal<sup>6</sup> liberan acetilcolina debido a la estimulación con sustancias químicas amargas o señales bacteriológicas (9). La acetilcolina (11) entonces activa los receptores nicotínicos en las fibras nerviosas sensoriales cercanas, que a su vez disminuyen la frecuencia respiratoria y cierran el órgano vomeronasal o, como alternativa, inducen inflamación neurogénica en la cavidad nasal. Las células de los mechones (células quimiosensoriales) en el intestino orquestan la inmunidad tipo 2 a la infección parasitaria a través de la cascada canónica del receptor de

---

<sup>4</sup> **Uniones gap**: canales o poros en la membrana lipídica que permiten el paso bidireccional de iones y pequeñas moléculas, como el ATP, el cAMP, el  $IP_3$ , el glutamato u otras moléculas de tamaño menor a 1 kD, de una célula a otra adyacente.

<sup>5</sup> **Gustducina**: proteína G asociada con el gusto y el sistema gustativo, que se encuentra en algunas células receptoras del gusto. Se sabe que juega un papel importante en la transducción de estímulos amargos, dulces y umami.

<sup>6</sup> Órgano vomeronasal: **órgano de Jacobson**, auxiliar del sentido del olfato en algunos vertebrados. Se localiza en el hueso vómer, entre la nariz y la boca. Las neuronas sensoras dentro del órgano detectan distintos compuestos químicos.

sabor GPCR, y también forman un circuito de alimentación que da como resultado su propia hiperplasia.

### 3- Regulación endocrina

Estas señales actúan en tejidos o células donde la activación de los T2R libera hormonas que pueden circular por la sangre. Así, las EECs intestinales liberan péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), el cual, difunde por fluidos extracelulares para entrar a la circulación, y después estimula la liberación de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas.

## 5.2.2 Estructura de los receptores acoplados a proteínas G

### Receptor del gusto dulce

Las sustancias que producen el sabor dulce se detectan por un único receptor heterodímero compuesto por dos subunidades: **T1R2** y **T1R3** (12). Desde su descubrimiento en la lengua, el receptor T1R2/T1R3 se ha demostrado que se expresa en órganos extraorales, incluido el estómago, el intestino, el páncreas, la vejiga, el tejido adiposo y el cerebro. El receptor del gusto T1R2/T1R3 responde a varios compuestos químicos, como azúcares naturales, edulcorantes naturales y artificiales, algunos D-aminoácidos y proteínas causantes del sabor dulce. Además se ha visto que T1R3 tiene la habilidad de formar un homodímero sensible a monosacáridos y disacáridos pero solo en altas concentraciones. Hay que destacar que la subunidad T1R3 se une con T1R1 para formar el receptor heterodímero del **umami (T1R1/T1R3)**, que es sensible a L-aminoácidos (como el glutamato o el aspartato). La expresión heteróloga funcional de T1R1 y T1R2 revelan que estas subunidades no son activas por sí mismas. Tanto T1R1 como T1R2 y T1R3 son miembros de una pequeña familia de receptores acoplados a proteínas G de clase C (receptores metabotrópicos de glutamato). Se caracterizan por su conformación de Venus atrapamoscas. Los GPCR de clase C comparten una arquitectura común: incluyen un largo dominio aminoterminal (ATD). Este incluye un dominio VFT (dominio de Venus) y un dominio pequeño rico en cisteína (CRD), el cual conecta el dominio aminoterminal (ATD) con el dominio  $\alpha$ -helicoidal transmembrana (TMD) característico de los GPCRs (12).

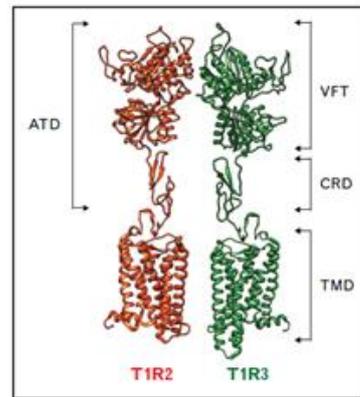


Fig. 5. Esquema del receptor del gusto dulce

El mecanismo de transducción, que es común para la detección de sustancias dulces, umamis y amargas, permite la despolarización de la membrana generando un potencial de acción y permitiendo la liberación de adenosina trifosfato (ATP), transmisor para activar aferentes gustativas. Algunos **inhibidores** (12) específicos del gusto dulce han sido utilizados como herramientas farmacológicas en los estudios de señales de cascadas de transducción, o para investigar las funciones fisiológicas del receptor del gusto dulce en tejidos orales y extraorales. Los inhibidores más estudiados son:

- 1- El **lactisol**: inhibidor competitivo selectivo de la percepción del gusto dulce en humanos,
- 2- La **gurmarina**: potente inhibidor del receptor del gusto dulce en roedores.

### Receptor del gusto amargo

Las distintas especies han evolucionado con distinto número de isoformas de receptores T2: hay 25 en humanos y 35 en ratones (8) (13). La expresión de los **T2R**, además de en la

cavidad oral, se ha encontrado en sistemas extraorales como el sistema digestivo, respiratorio o genitourinario, cerebro y células inmunológicas. Los papeles que llevan a cabo estos receptores trabajan en procesos tan diversos como la inmunidad innata, secreción, contracción, reproducción y micción. Los T2R se caracterizan por su polimorfismo. Estos dictan la preferencia por el gusto (en la cavidad oral) y la fisiopatología en los sistemas extraorales (10). Ciertos estudios recientes han demostrado que existen cambios en el gusto amargo debido a variantes y polimorfismos de los T2R. De todos, el polimorfismo más estudiado es el **T2R38**. Dicha proteína tiene dos variantes comunes que difieren en el **residuo** de aminoácido de las posiciones **49, 262 y 296**. La variable funcional contiene prolina, alanina y valina, respectivamente, en estas posiciones, y el genotipo es nombrado como **PAV**; mientras que la variable no funcional contiene alanina, valina e isoleucina, denominándose genotipo **AVI** (9) (10). Además, la combinación de estas variantes genera tres genotipos comunes:

- dos homocigotos: PAV/PAV y AVI/AVI
- un heterocigoto: PAV/AVI

Se ha descubierto que el genotipo PAV/PAV tiene un radio de infección bacteriana Gram negativas mucho más bajo que los otros dos genotipos. También se ha visto que los genotipos no funcionales (AVI/AVI y AVI/PAV) están presentes en más del 90% de población con rinosinusitis crónica, sometándose a cirugía sinusal endoscópica funcional. Esto conlleva a que personas con homocigotos funcionales T2R38 tienen más del triple de posibilidad de mejora en resultados quirúrgicos cuando se compara con pacientes crónicos que poseen homocigotos no funcionales, o heterocigotos. El polimorfismo de T2R38 también se relaciona con otros trastornos, como cáncer y caries.

Los receptores amargos humanos TAS2Rs no se expresan únicamente en las células epiteliales de la mucosa de la lengua y en las células de las vías respiratorias altas, también se han encontrado en las células epiteliales del colon y el estómago, y en las células epiteliales cornificadas de la piel. Asimismo, una alta expresión de TAS2R38 se ha identificado en la placenta (14).

La existencia de agonistas y antagonistas de los T2Rs posibilita el estudio de los papeles fisiológicos que llevan a cabo los propios T2Rs. Un método para determinar ligandos es aislar células que expresen T2Rs conocidos y estimularlas con sustancias amargas. Esto podría aplicarse a células que expresan un número escaso de T2Rs, y se usaría menos en aquellas células que expresan múltiples T2Rs. Como ocurre con los agonistas, los antagonistas de T2R pueden interactuar con uno o múltiples T2R. Igualmente, un único T2R podría ser inactivado por más de un antagonista.

Algunos de los inhibidores que han sido descubiertos son:

- 1- **Probenecid**: inhibe los T2R16, T2R38 y T2R43 humanos, pero no T2R31. Se usa como tratamiento clínico de la gota e hiperuricemia.
- 2- **GIV3727**: inhibidor del receptor del gusto dulce, inhibe T2R31 y T2R43.
- 3- **Sakuratenina, 6-metoxisakuratenina y jaceosidina**: aisladas de las hojas de una planta nativa de Norte América, *Eriodictyon californicum*. Son antagonistas de T2R31.
- 4- **3 $\beta$ -hidroxipelenólido y 3 $\beta$ -hidroxi dihidrocostunólido**: son lactonas sesquiterpénicas derivadas de plantas comestibles que inhiben bastantes T2Rs con distinta sensibilidad.
- 5- **Ácido  $\gamma$ -aminobutírico y Na, Na-Bis(carboximetil)-L-lisina**: inhibidores competitivos de quinina que activan los T2R4.
- 6- **4'-fluoro-6-metoxiflavanona, 6,3'-dimetoxiflavanona y 6-metoxiflavanona**: flavonas que se ha descubierto que inhiben T2R39. Además **6-metoxiflavanona** también inhibe T2R14.

Estos antagonistas podrían ser útiles para demostrar los papeles fisiológicos que llevan a cabo los T2R que se expresan en diferentes células y tejidos extraorales. Pero, no obstante, el número de antagonistas y el número de T2R donde actúan es limitado por lo que es necesaria una investigación continua.

### 5.3 RECEPTORES IONOTRÓPICOS

A diferencia de los receptores metabotrópicos, los receptores gustativos ionotrópicos son aquellos en los que la proteína *per se* es un canal iónico (3)(15).

#### 5.3.1 Señal de activación de los receptores ionotrópicos gustativos y su estructura

##### Receptor del gusto salado

Las sustancias que producen que apreciemos el sabor salado se detectan mediante **canales de sodio epiteliales (ENaC)**<sup>7</sup>. Estos canales iónicos se encuentran localizados en la membrana celular, permiten el transporte de Na<sup>+</sup> por difusión facilitada y con amplia distribución orgánica, incluyendo estructuras como el colon, el riñón, el pulmón, la placenta y el endotelio vascular (16). Se caracteriza por ser un heterómero con 3 subunidades homólogas generalmente: 3 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,3 $\gamma$ , pero en algunas ocasiones presenta una subunidad adicional  $\delta$ . Estas subunidades forman un trímero alrededor del poro por el cual se mueven los iones Na<sup>+</sup>. Cada subunidad posee (17):

- 1- extremos amino/carboxílico en la superficie extracelular,
- 2- dos hélices transmembrana M1 y M2,
- 3- un largo *loop* extracelular.

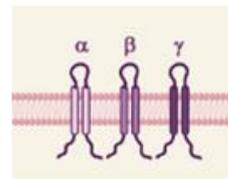


Fig. 6. Estructura del canal ENaC

Estos canales son activados por la vasopresina y la aldosterona, y además son sensibles a la **amilorida**<sup>8</sup> (8) y **sus análogos**, que se unen a las 3 subunidades del canal simultáneamente bloqueando el poro iónico. Su regulación es compleja: la llevan a cabo tanto los cambios de presión hidrostática, como el estiramiento del canal, además de las proteasas que escinden el propio canal ENaC y lo activan. Este, a diferencia de los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de ligando, en condiciones fisiológicas permite el paso continuo de iones Na<sup>+</sup>. Su actividad además se regula por dos mecanismos:

- 1- Cambios en el tiempo en el que permanecen abiertos
- 2- Número de canales que permanecen insertos en la membrana (equilibrio entre síntesis y degradación)

Se ha comprobado que estos canales pueden ser inhibidos por sustancias endógenas: **aprotinina**, **bikunina**, **nexina-1**; y la expresión de los mismos depende de la aldosterona, la tasa de movimiento de iones Na<sup>+</sup> por el canal, además de la concentración intracelular de Na<sup>+</sup> (17).

<sup>7</sup> ENaC: canal de sodio no neuronal 1 o canal de sodio sensible a amilorida. Canal iónico unido a la membrana celular y que es permeable para el litio, protones y especialmente iones de sodio. El canal de sodio epitelial es un canal de transporte pasivo y uno de los canales iones más selectivos en el organismo.

<sup>8</sup> Amilorida: fármaco diurético del tipo ahorradores de potasio, que se administra en el tratamiento de la hipertensión y en la insuficiencia cardíaca congestiva.

## Receptor del gusto ácido

Tradicionalmente se han propuesto varios mecanismos por los que se reconoce el sabor ácido. Sin embargo, actualmente sólo el heterodímero **PKD2L1/PKD1L3** se ha encontrado que se expresa en las células del gusto (3)(8). Este heterodímero forma parte de la subfamilia TRPP (policistina), donde se incluye la **TRPP2** que es a la que pertenece (18). La subfamilia TRPP es una de las 6 que forman los canales **TRP (canales catiónicos de potencial del receptor transitorio**, “Transient Receptor Potencial”) y su función se basa en la *mecanosensación* (19). Estos canales se descubrieron en 1989 a través de experimentos llevados a cabo en una cepa mutante de la mosca de la fruta *Drosophila*, y mostraban una elevación transitoria de potencial en respuesta a estímulos lumínicos, permitiendo una corriente de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  similar a la que origina el Potencial del Receptor. Los canales TRP se encuentran en la membrana celular y poseen permeabilidad no selectiva a cationes monovalentes y al  $\text{Ca}^{2+}$ , siendo ligeramente mayor para este último (19).

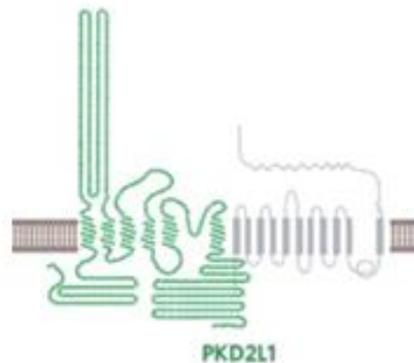
La estructura de estos canales TRP es parecida a la de los canales de  $\text{K}^+$ . Están formados por:

- 1- Seis subunidades transmembranales: dos forman el poro central (subunidades 5 y 6) a través del cual pasan los iones, y las otras cuatro forman un tetrámero rodeando el poro (subunidades 1-4),
- 2- Una hélice  $\alpha$  (en el lado extracelular), la cual define la permeabilidad a los cationes,
- 3- una compuerta menor que regula la entrada de los iones al canal formada por las terminaciones citoplasmáticas de la subunidad 6.

Esta es la estructura general de los canales TRP, pero además poseen dominios diferenciales que son los que han permitido la clasificación de las 6 subfamilias (19).

El gen PKD2 codifica para la subfamilia TRPP2 (20) y se descubrió en mayo de 1996, cuando se encontró mutado en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD).

El receptor PKD2L1 no solo se encuentra en las células gustativas, también en células cerebrales, siendo más bien un receptor de pH o sensor de protones en el líquido cerebroespinal y ventricular (21). La transducción del gusto ácido se produce por contactos sinápticos con fibras nerviosas, empleando como neurotransmisor la serotonina (5HT) (21).



**Fig.7.** Estructura del canal PKD2L1

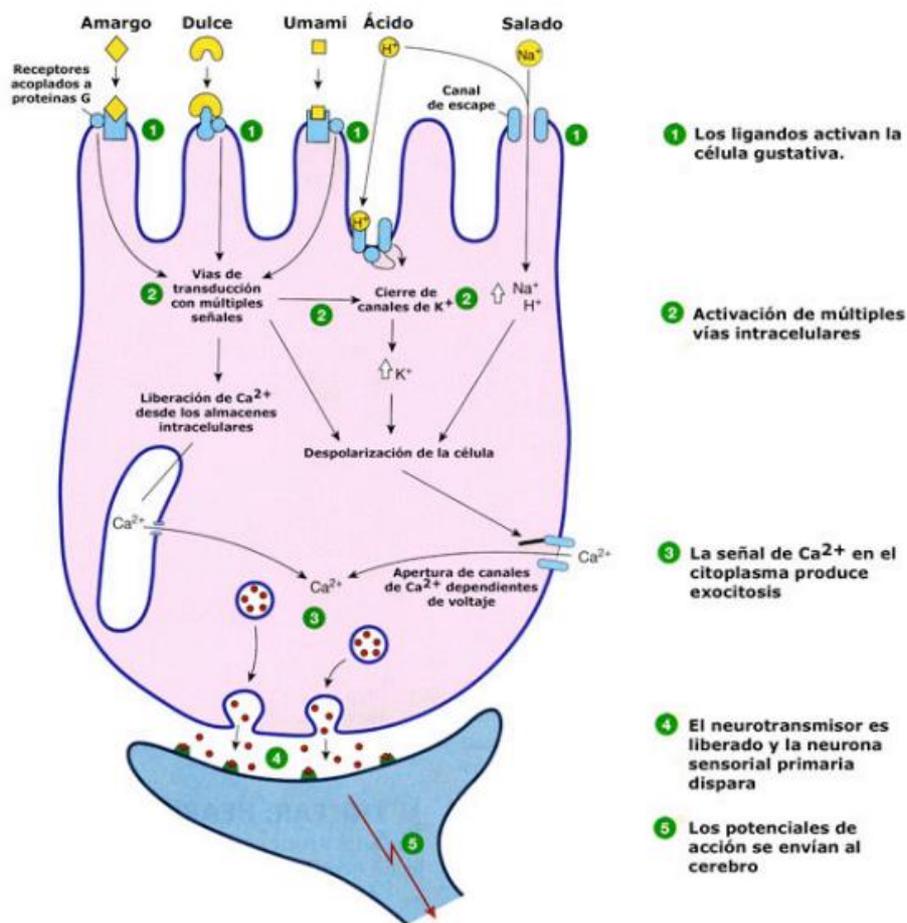


Fig. 8. Esquema de transducción de los distintos sabores (22)

## 5.4 PAPEL DE LOS RECEPTORES DEL GUSTO EN SISTEMAS ORGÁNICOS

Los receptores del gusto desempeñan distintas funciones no gustativas en los Sistemas Orgánicos tanto en condiciones fisiológicas como fisiopatológicas.

### 5.4.1 Receptores del gusto dulce

Los receptores del gusto dulce están involucrados en la producción de insulina a través de la estimulación de la actividad secretora de las células  $\beta$ -pancreáticas e indirectamente promoviendo la liberación de GLP-1, la cual, incrementa la liberación de insulina pancreática (8). Antagonistas de los receptores del gusto dulce disminuyen la cantidad de espermatozoides, repercutiendo, así, negativamente en la fertilidad masculina, mientras que los agonistas de dichos receptores favorecen la fertilidad. Los receptores del gusto expresados en el intestino y otros órganos endocrinos, así como el tejido adiposo (12) podrían tener, asimismo, un papel importante en el metabolismo de la glucosa y su disfuncionalidad podría influir en la patogénesis de la diabetes tipo II y la obesidad.

### 5.4.2 Receptores del gusto amargo

El receptor del gusto amargo se caracteriza por sus distintas isoformas y polimorfismos, los cuales, se asocian a alguna patología, y aquí se recogen algunas tanto en isoformas humanas como algunas que son características de ratón (10):

<b>Trastornos y enfermedades asociadas a T2R</b>		
<b>Tipo T2R</b>	<b>Estructura afectada</b>	<b>Alteración</b>
<b>T2R38</b>	Vías respiratorias altas humanas	Relacionado con la susceptibilidad, severidad y pronóstico de rinosinusitis crónicas, así como la creación de biofilms bacterianos en pacientes crónicos
	Intestino grueso humano	Grupo no funcional de T2R38 ha aumentado el riesgo de cáncer colorrectal en población de origen caucásico
	Cavidad oral humana	Asociado con la inmunidad innata gingival y el riesgo de caries dentales
	Mucosa del colon humano	Aumenta el número de células inmunorreactivas T2R38 en sujetos con sobrepeso y obesidad
<b>T2R19</b>	Sangre	El haplotipo T2R19 está asociado con la alterada homeostasis de glucosa e insulina
<b>T2R50</b>	Corazón	Enfermedad cardiovascular
<b>T2R42</b>	Tiroides	Modificación en los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas
<b>T2R16</b>	Organismo	Asociado con la longevidad
<b>T2Rs</b>	Leucocitos humanos	Regulados en leucocitos en pacientes asmáticos graves
<b>T2Rs</b>	Cerebro humano	La expresión de T2R5 y T2R50 está disminuida, mientras que la expresión de T2R10 y T2R13 está aumentada en la fase premotora y parkinsoniana la corteza frontal
<b>T2R4</b>	Mama humana	Los T2R4 están expresados de manera deficiente en las células mamarias cancerígenas
<b>T2R105</b>	Testículo de ratón	La reducción de los T2R105 produce infertilidad masculina
	Riñón de ratón	La ablación de los T2R105 produce un incremento del tamaño del glomérulo y el túbulo renal y disminuye la densidad celular en el glomérulo
<b>T2R16, T2R135 y T2R143</b>	Corazón de ratón	La inanición aumenta la expresión de estos T2Rs por 2, hasta triplicarla

Los estudios más exhaustivos y más recientes llevados a cabo sobre los receptores del gusto amargo se centran en las funciones que desarrollan en el Sistema Respiratorio, destacando la función de inmunidad innata (9) y la broncodilatación, siendo una posible diana para fármacos contra patologías como el asma (10) (23).

### 5.4.3 Receptores del gusto salado

Los canales de sodio sensitivos a amilorida (ENaCs) como quimiosensores pueden estar correlacionados con esta actividad farmacológica del gusto salado (7). Procesos obstructivos y la falta de fluidos o acumulación de los mismos pueden estar asociadas con alteraciones de la expresión de estos canales, ya sea a la baja por déficit de la expresión de  $\text{Na}^+$  o al alza por exceso de reabsorción de  $\text{Na}^+$ . Un déficit en la expresión de estos canales en el epitelio cístico de animales con enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, contribuye a la cistogénesis<sup>9</sup>. Estos canales también están asociados a patologías respiratorias, como la fibrosis quística o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), consecuencia de la sobreexpresión de dichos receptores y consecuente exacerbación de reabsorción de  $\text{Na}^+$ . Asimismo canalopatías del ENaC se asocian con el desarrollo de bronquiectasias y procesos isquémicos cerebrovasculares. Por tanto, un funcionamiento normal de la transducción del

<sup>9</sup> **Cistogénesis:** formación de quistes.

gusto salado ayuda a prevenir obstrucciones y acúmulos de fluidos en los Tractos Urinario y Respiratorio o en los vasos sanguíneos.

#### 5.4.4 Receptores del gusto ácido-agrio

Estos receptores están relacionados con funciones orexigénicas (7) ya que bebidas carbonatadas, detectadas por este receptor, producen la secreción de la hormona grelina cuya función es aumentar la ingesta de alimentos. Sin embargo, el ácido acético produce el efecto contrario reduciendo la ingesta de alimentos debido a un aumento de la saciedad y estimulan procesos digestivos y metabólicos. Por otro lado, tiene efectos beneficiosos sobre el corazón ya que el ácido ascórbico (vitamina C) es un potente antioxidante y se asocia con la reducción de factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, los agonistas del receptor del gusto ácido desarrollan una trascendental acción cardioprotectora (7). Asimismo, una ingesta excesiva de comida con sabor ácido/agrio produce estomatitis, halitosis, urticaria, pápulas, acidez o inflamación articular y se está estudiando si antagonistas de dichos receptores podrían utilizarse como agentes antiinfecciosos, astringentes o antihemorrágicos (7).

### 5.5 TRACTO URINARIO

La vejiga urinaria es el órgano responsable del almacenamiento y eliminación periódica de orina. La disfuncionalidad vesical como la que acontece en la vejiga hiperactiva se caracteriza por la existencia de contracciones no miccionales continuadas de la pared vesical que originan pérdidas de orina y urgencia miccional repercutiendo negativamente en la calidad de vida de los pacientes (13). La etiología es complicada, pero incluye el aumento de la actividad aferente, el descenso del control inhibitor, y el aumento de la sensibilidad del músculo detrusor a la estimulación nerviosa eferente. La prevalencia de esta disfunción vesical es del 12 % en hombres y mujeres. De hecho, en pacientes con edad superior a 65 años la prevalencia puede llegar a aumentar al 31 %. El tratamiento farmacológico de primera línea sigue siendo fármacos anticolinérgicos a pesar de sus efectos secundarios, como boca seca, estreñimiento o visión borrosa. A día de hoy esta disfunción afecta a unos 400 millones de personas en todo el mundo por lo que es indispensable la identificación de nuevas terapéuticas para su resolución.

#### 5.5.1 Células quimiosensoriales

El Tracto Urinario permite el paso de orina en una sola dirección, pero es relativamente frecuente el paso de bacterias patógenas que asciendan, produciendo así infección en los riñones o los testículos. Para evitar este riesgo, el Tracto Urinario cuenta con células quimiosensoriales que protegen de contenido potencialmente peligroso.

El Tracto Respiratorio cuenta con células quimiosensoriales en la mucosa, denominadas “*células en cepillo*”, que utilizan la transducción de las señales de los receptores del gusto para detectar componentes peligrosos y desencadenar reflejos protectores (9)(23). En el Sistema Urogenital se han identificado células quimiosensoriales colinérgicas, polimodales, en la uretra de mamíferos, que es la vía de entrada de bacterias y compuestos nocivos a las vías urinarias (11). Estas células **uretrales** desempeñan un papel similar al desarrollado por las *células en cepillo* del Tracto Respiratorio y presentan receptores de los gustos **amargo** y **umami** que responden a la estimulación con sustancias amargas (denatonio), umami (glutamato), y con *Escherichia coli*. Están cerca de fibras nerviosas sensoriales que expresan receptores nicotínicos de acetilcolina, y la aplicación intrauretral de denatonio aumenta la actividad del músculo detrusor de la vejiga en ratones anestesiados.

La mayoría de las células quimiosensoriales en cepillo del Tracto Respiratorio emplean la acetilcolina como molécula de señalización y se detectan rápidamente en ratones empleando la **GFP**<sup>10</sup> (11). Esta GFP es impulsada por el promotor de la enzima sintetizadora de acetilcolina, la **acetiltransferasa de colina**<sup>11</sup> (ChAT-eGFP). En el Sistema Urogenital de dos cepas de ratón ChAT-eGFP se observaron células ChAT-eGFP<sup>+</sup> solitarias en el epitelio de la uretra, pero no en los revestimientos epiteliales de la pelvis renal, uréteres, vejiga urinaria y segmento pélvico del conducto deferente (8) (11). Estas células son distintas de la población de células neuroendocrinas uretrales que expresa el producto del gen de la proteína, la serotonina y la cromogranina A<sup>12</sup> (8). A diferencia de estas células neuroendocrinas, casi todas las células ChAT-eGFP<sup>+</sup> uretrales (> 90%) expresan **villina**<sup>13</sup> y muestran un mechón de microvellosidades apicales y basolaterales adicionales, características que definen las *células en cepillo* del Tracto Respiratorio. Una población adicional significativa de células uretrales positiva en villina (>50%) carece de fluorescencia de ChAT-eGFP<sup>+</sup>, lo que indica la presencia de poblaciones distintas de células de cepillo uretrales colinérgicas y no colinérgicas. Estas células usan la transducción de los receptores del gusto para detectar sustancias amargas, y emplean la acetilcolina para estimular la cascada de señalización paracrina.

### 5.5.2 Las células en cepillo colinérgicas de la uretra como quimiosensores polimodales

Los miembros de la familia de Tas1R (Tas1R1-3) participan en la percepción del dulce y umami (L-aminoácidos libres). Las células uretrales quimiosensoriales colinérgicas aisladas expresan RNAmensajero codificado para Tas1R1 y Tas1R3, mientras que la expresión de Tas1R2 no se detecta. La coexpresión de Tas1R1-Tas1R3 produce el receptor de umami. En consecuencia, las *células en cepillo* uretrales responden con un aumento de [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> intracelular al glutamato sódico, además del denatonio y ATP. La mayoría de células (~86%) responden tanto al agonista del receptor amargo (denatonio), como al glutamato, exhibiendo las propiedades de un **quimiosensor polimodal**: amargo/umami. Sin embargo, no todas las sustancias amargas desencadenan respuestas en las células en cepillo de la uretra (11). Además de los estímulos de sustancias amargas y umamis, el uropatógeno *Escherichia coli*, inactivado por calor, también desencadena un aumento de [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> intracelular.

### 5.5.3 Fibras nerviosas sensoriales próximas a las *células en cepillo* uretrales

El subtipo de receptor dominante nicotínico de acetilcolina (nAChR) de neuronas viscerosensoriales contiene la subunidad  $\alpha 3$ , y esas neuronas proyectan al Tracto Urinario Inferior de los roedores. En ratones que expresan GFP para este promotor se identificó una densa red de fibras nerviosas en el subepitelio uretral, que se proyectan hacia *células en cepillo* positivas en villina. Debido a que las fibras nerviosas sensoriales uretrales están

---

<sup>10</sup> **GFP**: proteína verde fluorescente (Green Fluorescent Protein). Proteína producida por la medusa *Aequorea victoria*, que emite fluorescencia en la zona verde del espectro visible. El gen que codifica esta proteína está aislado y se utiliza habitualmente en biología molecular como marcador.

<sup>11</sup> **Acetiltransferasa de colina**: enzima que se sintetiza en el cuerpo de una neurona. Ella luego se transfiere a la terminal nerviosa a través del flujo de axoplasma. El papel de acetiltransferasa de colina es unir la acetil-CoA a la colina, resultando en la formación del neurotransmisor acetilcolina.

<sup>12</sup> **Cromogranina A**: granina más abundante en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP). Es el mejor marcador tumoral en los TNE-GEP y puede ser útil en otros tumores con diferenciación neuroendocrina.

<sup>13</sup> **Villina**: proteína de unión a actina de 92,3 kDa. Como proteína, se trata de una estructura con múltiples dominios tipo gelsolina asociados a una pequeña zona C-terminal consistente en una horquilla de alfa hélices estabilizadas mediante enlaces hidrofóbicos. Se emplea como marcador.

relacionadas con el **reflejo miccional** y coordinan la **contracción** muscular de la **vejiga** y la **uretra**, se evalúa el acoplamiento reflejo entre la detección amarga uretral y la actividad del detrusor. La coexpresión de patrones de distintos componentes de la cascada de transducción los receptores del gusto y ChAT-eGFP sugieren la presencia de más de un tipo de células quimiosensoriales en la uretra, incluyendo una forma colinérgica que usa PLC $\beta$ 2 y TRPM5, proteínas esenciales para la percepción de amargo y umami en la cavidad orofaríngea para la señal de activación. Este patrón de señalización implica la estimulación de G $\beta\gamma$  de la PLC $\beta$ 2 con la posterior liberación de Ca<sup>2+</sup> de los depósitos intracelulares. El papel de la subunidad Ga de la proteína  $\alpha$ -gustducina, la cual se espera que active una fosfodiesterasa, está menos claro. En las papilas gustativas esta gustducina está coexpresada con T1R1-3 en la parte posterior de la lengua, y su ablación genética disminuye, pero no anula, el gusto amargo y umami. Del mismo modo, la gran mayoría (>90%) de las *células en cepillo* colinérgicas de la uretra responden a sustancias amargas (denatonio) y umami (L-glutamato), pero solo aproximadamente un tercio coexpresan  $\alpha$ -gustducina. Una característica notable de las células quimiosensoriales colinérgicas/TRPM5<sup>+</sup> de la uretra es la coexpresión de receptores del gusto de las familias Tas1R y Tas2R y el resultado de la respuesta polimodal a ambos estímulos: amargo y umami.

En el gusto orofaríngeo, lo amargo representa un estímulo aversivo, desagradable; mientras que el umami representa un estímulo gratificante. Sin embargo, en otras mucosas, como la de la uretra, estas cualidades representan contenido potencialmente peligroso. Las bacterias producen y secretan sustancias que activan los receptores del gusto amargo. Algunas sustancias producidas por *Pseudomonas aeruginosa*, bacterias Gram-, uno de los microorganismos predominantes en los catéteres asociado a infecciones del Tracto Urinario, activan estos receptores. Por otro lado, el metabolismo del glutamato está unido al potencial patológico de *Proteus mirabilis* en el Tracto Urinario, y aminoácidos libres facilitan el crecimiento bacteriano en la orina. Así, las células polimodales quimiosensoriales de los gustos amargo/umami quizás sirvan para ampliar el espectro y detectar sustancias potencialmente peligrosas en el lumen de la uretra. Asimismo estas células quimiosensoriales responden a *E.coli* inactivada por calor, la causa principal de las infecciones del Tracto Urinario.

Como conclusión se propone un concepto de control de la vejiga urinaria que involucra una célula quimiosensorial colinérgica no identificada previamente, la cual, controla la composición química del microambiente luminal uretral en busca de contenido potencialmente peligroso.

## 5.6 RECEPTORES DEL GUSTO EN EL TRACTO URINARIO

### 5.6.1 Receptores del gusto amargo (Tas2Rs)

En el año 2016 se realizó un estudio por el *Institutional Review Board of Peking University First Hospital* y el *Institute of Biophysics Committee* (13). En este se buscaba cómo los receptores del gusto amargo actuaban a nivel urinario, y si era posible que fueran una diana para desórdenes como la vejiga hiperactiva o la obstrucción de salida vesical. Las muestras fueron obtenidas de 26 pacientes con cáncer de vejiga pero se excluyeron aquellos que tenían las capas del músculo liso del detrusor muy afectadas por el carcinoma. Se usaron asimismo vejigas de ratones adultos. Los tejidos extraídos de los músculos lisos detrusores se analizaron mediante experimentos en **baños de órganos**<sup>14</sup> y con **RT-qPCR**<sup>15</sup>.

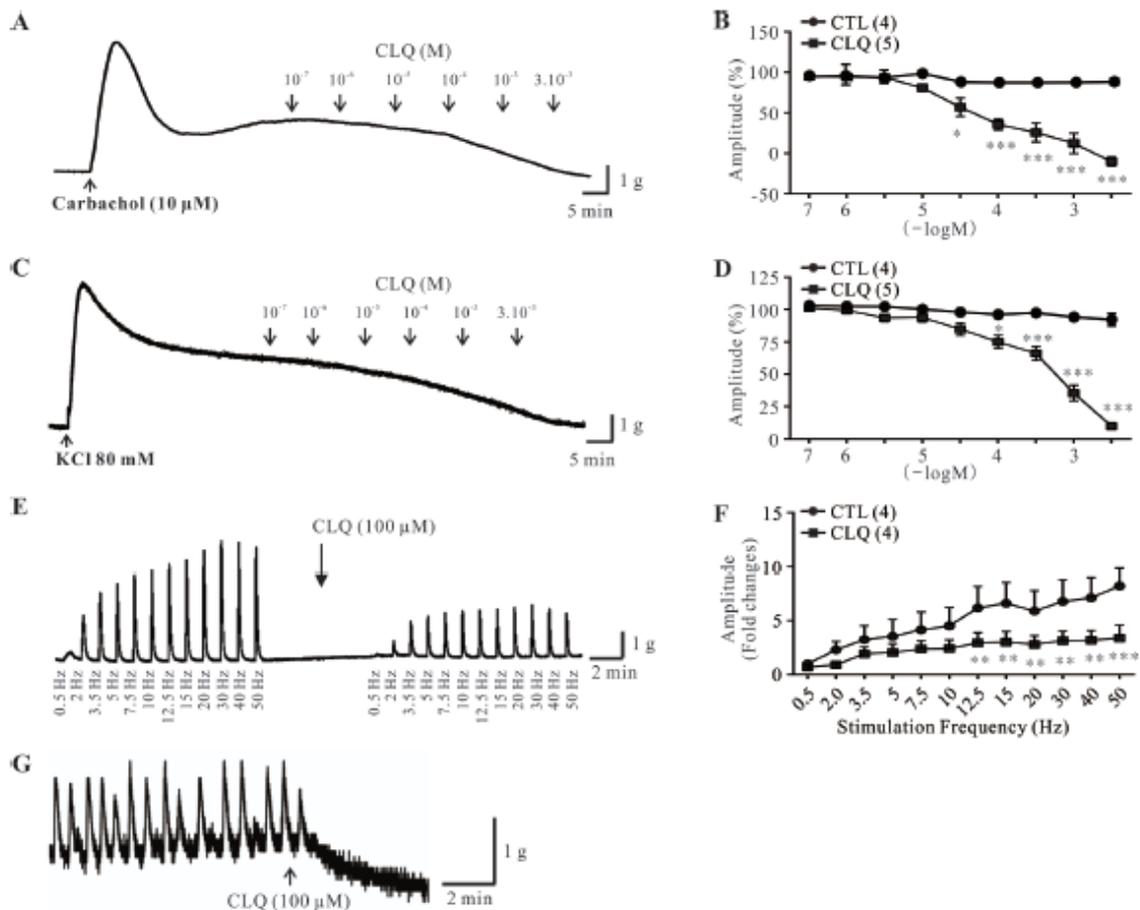
---

<sup>14</sup> **Baños de órganos aislados:** aislados se utilizan para estudiar el efecto de la droga/sustancias químicas en tejidos aislados in vitro.

Se observó que diferentes subtipos de Tas2Rs se expresaban en ratones y humanos, siendo algunos homólogos de las distintas especies. Sin embargo, muchos de los expresados en humanos no se detectaron en ratones, lo que significaba que estos son únicamente específicos de la especie humana. En el músculo liso del detrusor humano se encontraron 17 de los 25 subtipos de los Tas2R, mientras que en el de los ratones se encontraron 19 de los 35. Tras la activación de Tas2R se vio que estos receptores inducen una gran relajación tanto en el músculo liso detrusor de humanos como en ratones. No obstante, se pudo observar una contracción transitoria previa a la relajación en ratones, mientras que esta respuesta no se produce en la vejiga humana sugiriendo así que la cascada de señalización y activación varía entre especies.

En el detrusor humano, tras realizar la RT-qPCR y detectar los Tas2R, se determinó la función de los mismos con cloroquina (CLQ). La cloroquina, un agonista de los Tas2R, no modificaba la tensión basal del músculo detrusor pero reducían la contracción generada por el carbachol, el KCl y la estimulación eléctrica transmural.

Para estudiar el papel de los Tas2R en el detrusor de los ratones se emplearon 3 agonistas amargos: **cloroquina**, **denatonio** y **quinina**. Se vio que la cloroquina producía una respuesta bifásica: primero había una ligera contracción y después se relajaba completamente el músculo, inhibiendo la contracción producida por el carbachol. Además, tanto el denatonio como la quinina decrecían los niveles de contracción producida por el carbachol, pero dependían de su concentración.



<sup>15</sup> **RT-qPCR:** PCR cuantitativa de transcripción inversa. Los transcritos de RNA se cuantifican por transcripción inversa en cDNA en primer lugar, y luego se lleva a cabo la qPCR.

**Fig. 9.** Efecto de la cloroquina en estímulos inducidos y contracciones espontáneas del músculo liso detrusor humano (13):

- A) y B)** Datos originales y resumidos que muestran los efectos del vehículo (control) y la cloroquina en las contracciones inducidas por carbacol.
- C) y D)** Datos originales y resumidos que muestran los efectos del vehículo (control) y la cloroquina en las contracciones inducidas por KCl.
- E) y F)** Datos originales y resumidos que muestran los efectos de la cloroquina en las contracciones producidas por campo eléctrico.
- G)** Datos originales de las contracciones espontáneas en ausencia y presencia de cloroquina.

La hiperactividad del detrusor es una de las principales causas de la vejiga hiperactiva (OAB). Como se vio que la activación de Tas2R relajaba el detrusor, se estudió si esta activación sería efectiva para la OAB. La cloroquina suprimía los síntomas de la vejiga hiperactiva. De hecho 30 mg/kg diarios de cloroquina durante 6 semanas atenuan la obstrucción ureteral inducida por hipertrofia del detrusor. Por tanto la activación de los Tas2R produce la relajación del detrusor, podría ser de utilidad terapéutica en patologías motoras vesicales como la vejiga hiperactiva.

Los receptores del gusto amargo en el tracto urinario podrían constituir, asimismo, componentes esenciales de los mecanismos patogénicos de las infecciones/inflamaciones en el Tracto Urinario, que se desencadenan por componentes microbianos. Estos componentes se conocen como *moléculas señal de quorum sensing*<sup>16</sup> (24). La activación de estos receptores podrían activar señales inflamatorias, además de liberar óxido nítrico producido por efectos microbianos detectados tras la activación de estos receptores. La respuesta antiinflamatoria de la estimulación del receptor del sabor amargo están mediadas a través de vías que involucran el factor nuclear  $\kappa\text{B}$ <sup>17</sup> mediante la activación de la señalización de los sensores metabólicos y de estrés, la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina y la nicotinamida adenina dinucleótido dependiente de la regulación de información de tipo de apareamiento silencioso 2 homólogo 1 (sirtuina 1<sup>18</sup>), que resulta en la síntesis de citoquinas antiinflamatorias/quimioquinas y factores antimicrobianos. Estas, en última instancia y en condiciones normales, conducen a la eliminación de la agresión microbiana.

Por tanto, los receptores del gusto amargo en el Tracto Urinario podrían ser una posible diana terapéutica para procesos infecciosos en el Sistema Urogenital.

### 5.6.2 Receptores del gusto dulce (Tas1R2/Tas1R3)

Un estudio llevado a cabo en el año 2011 por la *American Urological Association Education and Research* (25) demostró que existían receptores del gusto dulce T1R2 y T1R3 en el

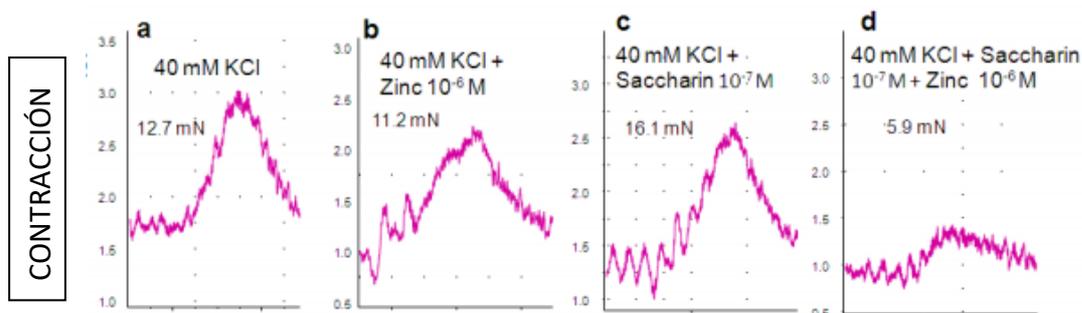
---

<sup>16</sup> **Quorum sensing:** proceso en el cual la acumulación de moléculas señales permite a una célula individual percibir el número de bacterias (densidad celular) que tiene a su alrededor por la detección y reacción con estos compuestos. Con esto inician la expresión coordinada de genes específicos, lo que implica un cambio en su comportamiento hacia una fase multicelular.

<sup>17</sup> **Factor nuclear  $\kappa\text{B}$ :** NF- $\kappa\text{B}$  es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN. NF- $\kappa\text{B}$  se encuentra en la mayoría de tipos de células animales y está implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citoquinas, radiación ultravioleta, LDL oxidadas y antígenos bacterianos o virales.

<sup>18</sup> **Sirtuina 1 (SIRT-1):** enzima desacetilasa que contribuye a la regulación celular.

urotelio<sup>19</sup> de las vejigas de humanos y ratones. En el urotelio estos receptores se expresan en la membrana celular, y particularmente en las células *en paraguas/sombrilla*. Estas células reciben este nombre porque cada célula superficial cubre dos o más células basales, y son características de la histología del urotelio. En este estudio se utilizaron vejigas de 18 ratas de laboratorio y biopsias del músculo detrusor de 5 mujeres. Se demostró que la contracción de la vejiga aumentaba si se añadían edulcorantes artificiales, como la sacarina. Sin embargo, este efecto era abolido en las vejigas desprovistas de urotelio. Asimismo, el sulfato de zinc bloqueaba el efecto potenciador de la sacarina en la contracción de la vejiga.



**Fig. 10.** Efectos en la respuesta contráctil producida por KCl en la vejiga (25):

- a) Vejiga normal (contracción por KCl)
- b) Vejiga con efecto de sulfato de zinc
- c) Vejiga con efecto de sacarina
- d) Vejiga con efecto de sacarina + sulfato de zinc

Estos resultados sugieren un papel relevante de los receptores del gusto dulce en la contracción de la vejiga urinaria.

### 5.6.3 Receptores del gusto salado (ENaC)

A pesar de que la mayoría de receptores del gusto encontrados en el Tracto Urinario forman parte de los receptores asociados a proteínas G también se han identificado receptores de canales iónicos, como el del gusto salado. La expresión de cada subunidad ENaC son significativamente mayores que los de los controles en pacientes con obstrucción ureteral humana, lo que sugiere la implicación de ENaC expresada en el epitelio de la vejiga en la transducción mecanosensorial en las vías aferentes de la vejiga. Recientemente se ha identificado ENaCs en el epitelio del túbulo contorneado distal regulando el equilibrio de  $\text{Na}^+$ , el volumen de fluido extracelular, y la presión sanguínea, regulada por la aldosterona. Mutaciones en las subunidades de estos canales producen el **Síndrome de Liddle** o **pseudoaldosterismo**. Se caracteriza por ser una enfermedad genética rara, que produce una hipertensión temprana y severa por la retención de sal urinaria debida a esas mutaciones.

Asimismo, una dieta excesivamente salada puede inducir a efectos negativos y problemas asociados a estos canales.

## 6 CONCLUSIÓN

Los receptores del gusto, en función de su estructura, su activación y su cascada de transducción, llevan a cabo actividades muy variadas en los diferentes Sistemas Orgánicos, y no únicamente funciones gustativas como se pensaba. La investigación futura va dirigida al

<sup>19</sup> **Urotelio:** recubrimiento de las vías urinarias, que comprenden la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra.

estudio del papel de dichos receptores como posible diana terapéutica frente a enfermedades o trastornos en los que influyen, evitando las posibles patologías o consiguiendo una curación.

En lo concerniente a la función que desempeñan en el Sistema Urogenital, esta se asocia principalmente a los receptores metabotrópicos tanto los del gusto dulce como amargo, aunque también se han visto funciones llevadas a cabo por los receptores ionotrópicos del gusto salado. Los receptores del gusto amargo, estimulados con sustancias agonistas entre las que destacan el denatonio o la cloroquina, producen relajación del músculo liso detrusor, siendo beneficioso en trastornos como la vejiga hiperactiva. Por otro lado, también son protectores de las vías urinarias, detectando sustancias perjudiciales y/o bacterias uropatógenas. Los agonistas de los receptores del gusto dulce producen contractilidad de la vejiga urinaria. Por último, los receptores del gusto salado se asocian con obstrucciones de fluidos y con el equilibrio de sales. Por todo ello es necesario estudios dirigidos al papel desempeñado por los receptores del gusto extraorales, tanto en el Sistema Urogenital como en el resto de Sistemas Orgánicos.

## **7 BIBLIOGRAFÍA**

1. Latorre R, López Barneo J, Llinas R. Biofísica y fisiología celular [Internet]. Universidad de Sevilla. Secretariado de publicaciones.; 1996. 539–547 p. Available from: <https://books.google.es/books?id=jgVxyb2JIOgC&pg=PA539&lpg=PA539&dq=botones+gustativos+pubmed&source=bl&ots=rRoXM467IN&sig=ACfU3U2HhKrDWI2iLgP6es47WkPxbxyoxA&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwiX28uBruDpAhU7C2MBHQLdCoYQ6AEwAXoECAwQAQ#v=onepage&q=botones gustativos pub>
2. Morales Puebla JM, Mingo Sánchez EM, Caro García MÁ. Fisiología del gusto [Internet]. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2015. Available from: <https://seorl.net/PDF/Cavidad oral faringe esofago/069 - FISILOGÍA DEL GUSTO.pdf>
3. Hernández Calderón ML, Díaz Barriga Arceo S. La bioquímica y fisiología del sabor. Rev Educ Bioquímica - Medigraphic [Internet]. 2019;38:100–4. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2019/reb194c.pdf>
4. Sentidos especiales [Internet]. Universidad de Cantabria. 2017. p. Tema 3. Available from: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=576>
5. Kok BP, Galmozzi A, Littlejohn NK, Albert V, Godio C, Kim W, et al. Intestinal bitter taste receptor activation alters hormone secretion and imparts metabolic benefits. Mol Metab [Internet]. 2018;16(August):76–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.07.013>
6. Nelson DL, Cox MM. Lehninger: Principios de bioquímica (6ª edición). 6ª. Omega; 2015. 437–451 p.
7. Gilca M, Dragos D. Extraoral Taste Receptor Discovery: New Light on Ayurvedic Pharmacology. Evidence-based Complement Altern Med. 2017;2017.
8. Yamamoto K, Ishimaru Y. Oral and extra-oral taste perception. Semin Cell Dev Biol [Internet]. 2013;24(3):240–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcd.2012.08.005>
9. Patel NN, Workman AD, Cohen NA. Role of Taste Receptors as Sentinels of Innate Immunity in the Upper Airway. J Pathog. 2018;2018:1–8.
10. Lu P, Zhang CH, Lifshitz LM, ZhuGe R. Extraoral bitter taste receptors in health and disease. J Gen Physiol. 2017;149(2):181–97.
11. Deckmann K, Filipski K, Krasteva-Christ G, Fronius M, Althaus M, Rafiq A, et al. Bitter triggers acetylcholine release from polymodal urethral chemosensory cells and

- bladder reflexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(22):8287–92.
12. Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):379–85.
  13. Zhai K, Yang Z, Zhu X, Nyirimigabo E, Mi Y, Wang Y, et al. Activation of bitter taste receptors (tas2rs) relaxes detrusor smooth muscle and suppresses overactive bladder symptoms. *Oncotarget*. 2016;7(16):21156–67.
  14. Wölfle U, Elsholz FA, Kersten A, Haarhaus B, Schumacher U, Schempp CM. Expression and functional activity of the human bitter taste receptor TAS2R38 in human placental tissues and JEG-3 cells. *Molecules*. 2016;21(3).
  15. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger: Principios de bioquímica*. 2015. 468 p.
  16. García Pérez A. Enfermedades asociadas a mutaciones en el canal de sodio epitelial (ENaC) [Internet]. Madrid; 2017. Available from: [http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Poster/ALMUDENA\\_GARCIA\\_PEREZ.pdf](http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Poster/ALMUDENA_GARCIA_PEREZ.pdf)
  17. Galizia L, Ojea A, Kotsias BA. REGULACION POR PROTEASAS DEL CANAL DE SODIO SENSIBLE AL AMILORIDE (ENaC) [Internet]. Vol. 71, *Medicina (Buenos Aires)*. Buenos Aires; 2011. 179–182 p. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/158829679.pdf>
  18. Canales TRP [Internet]. Investigación Traslacional en Arritmias Cardiacas Hereditarias (ITACA). 2017. Available from: <https://www.itaca.edu.es/canales-TRP>
  19. Herrera E, Galindo R, Diaz IJ, Vargas L. Los canales TRP y su participación en la termotransducción. Universidad Industrial de Santander, Colombia [Internet]. 2008;110–9. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3438/343835680006.pdf>
  20. Busch T, Köttgen M, Hofherr A. TRPP2 ion channels: Critical regulators of organ morphogenesis in health and disease. *Cell Calcium* [Internet]. 2017;66:25–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.005>
  21. Fuentes A, Fresno MJ, Santander H, Valenzuela S, Gutiérrez MF, Miralles R. Sensopercepción Gustativa: una Revisión Gustatory Sensory Perception: a Review. *Int J Odontostomat*. 2010;4(2):161–8.
  22. El gusto en los vertebrados. Univ Val [Internet]. :1–8. Available from: <https://www.uv.es/ramo/quimio/GustoVert.pdf>
  23. Nayak AP, Villalba D, Deshpande DA. Bitter Taste Receptors: an Answer to Comprehensive Asthma Control? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(10).
  24. Welcome MO. The bitterness of genitourinary infections: Properties, ligands of genitourinary bitter taste receptors and mechanisms linking taste sensing to inflammatory processes in the genitourinary tract. *Ejog Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020;247:101–10. Available from: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(20\)30083-X/abstract](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(20)30083-X/abstract)
  25. Elliott RA, Kapoor S, Tincello DG. Expression and distribution of the sweet taste receptor isoforms T1R2 and T1R3 in human and rat bladders. *J Urol*. 2011;186(6):2455–62.