

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud
Línea de investigación: Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico

**DISTRIBUCION DE LA TENTONINA
EN EL SISTEMA NERVIOSO SOMATOSENSORIAL
PERIFERICO HUMANO:
COLOCALIZACION CON OTRAS MECANOPROTEINAS**

Iván Claudio Suazo Galdames

Oviedo 2022

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud
Línea de investigación: Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico

**DISTRIBUCION DE LA TENTONINA
EN EL SISTEMA NERVIOSO SOMATOSENSORIAL
PERIFERICO HUMANO:
COLOCALIZACION CON OTRAS MECANOPROTEINAS**

Iván Claudio Suazo Galdames

Director
José A. Vega Álvarez

Oviedo 2022



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: DISTRIBUCION DE LA TENTONINA EN EL SISTEMA NERVIOSO SOMATOSENSORIAL PERIFERICO HUMANO: COLO-CALIZACION CON OTRAS MECANOPROTEINAS	Inglés: DISTRIBUTION OF TENTONIN IN THE HUMAN SOMATOSENSORY PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM: CO-LOCALIZATION WITH OTHER MECANOPROTEINS

2.- Autor	
Nombre: IVAN CLAUDIO SUAZO GALDAMES	DNI:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

DISTRIBUCION DE LA TENTONINA EN EL SISTEMA NERVIOSO SOMATOSENSORIAL PERIFERICO HUMANO: CO-LOCALIZACION CON OTRAS MECANOPROTEINAS

Introducción.- La mecanosensibilidad es la parte de la somatosensibilidad que detecta las fuerzas. El proceso se inicia en formaciones sensitivas periféricas conocidas genéricamente como corpúsculos sensitivos. Estos están conectados funcionalmente con las neuronas mecanosensitivas de los ganglios raquídeos y de los pares craneales. Las bases moleculares de la mecanosensibilidad se basan en la presencia de canales iónicos mecano-sensibles en los corpúsculos sensitivos y las neuronas sensitivas de las que dependen. Hasta la fecha se han identificado varias mecanoproteínas que son necesarias o requeridas para la mecanosensación-mecanotransducción. Recientemente se ha caracterizado una proteína con propiedades de mecanoproteína denominada tentonina 3. Actualmente solo se conoce de ella su distribución en el ganglio nodoso y terminales nerviosos del mismo en el arco aórtico del ratón y no existen datos en el hombre.

Hipótesis.- Tentonina 3 y otras posibles mecanoproteínas, especialmente PIEZO2, están presentes en las neuronas de los ganglios raquídeos humanos, en poblaciones separadas o superpuestas, y en los terminales axónicos de los corpúsculos sensitivos cutáneos de las neuronas sensitivas primarias.

Objetivos.- El objetivo general del estudio es contribuir al conocimiento de la biología de la mecanosensibilidad, es especial del tacto. Los objetivos específicos fueron: 1.- Estudiar la distribución de tentonina 3 en los ganglios raquídeos lumbares y en la piel digital glabra humana. 2.- Estudiar la distribución de diferentes mecanoproteínas (ASIC2, TRPV4, PIEZO2) en las neuronas de los ganglios raquídeos humanos y su posible co-localización con la tentonina 3. 3.- Estudiar la distribución de diferentes mecanoproteínas



(ASIC2, TRPV4, PIEZO2) en los corpúsculos sensitivos de la piel glabra digital humana y su posible co-localización con la tentonina 3. 4.- Analizar la existencia de las mecanoproteínas ASIC2, TRPV4, PIEZO2 y tentonina 3 en las células gliales satélites y glía terminal en los ganglios raquídeos y corpúsculos sensitivos, respectivamente, humanos.

Material y técnicas.- Se utilizó material de los fondos del grupo SINPOS (Registro Nacional de Biobancos, Sección colecciones, Ref. C-0001627) obtenido en cumplimiento de la legislación española (RD 1301/2006; Ley 14/2007; DR 1716/2011; Orden ECC 1414/2013). Todas las muestras fueron fijadas en formol tamponado al 10%, e incluidas en parafina. El material incluyó muestras de: ganglios raquídeos (n = 21, con rangos de edades entre 39 y 73 años) y de piel (n = 48, con rangos de edades entre 19 y 68 años). El estudio se llevó a cabo en las dependencias y laboratorios del Departamento de Morfología y Biología Celular de la Universidad de Oviedo (Laboratorio 9.11) y Sección de Patología Animal del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. Los estudios de microscopía láser confocal se llevaron a cabo en el Servicio de Microscopía Fotónica y Análisis de Imágenes de los Servicios Científico Técnico de la Universidad de Oviedo.

Se analizaron mediante técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia asociada a microscopía láser confocal, y un análisis cuantitativo. Se utilizaron anticuerpos primarios anti- proteína PGP 9.5, anti-proteína S100, y anti las mecanoproteínas ASIC2, Piezo2, Piezo1, TRPV4 y tentonina. En análisis cuantitativo se realizó utilizando un sistema automático de análisis de imágenes (Quantimet 550, Leica, QWIN Program) y se evaluó el porcentaje y el tamaño (diámetro medio en μm) de las neuronas inmunorreactivas para mecanoproteína; además, se calculó el porcentaje de corpúsculos de Meissner y Pacini que presentaron inmunorreacción para TTN3.

Resultados y discusión.- La tentonina 3 se localiza en: a) una subpoblación neuronal de los ganglios raquídeos lumbares que incluye la totalidad de las neuronas propioceptivas y la mayor parte de las mecanoceptivas; b) en una subpoblación de los axones dérmicos; c) en las fibras nerviosas aferentes de los husos neuromusculares, así como en distintas formaciones sensitivas localizadas en los tabiques conectivos musculares; c) en los axones que suplen los corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini, complejos célula de Merkel-neurita y otros morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas cutáneas; d) en los somas de las neuronas del ganglio petroso del nervio glossofaríngeo y del ganglio simpático cervical superior; e) en fibras nerviosas de las paredes de la bifurcación carotídea y seno carotídeo; y f) en las fibras nerviosas que suplen el cuerpo carotídeo y una subpoblación de células glómicas de tipo I. En proporciones variables, tentonina tres se co-localiza con las mecanoproteínas PIEZO2, ASIC2 y TRPV4 en todas las localizaciones en que está presente.



Los resultados confirman en tejidos humanos el único trabajo previo existente, en rata, sobre la distribución de la tentonina 3 (husos neuromusculares, neuronas propioceptivas, seno aórtico y ganglio petroso), y lo amplían al aparato somatosensorial cutáneo. Además, la presencia de tentonina 3 en el ganglio simpático cervical superior y en los plexos perivasculares, sugiere que no interviene solo en la mecanorrecepción si no también en la respuesta vegetativa.

Conclusiones.- **1.-** Tentonina está presente en neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos humanos en todos los rangos de tamaños, e incluyen las neuronas sensitivas mecanoceptivas y propioceptivas. **2.-** Los terminales axónicos aferentes de las formaciones nerviosas sensitivas cutáneas (corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini, complejos células de Merkel-neurita y otros morfotipos no filiados de la piel digital plantar humana y en fibras presuntamente sensitivas de los husos neuromusculares; **3.-** Tentonina se co-localiza con PIEZO2 y ASIC, y en menor medida con TRPV4, en todas sus localizaciones habituales; **4.-** Tentonina está presente en el ganglio petroso y en terminales axónicos de las paredes del seno carotídeo; **5.-** Tentonina se expresa en las neuronas sensitivas del ganglio simpático cervical superior y en los plexos perivasculares.

RESUMEN (en inglés)

DISTRIBUTION OF TENTONIN IN THE HUMAN SOMATOSENSORY PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM: CO-LOCALIZATION WITH OTHER MECHANOPROTEINS

Introduction.- Mechanosensitivity is a part of somatosensitivity that detects forces. The process begins in peripheral sensory formations known collectively as sensory corpuscles. These are functionally connected to the mechanosensory neurons of the dorsal root ganglia and cranial nerve ganglia. The molecular basis of mechanosensitivity is based on the presence of mechano-sensitive ion channels in the sensory corpuscles and the sensory neurons on which they depend. To date, several mechanoproteins have been identified that are necessary or required for mechanosensation-mechanotransduction. Recently, a protein with mechanoprotein properties called tentonin 3 has been characterized. Currently only its distribution in the nodose ganglion and nerve terminals in the aortic arch of the mouse are known, and there are no data in man. **Hypothesis.-** Tentonin 3 and other possible mechanoproteins, especially PIEZO2, are present in the neurons of human spinal ganglia, in separate or overlapping populations, and in the axon terminals of the cutaneous sensory corpuscles of primary sensory neurons.

Objectives.- The main goal of the study is to contribute to the knowledge of the biology of mechanosensitivity, it is special of touch. The specific objectives were: **1.-** To study the distribution of tentonin 3 in the lumbar dorsal root ganglia and in the human glabrous digital skin. **2.-** To study the distribution of different mechanoproteins (ASIC2, TRPV4, PIEZO1, PIEZO2) in the neurons of the human spinal ganglia and their possible



co-localization with tentonin 3. 3.- To study the distribution of different mechanoproteins (ASIC2, TRPV4, PIEZO1, PIEZO2) in the sensory corpuscles of the human digital glabrous skin and their possible co-localization with tentonin 3. 4.- Analyze the existence of the mechanoproteins ASIC2, TRPV4, PIEZO1, PIEZO2 and tentonin 3 in the satellite glial cells and terminal glia in the spinal ganglia and sensory corpuscles, respectively, human.

Material and methods.- Material from the funds of the SINPOS group (National Registry of Biobanks, Collections Section, Ref.C-0001627) obtained in compliance with Spanish legislation (RD 1301/2006; Law 14/2007; DR 1716/2011; Order ECC 1414/2013). All samples were fixed in 10% buffered formal and included in paraffin. The material included samples of spinal ganglia (n = 21, with age ranges between 39 and 73 years) and thick skin (n = 48, with age ranges between 19 and 68 years). The study was carried out in the dependencies and laboratories of the Department of Morphology and Cell Biology of the University of Oviedo (Laboratory 9.11) and Section of Animal Pathology of the University Institute of Oncology of the Principality of Asturias. The confocal laser microscopy studies were carried out in the Photonic Microscopy and Image Analysis Service of the Scientific and Technical Services of the University of Oviedo. were analyzed using immunohistochemistry and immunofluorescence techniques associated with confocal laser microscopy, and a quantitative analysis. Primary antibodies were used against NFP (neurofilament proteins), anti protein S100, and anti mechanoproteins ASIC2, Piezo2, Piezo1, TRPV4 and tentonin. In quantitative analysis, it was performed using an automatic image analysis system (Quantimet 550, Leika, QWIN Program) and the percentage and size (mean diameter in μm) of the immunoreactive neurons for mechanoprotein were evaluated; In addition, the percentage of Meissner and Pacini corpuscles that presented immunoreaction for TTN3 was calculated.

Results and discussion.- Tentonin 3 was detected in: (a) a neuronal subpopulation of the lumbar spinal ganglia that includes all proprioceptive neurons and most mechanoreceptive neurons; (b) a subpopulation of dermal axons; (c) the afferent nerve fibres of the muscle spindles, as well as in different sensory formations located in the muscular connective septa; (c) axons supplying Meissner corpuscles, Pacini corpuscles, Merkel-neurite cell complexes and other morphotypes of cutaneous sensory nerve formations; (d) in the somas of the neurons of the petrosal ganglion of the glossopharyngeal nerve, and the superior cervical sympathetic ganglion; (e) in nerve fibres of the walls of the carotid bifurcation and carotid sinus; and (f) in the nerve fibers that supply the carotid body and a subpopulation of type I glomic cells. In varying proportions, tentonin 3 is co-localized with the mechanoproteins PIEZO2, ASIC2 and TRPV4 in all locations where it is present.

The results confirm in human tissues the only previous work existing, in rat, on the distribution of tentonin 3 (muscle spindles, proprioceptive neurons, aortic sinus and petrosal ganglion), and extend it to the cutaneous somatosensory apparatus. In addition, the presence of tentonin 3 in the upper cervical sympathetic ganglion and perivascular plexuses suggests that it is not only involved in mechanoreception but also in vegetative effectation.



Concluding remarks.- **1.-** Tentonin is present in sensory neurons of human spinal ganglia in all size ranges and include the mechanoreceptive and proprioceptive ones. **2.-** The afferent axon terminals of the cutaneous sensory nerve formations (Meissner corpuscles, Pacinian corpuscles, Merkel-neurite cell complexes and other unaffiliated morphotypes of human plantar digital skin and in presumably sensitive fibers of neuromuscular spindles; **3.-** Tentonin is co-localized with PIEZO2 and ASIC, and to a lesser extent with TRPV4, in all its usual locations; **4.-** Tentonin is present in the petrous ganglion and in axon terminals of the walls of the carotid sinus; **5.-** Tentonin is expressed in the sensory neurons of the upper cervical sympathetic ganglion and in the perivascular plexuses.

DEDICATORIA

A mi esposa Mahia

AGRADECIMIENTOS

Al catedrático profesor José Antonio Vega, un Quijote en defensa de la Universidad y el rescate de la Anatomía; a él por su amistad, la que valoro profundamente y su generosidad para compartir su conocimiento y experiencia.

A la Universidad Autónoma de Chile que ha permitido mi desarrollo profesional y científico.

A mi familia por su existencia.

Índice

1. Introducción	23
2. Estado actual del problema	29
2.1. Mecanosensibilidad y mecanotransducción	29
2.2. Breve resumen sobre las neuronas sensitivas y los corpúsculos sensitivos	31
2.2.1. Neuronas mecanosensitivas de los ganglios raquídeos	31
2.2.2. Los corpúsculos sensitivos	32
2.3. Canales iónicos relacionados con la mecanosensibilidad	39
2.3.1. Generalidades	39
2.3.2. PIEZO2	44
2.3.3. Tentonina	44
2.4. Distribución de PIEZO2 y tentonina, ASIC Y TRPV4, en neuronas sensitivas y formaciones nerviosas sensitivas humanas	45
3. Hipótesis y objetivos	49
4. Material y técnicas	53
4.1. Material	53
4.2. Técnicas	54
4.2.1. Técnica de inmunohistoquímica: Inmunoperoxidasa indirecta mediante la técnica de la PAP	54
4.2.2. Doble inmunofluorescencia	55
4.2.3. Análisis cuantitativo	55
5. Resultados	59
5.1. Detección de TTN3 en los ganglios raquídeos lumbares humanos	59
5.2. Detección de otras mecanoproteínas en los ganglios raquídeos lumbares humanos y co-localización con TTN3	61
5.3. Detección de TTN3 en los propioceptores musculares	64
5.4. Detección de TTN3 en los corpúsculos sensitivos de la piel digital plantar humana	65
5.5. Co-localización de TTN3 con otras mecanoproteínas en los corpúsculos sensitivos de la piel glabra humana	72
5.6. Localización de TTN3 en el ganglio petroso y seno carotídeo: controles positivos	76
5.7. Localización de TTN3 en los plexos perivasculares	77
5.8. Anexo a los resultados: Localización de TTN3 en el cuerpo carotídeo	79
6. Discusión	83
6.1. Consideraciones generales	83
6.2. Discusión de los resultados	84
6.3. Consecución de los objetivos y limitaciones del estudio	86
6.4. Perspectivas de futuro	86
7. Conclusiones	89
8. Bibliografía	93
9. Anexo 1 – curriculum vitae	107
10. Anexo 2 – Divulgación resultados	109



1. Introducción

Introducción

En el año 2020, Lu et al. publicaron en la prestigiosa revista *Journal of Clinical Investigation* un artículo en el que informaban de la detección de una proteína, descubierta poco antes, denominada tentonina 3 (TTN3 o TMEM150C), en las neuronas del ganglio nodoso y en los terminales nerviosos del arco aórtico; esta proteína satisfacía todos los criterios de las mecanoproteínas de los canales iónicos (Stocker et al., 2019) y había sido clonada con anterioridad en una subpoblación de neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos correspondientes con los aferentes de los husos neuromusculares (Hong et al., 2016).

En las neuronas sensitivas primarias, los canales TTN3 median corrientes internas de adaptación lenta (SA) en respuesta a la estimulación mecánica, en contraste con lo que sucede con la mecanoproteína mejor conocida y caracterizada hasta el momento, PIEZO2, que media corrientes internas de adaptación rápida (RA) (Coste et al., 2010; Ikeda et al., 2014). Sin embargo, en su estudio Lu et al. (2020) observaron que la estimulación mecánica de los terminales nerviosos aferentes del arco aórtico produce tres tipos de tipos de corrientes internas en el ganglio nodoso: corrientes RA, corrientes de adaptación intermedia (IA) y corrientes SA. Ello sugiere que TTN3 podría estar implicada en procesos mecanosensoriales desconocidos hasta ahora, incluidos los mediados por los mecanorreceptores de bajo umbral (*low threshold mechanoreceptors*; LTMRs) tanto de tipo RA como SA.

Las bases moleculares de la detección de los estímulos mecánicos no están aun completamente establecidas, aunque en los últimos 10 años se han producido notables avances que han sido reconocidos con el Premio Nóbel de Medicina y Fisiología de 2021 a Arden Patapoutian. Hasta la fecha se han propuesto diferentes canales iónicos pertenecientes a la superfamilia de la degenerina/canales epiteliales de sodio (Deg/ENaC), y dentro de ella la familia ASIC (*acid-sensing ion channels*), de la superfamilia TRPC (*transient receptor potential channels*), de la familia de doble poro de potasio y de la familia *Piezo* (ver para una revisión Del Valle et al., 2012; Ranade et al., 2015; Cobo et al., 2020). La manipulación de los genes que codifican para estos canales, excepto *Piezo2*, produjo alteraciones en la mecanosensibilidad, pero no está claro si estos canales son sensibles a estímulos mecánicos fisiológicos (Thakore et al., 2018). El que no cabe duda de que funciona como mecanoproteína, es *PIEZO2*. La activación de *PIEZO2* genera corriente evocada por estímulos mecánicos (corriente ME) de inactivación rápida en las neuronas sensitivas y su delección la elimina en los LTMRs de tacto fino y propioceptores sin afectar la mecanosensibilidad en las neuronas con corrientes ME de inactivación intermedia y lenta (Ranade et al., 2014b; Woo et al., 2015).

Pero TTN3 y los miembros de la familia Piezo parecen estar entrelazados funcionalmente. TTN3 actúa como un canal iónico capaz de inactivar la corriente ME en neuronas propioceptivas en los ganglios raquídeos de ratón (Hong et al., 2016). Además, se ha demostrado que la expresión heteróloga de TTN3 no genera corriente ME ausencia de PIEZO1 (Dubin et al., 2017). Por otro lado, TTN3 se expresa en las fibras aferentes de los husos neuromusculares (Hong et al., 2016), que también expresan PIEZO2 (Woo et al., 2015; Flórez-Paz et al., 2016; Anderson et al., 2017), y en las neuronas sensitivas del ganglio del trigémino (Anderson et al., 2018) y de los ganglios raquídeos (Parpaite et al., 2021). Estos datos nos han llevado a plantear si ambas proteínas, TTN3 y PIEZO2, se coexpresan en los terminales axónicos de los mecanorreceptores cutáneos. De hecho, en un comentario sobre el trabajo de Lu et al. (2020) que demostró que TTN3 es, al menos un baroreceptor, Gu y Berkowitz (2020) se plantean si TTN3 es redundante con otros canales mecánicos previamente implicados en la barorrecepción como ASIC2, ENa^C, TRPC5 y los canales PIEZO.

Sobre los datos de que TTN3 es capaz de generar corrientes RA y de que se expresa en neuronas mecanorreceptoras, no solo propioceptivas, en el presente trabajo de tesis doctoral se ha investigado mediante técnicas de inmunohistoquímica, si TTN3 se localiza en los corpúsculos sensitivos de la piel glabra humana. Por otro lado, teniendo en cuenta que los terminales axónicos de los corpúsculos sensitivos humanos expresan PIEZO2 (García-Mesa et al., 2017, 2021a, 2021b; García-Piqueras et al., 2019), y que este se co-expresa con TTN3 en los ganglios sensitivos, es presumible que ambas proteínas se co-localicen en los corpúsculos sensitivos de la piel glabra humana.

Además, teniendo en cuenta que hay otros canales iónicos presumiblemente implicados en la mecanotransducción, que han sido localizados tanto en los ganglios raquídeos como en terminales cutáneos nerviosos humanos (Cobo et al., 2020; **Figura 1**), es posible que TTN3 se co-expresa con algunos de ellos en ambas formaciones.

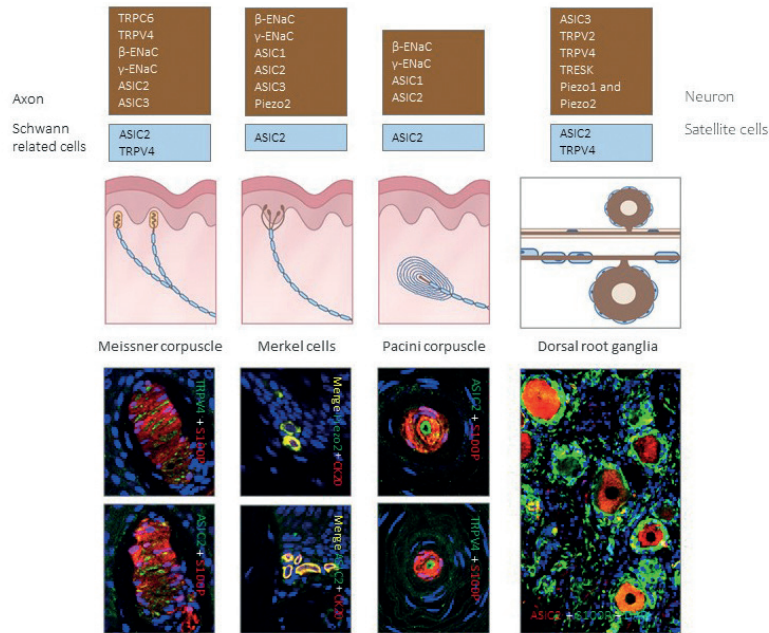


Figura 1. Expresión de posibles mecanoproteínas en corpúsculos sensitivos cutáneos y ganglios raquídeos lumbares humanos (DRG). Las cajas marrones contienen canales iónicos identificados en axones LTRM o cuerpos celulares, mientras que las cajas azules contienen canales iónicos localizados en las células Schwann-like de los corpúsculos sensitivos y células satélite de los ganglios raquídeos (dorsal root ganglia: DRG). Las fotos muestran la localización de mecanoproteínas en corpúsculos sensitivos cutáneos humanos, células de Merkel y DRG lumbares. Tomada de Cobo et al. (2020).

El presente trabajo de investigación se inscribe en la línea de investigación sobre mecanobiología que se desarrolla en el grupo de investigación SINPOS (Sistema Nervioso Periférico y Órganos de los Sentidos), del Clúster de Biomedicina del Campus de Excelencia Internacional de la Universidad de Oviedo.



2.

Estado actual del problema

Estado actual del problema

2.1. Mecanosensibilidad y mecanotransducción

La mecano-sensibilidad puede definirse como la capacidad de las células para responder a estímulos mecánicos mediante activación o desactivación, en última instancia, de diferentes genes. Mecanotransducción, por su lado, es la generación de potenciales de acción en respuesta a un estímulo mecánico.

Habitualmente se considera que en el origen del potencial de receptor en los corpúsculos sensitivos está implicado exclusivamente el axón. Los terminales axónicos de las neuronas sensitivas presentes en los corpúsculos sensitivos, pueden convertir la estimulación mecánica en corriente eléctrica debido a la presencia de canales iónicos mecano-sensibles en su terminales periféricos (Ranade et al., 2015) cuya actividad se regula a través las interacciones con la matriz extracelular y el citoesqueleto, las vías de señalización y la composición lipídica de la membrana plasmática (Anderson et al., 2017; Borbiri y Rohacs, 2017; Murthy et al., 2017; Szczot et al., 2017). Las señales físicas se detectan en las terminaciones axónicas/células auxiliares de los corpúsculos sensitivos (Cobo et al., 2020), donde los canales iónicos mecano-sensibles especializados convierten los estímulos mecánicos en señales electroquímicas (Basbaum et al., 2009; Kefauver et al., 2020).

Sin embargo, según algunos autores, en la mecanotransducción también intervienen las células gliales de los corpúsculos sensitivos a través de un mecanismo de neurotransmisión. Así, Pawson y colaboradores (2007, 2009) han propuesto que *“los potenciales de acción en respuesta a estímulos dinámicos se deben a la despolarización del axón por cationes que entran a través de canales mecano-sensibles que se abren debido por movimiento mecánico; sin embargo, los potenciales de acción en la porción estática del corpúsculo de Pacini que se adapta rápidamente a la respuesta se deben a la excitación glutamatérgica, que luego son inhibidas por GABA liberado de las células de Schwann modificadas del núcleo interno”*. Esta actividad de tipo sináptico se basa en las siguientes observaciones: a) las células gliales de los corpúsculos de Pacini contienen la maquinaria para sintetizar, almacenar (expresan inmunorreacción para las proteínas sinápticas sinaptobrevina VAMP2 y SNAP-23) y liberar neurotransmisores (glutamato, GABA); b) las células gliales terminales liberan neurotransmisores cuando son estimuladas

por glutamato, ATP o; c) las células lamelares expresan receptores de glutamato (**Figura 2.1**). Dicho de otra forma, la secuencia para la mecanotransducción basada en la teoría sináptica es la siguiente: después de la apertura inicial de los canales mecano-sensibles por un estímulo mecánico, la entrada de Ca^{2+} en el axón y la posterior despolarización que origina el potencial de receptor, induce la liberación de glutamato de las vesículas claras desde el axón. El glutamato puede actuar sobre las células lamelares, el axón, o tanto las células lamelares como el axón, que expresan los receptores para él. El glutamato que actúa sobre las células lamelares produce la liberación de GABA que actuando sobre los receptores GABA del axón inhibe la excitación del glutamato. Además, las células lamelares contienen transportadores vesiculares de glutamato, y proteínas SNARE, que consienten la liberación del glutamato. No obstante, es importante destacar que el estímulo mecánico por sí solo puede ser responsable de la liberación del glutamato o el GABA de las células lamelares.

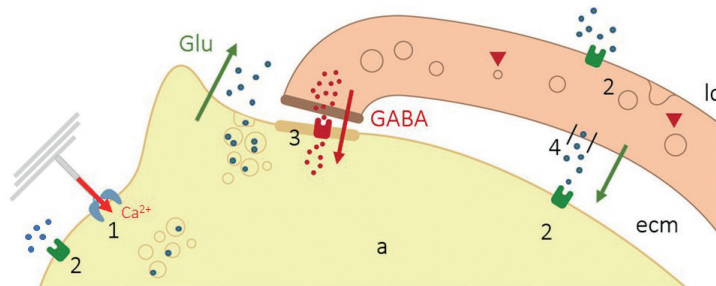


Figura 2.1. Representación esquemática del acoplamiento sináptico del terminal axónico y las células alminares en los corpúsculos de Pacini. La apertura de canales mecano-sensibles (1) provoca la entrada de Ca^{2+} en el axón (flecha roja) y la liberación de glutamato de las vesículas de núcleo claro del axón (flecha verde) que pueden actuar sobre las células lamelares o el axón (2); El glutamato que actúa sobre las células lamelares induce la liberación de GABA (flecha marrón) que activa los receptores de GABA en el axón (3) inhibe la excitación del glutamato. Además, las células lamelares contienen transportadores vesiculares-glutamato, y proteínas SNARE, que consienten la liberación de glutamato por las células lamelares (4). Modificado de Pawson et al. (2009)

2.2. Breve resumen sobre las neuronas sensitivas y los corpúsculos sensitivos

2.2.1. Neuronas mecanosensitivas de los ganglios raquídeos

Los ganglios raquídeos (*dorsal root ganglia*, DRG) de los mamíferos, incluido el hombre, contienen poblaciones de neuronas muy heterogéneas en cuanto al tamaño, características ultraestructurales, contenido proteico, expresión de receptores de membrana, o conectividad en el asta posterior de la médula espinal (Li et al., 2011; Abraira y Ginty, 2013; Abraira et al., 2017; Haberberger et al., 2019; Choi et al., 2020; Sharma et al., 2020; Handler y Ginty, 2021; Meltzer et al., 2021). Hasta la fecha se han identificado ocho clases principales de neuronas sensitivas en los DRG, incluidas las de mecanorreceptores de umbral bajo, propioceptores, termorreceptores, nociceptores, neuronas sensibles a la picazón y mecanorreceptores de umbral bajo tipo C, que se pueden subdividir en hasta 17 grupos identificados transcripcionalmente (Zeisel et al., 2018). Una limitación de esa clasificación es la falta de relaciones funcionales directas. Sin embargo, la correlación directa de los transcriptomas unicelulares con las propiedades mecanosensoriales funcionales podría servir de base para identificar los genes implicados en la mecanotransducción.

Las terminaciones periféricas de esas neuronas terminaciones periféricas inervan la piel, mucosas, músculos, tendones y articulaciones, y en ellas se originan los potenciales de receptor de las distintas submodalidades mecanosensoriales (Proske y Gandevia, 2012; Roudaut et al., 2012; Abraira y Ginty, 2013). En consecuencia, las neuronas sensitivas primarias están involucradas en múltiples modalidades sensoriales, incluyendo cosquillas inocuas, tacto agradable y discriminativo, propiocepción y kinestesia, así como diversas sensaciones mecánicas relacionadas con el dolor, como dolor agudo o profundo y dolor visceral.

Las neuronas de los DRG expresan un gran repertorio de corrientes tras estimulación mecánica, que de acuerdo con su cinética de inactivación tras estimulación mecánica sostenida (corrientes mecano-estimuladas, CME) se clasifican como de adaptación rápida (AR), adaptación intermedia (AL) y adaptación lenta/ultralenta (AL/ultraAL) (Coste et al., 2010; Drew et al., 2002, 2004; Hao y Delmas, 2010; Hu y Lewin, 2006; Rugiero et al., 2010; Ranade et al., 2014b; François et al., 2015).

En la actualidad está bien establecido que los canales PIEZO2 sostienen CME de AR, ya que las corrientes CME de tipo AL y AL de tipo lento no se ven afectadas sustancialmente por el bloqueo de Piezo2 (Coste et al., 2010; Ranade et al., 2014b).

Pero existen además otros tipos de canales mecánicos inocuos y nocivos independientes de PIEZO2 (Case et al., 2021; Chesler et al., 2016; Szczot et al., 2018). Por ejemplo, las proteínas codificadas por los genes *Tmem120a* (Tacan) y *Tmem150c* (TTN3), que codifican canales iónicos que sostienen CME lentas (Hong et al., 2016; Beaulieu-Laroche et al., 2020), aunque no hay unanimidad de criterio al respecto (Dubin et al., 2017; Anderson et al., 2018). Un estudio reciente llevado a cabo por Parpaite et al. (2021) demuestra que PIEZO2 se expresa no solo en las neuronas sensitivas de adaptación rápida, ni TTN3 solo en las de adaptación lenta, sino que se expresan uniformemente en todos los subtipos de neuronas mecanosensoriales.

Así pues, a pesar de los notables avances que se han producido en los últimos años, aún no se ha establecido el panel completo de canales de CME involucrados en la mecanosensación. Es decir, la naturaleza de las entidades moleculares involucradas en las corrientes de AR, AL y ultraAL sigue siendo desconocida. Además, sigue abierta la cuestión de si estas corrientes son generadas por entidades moleculares únicas o múltiples. Seguramente, el medio extracelular, la composición de la membrana, la unión a la matriz extracelular o la organización del citoesqueleto, pueden modificar la tensión de la bicapa de la membrana y las propiedades de los canales de CME (Teng et al., 2015; Cox et al., 2016; Syeda et al., 2016; Del Marmol et al., 2018). En este escenario, las subunidades accesorias que confieren distintas propiedades de inactivación a un canal único de CME podrían ser codificadas por genes que se encuentran enriquecidos en un subconjunto de neuronas DRG.

La evidencia científica sugiere que las diferentes corrientes dependen de canales iónicos molecularmente distintos. De hecho, en las neuronas DRG se han descrito tres tipos de canales iónicos catiónicos de EM con actividad sostenida pero distinguibles de su conductancia unitaria (Cho et al., 2002, 2006). Además, las corrientes ultraLA son bloqueadas selectivamente por el conopeptido NMB1 (Drew et al., 2007), lo que sugiere que esta corriente es sostenida por un grupo específico de canales de EM. Por lo tanto, es evidente aún no se han descubierto varios genes codificantes de canales de EM en las neuronas DRG. Al identificar los genes enriquecidos en neuronas DRG con distintos fenotipos mecánicos, nuestro estudio sienta las bases para la identificación de sus entidades moleculares. Es importante destacar que, dada la participación de la mecanotransducción en las múltiples funciones fisiológicas y el dinamismo del campo de la mecanobiología, (Kurth et al., 2012; Xu et al., 2018), los resultados que se obtengan de nuestro trabajo podrían usarse para identificar cooperación de mecanosensores en el sistema mecanosensorial periférico (**Figura 2.2**).

2.2.2. Los corpúsculos sensitivos

En la piel de los vertebrados existen diferentes morfotipos de corpúsculos sensitivos (Cobo et al., 2021), pero en los párrafos que siguen se hará mención únicamente a los corpúsculos de

Meissner y Pacini, y a los complejos célula de Merkel-neurita por ser en los analizados en este trabajo.

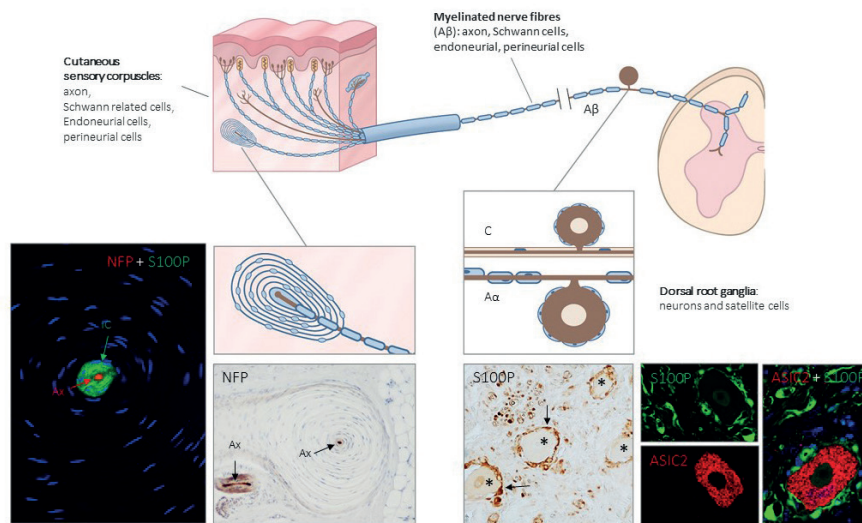


Figura 2.2. Representación esquemática de la inervación aferente de la piel glabra de mamíferos. La piel glabra es suministrada por fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas ($A\beta$, $A\delta$, C), originadas a partir de neuronas grandes, intermedias y pequeñas (LTMR y nociceptores) localizadas en los ganglios raquídeos dorsal (DRG). Las fibras nerviosas $A\beta$ terminan en la dermis formando diferentes morfotipos de corpúsculos sensoriales. Las fotos en el lado izquierdo corresponden a secciones de corpúsculos de Pacini inmunomarcados para la detección de proteínas de neurofilamento (NFP) y proteína S100 (S100P) para evidenciar el axón (Ax; inmunofluorescencia roja) y las células relacionadas con Schwann (IC: núcleo interno; fluorescencia verde). Las fotos del lado derecho corresponden a una sección de DRG lumbar humana inmunoteñida para S100P y proteína 2 del canal iónico sensible al ácido (ASIC2). La proteína S100 etiqueta las células satélite (flechas y fluorescencia verde) mientras que los cuerpos celulares neuronales (asteriscos y fluorescencia roja) muestran positividad ASIC2. Tomada de Cobo et al. (2020)

Los corpúsculos sensitivos cutáneos representan morfotipos diferenciados de los órganos terminales de los $A\beta$ LTMR. Se dividen funcionalmente en dos categorías principales:

mecanorreceptores de adaptación rápida (AR) y de adaptación lenta (SA), que se pueden subdividir en dos variantes, tipo I y tipo II. Los mecanorreceptores SAI están asociados con complejos epidérmicos de células de Merkel-neurita y están sintonizados por estímulos estáticos y dinámicos. Se cree que los mecanorreceptores SAII se encuentran en los corpúsculos dérmicos de Ruffini, aunque se presume que otros corpúsculos sensoriales funcionan como SAII (Olson et al., 2016; Cobo et al., 2021b) y son particularmente sensibles al estiramiento. Los mecanorreceptores RAI y RAII son corpúsculos sensoriales de Meissner y Pacinian, respectivamente; Los corpúsculos de Meissner detectan el movimiento a través de la piel, y los corpúsculos de Pacini responden a las vibraciones (Zimmerman et al. 2014; Jones y Smith, 2014).

2.2.2.1. Corpúsculos de Meissner. Los corpúsculos de Meissner son formaciones sensitivas complejas localizadas en las papilas dérmicas de la piel glabra con su eje mayor dispuesto perpendicularmente a la superficie epidérmica. Suelen tener forma ovoide y su tamaño varía entre 30-200 μm de longitud y 25-70 μm de diámetro (Guinard et al., 2000; Vega et al., 2012) (**Figura 2.3**).

Están formados por terminales axónicos y células no nerviosas de naturaleza glial (glía terminal), denominadas células lamelares o laminares, dispuestas a modo de pila de monedas (lamelas) con su eje mayor paralelo a la superficie cutánea y núcleos de disposición periférica.

El axón tiene un trayecto en zigzag entre las lamelas. Contiene numerosos filamentos intermedios (neurofilamentos) en su parte central y abundantes mitocondrias dispuestas preferentemente bajo el axolema. Cerca de la membrana hay vesículas de transcitosis claras de tipo sináptico. Normalmente, las fibras nerviosas que forman los corpúsculos de Meissner pierden la vaina de mielina cuando entran en el corpúsculo; no obstante, se ha demostrado que el axón del 25% de los corpúsculos de Meissner de la piel digital humana presenta inmunorreacción para la proteína básica de la mielina en su interior (García-Suárez et al., 2009).

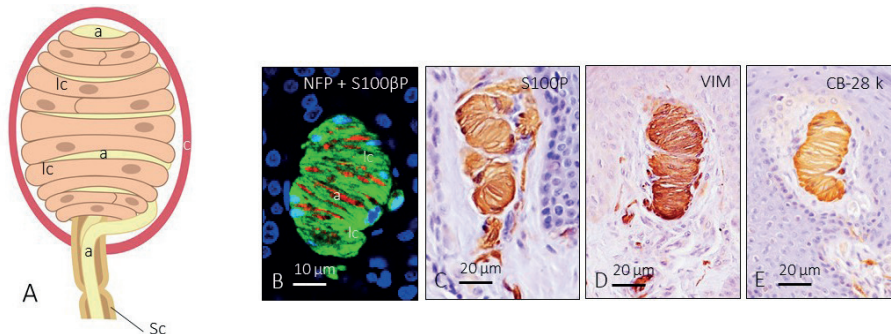


Figura 2.3. Representación esquemática de un corpúsculo de Meissner humano. a: axón; c: cápsula; lc: células lamelares, Sc: células de Schwann. Las células lamelares en los corpúsculos de Meissner están estrechamente relacionadas con el axón y forman una "pila de monedas" (a; las células lamelares muestran fluorescencia verde y la fluorescencia roja del axón). Las células en Meissner muestran inmunorreacción para la proteína S100 β (B, C), vimentina(D), o la proteína de unión a Ca²⁺calbindina 28K(E).a: axón; lc: células lamelares. Modificado de Suazo et al. (2022).

Las células lamelares son células de Schwann modificadas y comparten con ellas algunas de sus características inmunohistoquímicas (Vega et al., 1996). Tienen una morfología acintada o laminar y se disponen orientadas hacia el axón, con los núcleos en la periferia. Sus cuerpos están rodeados por una membrana basal que se pierde en la superficie de contacto con la fibra nerviosa. Las lamelas contienen filamentos intermedios (de vimentina y no proteína gliofibrilar ácida) y mitocondrias, así como vesículas de transcitosis (Munger e Ide, 1988). Entre ellas hay un espacio interlamelar, casi virtual, que se encuentra ocupado por una matriz extracelular muy compleja (Takahashi-Iwanaga y Shimoda, 2003; García-Piqueras et al., 2019a, 2020b).

Los corpúsculos de Meissner poseen una cápsula, más o menos completa, de tipo endoneural (CD34+; García-Piqueras et al., 2020b).

Funcionalmente, los corpúsculos de Meissner son los responsables principales del tacto fino. Se trata de mecanorreceptores de adaptación rápida que responden a estímulos comprendidos entre los 10 y 400 Hz, con una sensibilidad máxima para 100-200 Hz (Johnson, 2001).

Por lo que se refiere a su composición proteica, la **Figura 2.4** resume las principales proteínas descritas en los corpúsculos de Meissner según su localización (Vega et al., 1996, 2009; Cobo et al., 2021; Vega y Suazo, 2021).

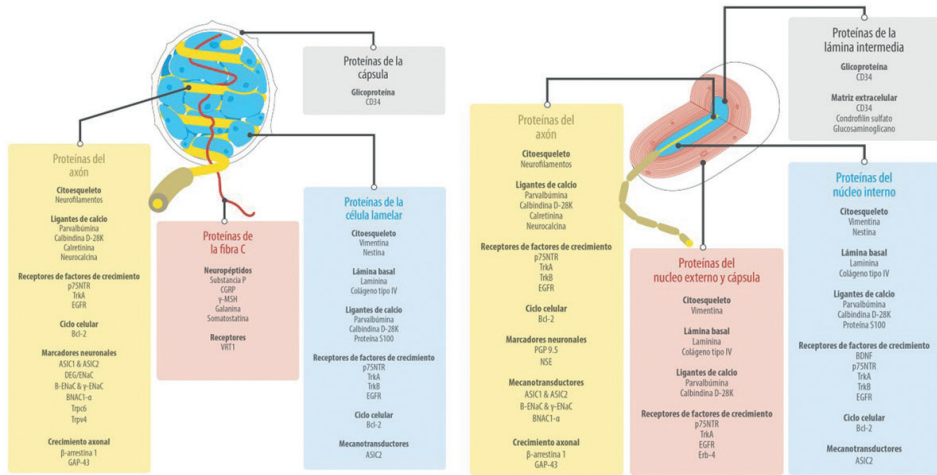


Figura 2.4.- A: corpúsculo de Meissner; B: corpúsculo de Pacini. Proteínas detectadas mediante inmunohistoquímica en los distintos componentes corpusculares. Tomado de Vega y Suazo (2021).

2.2.2.2. Corpúsculos de Pacini. Los corpúsculos de Pacini son los de mayor tamaño (hasta 4 mm su eje mayor y 2 mm su eje menor) y se distribuyen por la mayoría de los órganos y tejidos; en la piel, se sitúan en la dermis profunda. Al microscopio óptico muestran un aspecto típico en “bulbo de cebolla” debido a una serie de formaciones laminares, más o menos concéntricas, dispuestas en torno al axón. Se diferencian en ellos dos compartimentos denominados núcleo interno y núcleo externo, ambos rodeados por una cápsula densa constituida por un número variable de láminas (Figura 2.5).

En la parte central del núcleo interno se dispone el axón, generalmente único, de una fibra Aβ que contiene neurofilamentos en su parte central, microtúbulos dispersos y mitocondrias en grupos bajo el axolema. La fibra nerviosa que suple el corpúsculo, en su trayecto intracorpúsculo, mantiene uno o dos segmentos de mielina y luego se rodea por las prolongaciones de las células laminares que forman el núcleo interno (Bell et al., 1994).

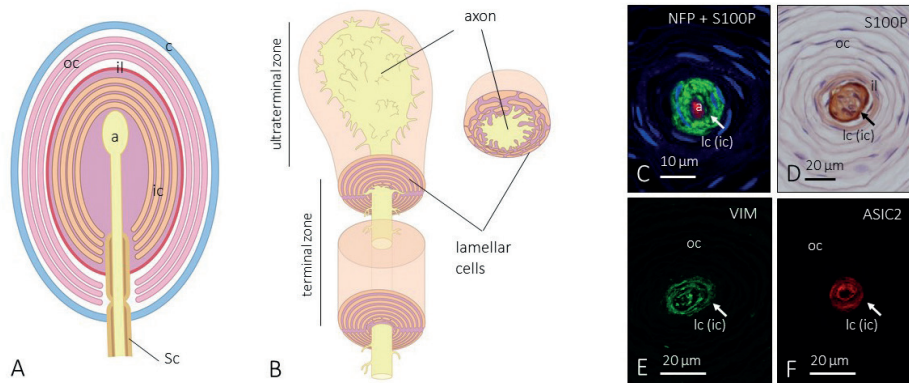


Figura 2.5. A. Representación esquemática de un corpúsculo de Pacini. a: axón; c: cápsula; ic: núcleo interno; il: capa intermedia; lc: células lamelares; oc: núcleo externo; Sc: Células de Schwann. B. Disposición de las células gliales terminales en las zonas terminal y ultraterminal del núcleo interno. Las células lamelares que forman el núcleo interno muestran inmunofluorescencia para la proteína β S100 (C y D; las células lamelares muestran fluorescencia verde y la fluorescencia roja del axón; PFN: proteína de neurofilamento), la vimentina (E, VIM) o el canal iónico ASIC2 2 (F, ASIC2). Modificado de Suazo et al. (2022).

Las láminas o lamelas que forman el núcleo interno son células de Schwann modificadas. Tienen una disposición muy compacta y entre ellas una matriz extracelular químicamente muy compleja que no se organiza como membrana basal.

El núcleo externo está formado por células aplanadas que rodean por completo al núcleo interno, formando capas separadas entre sí por un compartimento con diferentes componentes de la matriz extracelular. Las células del núcleo interno muestran uniones tipo "gap" o comunicantes, mientras que las lamelas del núcleo externo tienen uniones intercelulares de tipo "tight junction" o estrechas (Munger e Ide, 1988).

Entre los núcleos interno y externo se dispone un estrato celular intermedio que recientemente ha sido demostrado en los corpúsculos de Pacini humanos (García-Piqueras et al., 2017), el cual tiene relación con proteoglicanos de condroitín sulfato de la matriz extracelular (García-Piqueras et al., 2019a, 2019b, 2020).

La cápsula es continuación del perineuro del tronco nervioso que inerva el corpúsculo; su función podría ser la de aportar cierta tensión al núcleo externo (Munger e Ide, 1988).

La estructura de un corpúsculo de Pacini no es uniforme a lo largo del recorrido del axón, sino que se distinguen tres zonas de acuerdo a las relaciones entre él y las células periaxónicas (Malinovský, 19866): segmento preterminal: situado dentro de la cápsula y en la que el axón aún permanece envuelto por la vaina de mielina y las células de Schwann; segmento terminal: las láminas se disponen formando dos mitades simétricas, separadas entre sí por las denominadas “*clefts*” o hendiduras. En esta zona, el axón se caracteriza por emitir pequeñas prolongaciones, espículas, que se introducen en dichas hendiduras. Las espículas siempre encaran las dos hendiduras del núcleo interno en la porción terminal del corpúsculo; y segmento ultraterminal: se corresponde con la parte final del axón, que está engrosado y presenta numerosas espículas en su superficie. A este nivel, las células del núcleo interno pierden la simetría bilateral y se disponen de forma irregular (**Figura 2.5**).

Funcionalmente, los corpúsculos de Pacini son mecanorreceptores de adaptación rápida que responden a estímulos vibratorios comprendidos entre los 20 y los 1500 Hz, con sensibilidad máxima en los 200-400 Hz, y por lo tanto, detectan presión y vibración.

Los corpúsculos de Pacini tienen un patrón de expresión proteico muy amplio que varía en función de los tipos celulares que los forman y que se resume en la **Figura 2.4**.

2.2.2.3. Complejos célula de Merkel-neurita. Los complejos célula de Merkel-axón o discos de Merkel son estructuras mecanorreceptoras que consisten en una asociación sinapsis-like entre axones de neuronas sensitivas A β y células epiteliales especiales conocidas como células de Merkel. Se localizan fundamentalmente en la epidermis de la piel, tanto glabra como la hirsuta aunque también pueden encontrarse en mucosas derivadas del ectodermo (Fleming y Lou, 2013; Zimmerman et al., 2014).

Tienen forma ovalada o en medialuna y normalmente se localizan en la capa basal de la epidermis, bien de forma aislada, bien formando grupos (“clusters”). Su citoplasma contiene filamentos intermedios de citoqueratina y gránulos osmófilos densos con neuropéptidos que se acumulan en el polo sináptico donde la membrana citoplasmática se encuentra estrechamente unida a la membrana del terminal axónico. El axón que contacta con las células de Merkel se origina de una fibra de tipo A β mecanosensitiva de bajo umbral y adaptación lenta de tipo I, cuyas terminaciones forman una ampliación discoide en su parte distal para hacer conexión sinapsis-like con el polo basal de las células de Merkel. Esta asociación es la que permite que el complejo sea capaz de iniciar la respuesta para la discriminación táctil (Maksimovic et al., 2013; Zimmerman et al., 2014).

Aunque no existen dudas acerca de la función principal del complejo célula de Merkel-axón es la mecanosensación, existe una gran controversia sobre el papel que desempeñan las células de Merkel en este proceso. Algunos autores detallan que la fibra nerviosa de tipo A β es la responsable de la mecanotransducción en el complejo, mientras que la célula de Merkel ocupa un papel modulador (Kinkelin et al., 1999). Otros, por el contrario, consideran que la célula de Merkel es el componente indispensable del complejo para la transducción del estímulo mecánico en la señal química que posteriormente activará la fibra nerviosa a la que se encuentra unida (Maricich et al., 2009). Una tercera alternativa defiende que ambos son imprescindibles y necesarios, es decir, que tanto la célula de Merkel como la fibra nerviosa están implicadas en el proceso de mecanotransducción (Fleming y Luo, 2013; Maksimovic et al., 2014).

Recientemente, se ha demostrado la presencia del canal iónico mecanosensitivo PIEZO2 (Ranade et al., 2014a; Xiao et al., 2014) en las células de Merkel de piel glabra digital humana, pero no en el terminal axónico (García-Mesa et al., 2017, 2021; García-Piqueras et al., 2019b). Todos estos resultados avalan la segunda de las hipótesis mencionadas anteriormente, según la cual, las células de Merkel transducen los estímulos mecánicos en señales eléctricas mediante PIEZO2 y, en consecuencia, se inducen los potenciales de acción en las fibras aferentes mediante la activación de canales de calcio dependientes de voltaje. Aunque a día de hoy tampoco puede descartarse la tercera alternativa, en la que ambos componentes del complejo serían mecanosensibles y, por tanto, ambos participarían en la mecanotransducción (Maksimovic et al., 2013).

2.3. Canales iónicos relacionados con la mecanosensibilidad

2.3.1. Generalidades

Clásicamente se ha aceptado que la génesis del potencial receptor en los corpúsculos sensitivos de los LTMRs, depende de las características de la membrana axónica y de las propiedades mecánicas de las células periaxónicas, especialmente los fibroblastos del núcleo externo y la cápsula. Como ya se comentó en párrafos anteriores también las células gliales terminales de los corpúsculos parecen desempeñar un papel importante en este proceso.

En esta teoría mecánica todas las células periaxónicas se incluyen en el término de “cápsula”, aunque el núcleo interno, la capa intermedia y el núcleo-cápsula externo son completamente diferentes en su origen y composición celular. Por lo tanto, según esta teoría, la mecanotransducción era considerada como un proceso mecánico físico. Sin embargo, el descubrimiento de que las

fuerzas mecánicas pueden cerrar algunos canales iónicos presentes en las membranas de las neuronas somatosensoriales cutáneas abrió una nueva concepción sobre los mecanismos de mecanotransducción (Sharif-Naeini, 2015).

En la génesis del potencial de acción también intervienen las células gliales terminales (células de Schwann modificadas no mielinizantes) de los corpúsculos sensitivos. Axones y células gliales están asociados en múltiples puntos subcelulares, observables mediante microscopía electrónica, en los denominados terminales receptores de neurona (*neuron receptive endings*; NREs) (Singhvi y Shaham, 2019) completamente sintonizados con la modalidad sensorial que transduce. Probablemente los NREs de los terminales axónicos y células laminares de los corpúsculos sensitivos podrían estar relacionados con las regiones de membrana donde se concentran los canales iónicos. Se cree que una función esencial de muchos subtipos de células gliales es modular el microambiente iónico NRE; en el caso de la glía terminal posiblemente de los niveles extracelulares de K^+ , Na^+ y Cl^- , y probablemente también iones Ca^{2+} (para una revisión ver Singhvi y Shaham, 2019).

Algunas investigaciones recientes han identificado proteínas esenciales para la mecanotransducción y algunas otras que pueden ser requeridas para algunos pasos de la misma. La mayoría de estas proteínas están relacionadas con los canales iónicos (Martinac y Poole, 2018; Douguet y Honore, 2019; Kefauver et al., 2020; Jin et al., 2020). Se han propuesto tanto canales iónicos dependientes como independientes de voltaje para iniciar la mecanotransducción, y la mayoría se han localizado en corpúsculos de Meissner y/o Pacinian principalmente en la membrana del axón, pero también en las células gliales terminales. Es importante subrayar que el efecto de una fuerza mecánica sobre una célula depende del sitio de incidencia en la membrana. Las membranas celulares contienen "corrales de proteínas" (dominios espaciales de proteínas lipídicas) y la incidencia de fuerzas mecánicas dentro de cualquier dominio es diferente de la de la membrana circundante. Por lo tanto, los canales iónicos mecanosensibles pueden cerrarse o no por inclusión o exclusión de un dominio (Sukharev y Sachs, 2012). Además, queda por estudiar si los canales iónicos mecanosensibles se agrupan en o en las proximidades de las NREs.

Para que un canal iónico pueda calificarse como mecanosensible debe cumplir varios criterios (Stocker et al., 2019). (a) El canal iónico debe mostrar sensibilidad mecánica y ser capaz de transducir estímulos mecánicos, tales como el estiramiento de la membrana, en actividad eléctrica e impulsos nerviosos. (b) Debe expresarse en las terminaciones nerviosas aferentes. (c) La activación mecánica del canal iónico debe inducir una actividad nerviosa aferente que sea consistente con las propiedades conocidas de los mecanorreceptores. (d) El bloqueo farmacológico o genético de los canales iónicos debe abolir el reflejo mecánico. (e) El bloqueo o eliminación de un posible canal en animales despiertos debería aumentar la labilidad a la

acción mecánica. Hasta la fecha, de entre todos los canales propuestos, solo PIEZO2 cumple la totalidad de los criterios.

También debe tenerse en cuenta que en la mecanotransducción juegan un papel importante la matriz extracelular y las proteínas del citoesqueleto ancladas a los dominios extra o intracitoplasmáticos, respectivamente, de la membrana celular en las proximidades de los canales iónicos mecanosensibles. Es evidente que la fuerza ejercida sobre la piel no actúa directamente sobre el axón que genera el potencial de acción. Entre la superficie de la piel y la membrana axónica se disponen las diferentes capas de la epidermis, las conexiones epidérmicas-dérmicas, y la transmisión desde la dermis a través de un mayor o menor número de capas celulares (células cápsula y laminares en los corpúsculos de Meissner; cápsula, núcleo externo, lámina intermedia, núcleo interno en los corpúsculos de Pacini) hasta el axón. Por lo tanto, el papel de la matriz extracelular, las proteínas citoesqueléticas y las uniones de célula a célula en las CEOC son de capital importancia en el proceso de mecanodetección (**Figura 2.6**).

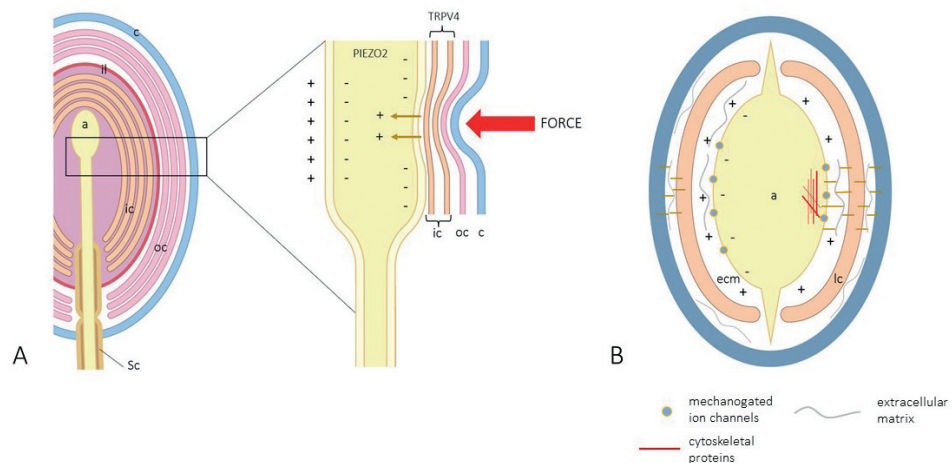


Figura 2.6. Representación esquemática de un corpúsculo de Pacini que muestra las estructuras corpusculares que son modificadas por una fuerza para generar el potencial de acción. a: axón; c: cápsula; ic: núcleo interno; il: capa intermedia; lc: células lamelares; oc: núcleo externo; Sc: Células de Schwann. B. Sección transversal esquemática de un corpúsculo de Pacini que muestra todas las estructuras celulares potencialmente involucradas en la mecanotransducción. Modificado de Suazo et al. (2022).

Según Delmas y Coste (2013), los canales iónicos mecanosensibles se pueden dividir en dos categorías: los que responden a la tensión de la membrana y los que son susceptibles de estiramiento. La evidencia experimental sugiere al menos tres mecanismos capaces de activar los canales iónicos activados mecánicamente: 1) modificaciones de la membrana celular en las proximidades de los canales; 2) tensión de la matriz extracelular y/o proteínas citoesqueléticas ancladas a los dominios extra o intracitoplasmáticos, respectivamente, de los canales iónicos de membrana; 3) acoplamiento de proteínas mecanosensoriales secundarias a los canales iónicos (Lumpkin y Caterina, 2007; Sharif-Naeini, 2015). Por lo tanto, cualquiera de estos tres mecanismos, o una combinación de ellos, está en la base de la apertura del canal iónico mecanosensible y, en consecuencia, de la mecanodetección y /o mecanotransducción en corpúsculos sensoriales.

Uno de los canales K^+ dependientes de voltaje detectados en una subpoblación de LTMR es KCNQ4 ($Kv7.4$), que es crucial para establecer la preferencia de velocidad y frecuencia tanto en ratones como en humanos (Heidenreich et al., 2011). Igualmente se han detectado en el axón y en las láminas de los corpúsculos de Pacini la subunidad α de los canales Na^+ dependientes de voltaje tipo I y tipo II lo que sugiere su participación en la transducción como en la generación de potencial de acción (Pawson y Bolanowski, 2002).

En la actualidad, varios miembros de las superfamilias degenerina/sodio epitelial (DEG/ ENa^+C), potencial de receptor transitorio (TRP), dominio de dos poros de potasio (K_{2p}) y Piezo de canales iónicos han demostrado ser canales iónicos mecanosensoriales y/o mecanotransductores total o parcialmente (ver Coste y Delmas, 2013; Gu y Gu, 2014; Ranade et al., 2015; Sharif-Naeini, 2015; Cobo et al., 2020). Sin embargo, los fenotipos sensoriales de los ratones deficientes en estas proteínas no siempre apoyan un papel clave en la mecanotransducción, y solo Piezo2 ha demostrado sus propiedades mecanotransductoras en vertebrados. Por lo tanto, esas supuestas mecanoproteínas podrían ser proteínas accesorias y no una parte crucial del canal o canales iónicos mecanosensibles adecuados.

Los complejos de canales de la familia degenerina/canales epiteliales de Na^+ (Deg/ ENa^+C) también podrían estar involucrados en la mecanotransducción. Las subunidades de canales iónicos DEG/ ENa^+C y algunas de sus familias, especialmente los ASIC, pueden ser activados por fuerzas mecánicas, y por esta razón se han propuesto como mecanotransductores (Ruan et al., 2021). Los canales iónicos sensibles a ácido (ASIC) son un grupo de canales catiónicos insensibles al voltaje H^+ -gated, sensibles al amiloride, incluidos en la superfamilia DEG/ ENa^+C . Se han identificado siete proteínas ASIC, codificadas por cuatro genes (ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3, ASIC4 y ASIC5), y se sospecha que algunas de ellas funcionan como mecanosensores o al menos son necesarias para la mecanosensación. De hecho, aunque se duda del papel de ASIC en la mecanosensibilidad, diferentes estudios han demostrado que diferentes isoformas de ASIC podrían participar en su modulación, especialmente ASIC2 (ver

Cobo et al., 2020). Los ratones *knockout* ASIC2 muestran una disminución de la sensibilidad de los LTMR cutáneos de adaptación rápida y la interrupción de ASIC3 reduce las respuestas de los mecanorreceptores cutáneos de alto umbral a estímulos nocivos (Drew et al., 2004). No obstante, se duda del papel de ASIC en la mecanosensibilidad cutánea (Page et al., 2004).

Los canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP) son una superfamilia de canales catiónicos estructuralmente homólogos formados por siete familias que incluyen al menos 28 proteínas TRP diferentes (Clapham et al., 2005; Samanta et al., 2018). Casi todas las familias TRP tienen miembros mecanosensoriales potenciales. Sin embargo, no se ha determinado completamente si estos canales iónicos son mecanosensores o solo son necesarios para la mecanosensación. Recientemente, se demostró que los miembros mamíferos de diferentes familias de canales TRP son insensibles al estiramiento de la membrana, lo que sugiere que no representan los mecanotransductores primarios. A pesar de esto, se está acumulando evidencia de que los miembros de las familias del PRT participan en la mecanodetección. TRPA1, perteneciente a la familia de las anquirinas, podría tener un papel en la mediación de corrientes activadas mecánicamente (Martinac y Poole, 2017) y puede desempeñar un papel modulador en la mecanosensibilidad nociva en una subpoblación de neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. Los miembros de la subfamilia canónica de canales TRP (TRPC) también participan en el tacto. Los canales TRPC1, TRPC3, TRPC5 y TRPC6 pueden tener un papel combinatorio en la mediación de funciones sensoriales específicas. Además, el canal TRPC1 tiene un papel en la mecanotransducción ya que los ratones deficientes en TRPC1 mostraron una disminución de casi el 50% en la adaptación lenta de Aβ las fibras inervan Merkel. TRPV2 y TRPV4, pertenecientes a la familia de los TRP vanilloides y son candidatos a ser mecanosensores. TRPV4 juega un papel menor en los procesos de mecanotransducción *in vivo*, y TRPV2 tiene un papel crítico en la nocicepción mecánica en el sistema somatosensorial adulto (ver para referencias Cobo et al., 2020).

La familia de canales de potasio mecanosensibles regula la actividad de los canales catiónicos mecanosensibles. Se dividen en tres clases: voltaje cerrado (Kv) y calcio activado (Kca), canales de rectificación interna (Kir) y canales de "dominio de dos poros" (K2P). Los canales K2P son canales iónicos activados mecánicamente por mamíferos, que comprenden 6 subfamilias de canales codificados por 15 genes distintos y tres canales en particular, TREK-1, TREK-2 y TRAAK, son los principales canales que muestran una apertura mecánica directa por estiramiento de membrana (ver Cobo et al., 2020).

Más recientemente, las proteínas codificadas por el gen *Piezo*, Piezo1 y Piezo2, han demostrado su verdadera capacidad mecanosensorial y, por lo tanto, su participación directa en la mecanotransducción. Los canales piezoeléctricos componen una familia evolutiva conservada de proteínas, con una divergencia molecular entre las proteínas Piezo1 y Piezo2 que comienza

en los vertebrados. Tanto Piezo1 como Piezo2 son canales catiónicos no selectivos con ~42% de identidad y su estructura y propiedades mecanográficas de Piezo1 y Piezo2 se han dilucidado recientemente. Funcionan como mecanotransductores en varias células somáticas, mientras que solo Piezo2 funciona como transductor en LTMR (ver más abajo).

2.3.2. PIEZO2

Las proteínas PIEZO forman de parte de canales iónicos que se comportan como mecanosensibles y mecanotransductores no solo en el sistema nervioso si no también en múltiples sistemas biológicos (Murthy et al., 2017; Wu et al., 2017a,b). PIEZO1 y PIEZO2 forman una clase única de una familia de canales catiónicos no selectivos conservada a través de la evolución que se activan por estímulos físicos, incluyendo presión, estiramiento y esfuerzo cortante (Coste et al., 2013; Ranade et al., 2014a). Ambos canales generan corrientes ME de inactivación rápida que convierten la fuerza en respuestas celulares en una escala de tiempo de milisegundos. Mientras que PIEZO1 se expresa ampliamente en tejidos no neuronales expuestos a la presión y el flujo de líquidos, por ejemplo, riñones, vejiga, células endoteliales y células sanguíneas, PIEZO2 se expresa predominantemente en tejidos sensitivos, como DRG, ganglio del trigémino y células de Merkel o los axones de los corpúsculos sensitivos cutáneos (Murthy et al., 2017; Wu et al., 2017a,b; García-Mesa et al., 2017, 2021a, 2021b; García-Piqueras et al., 2019).

Las proteínas PIEZO se coexpresan en los ganglios nodoso y petroso, y están involucrados en el reflejo barorreceptor (Min et al., 2019; Zeng et al., 2018). Los estudios de modelos de ratón *knockout* han demostrado que Piezo2 juega un papel crucial en la sensación táctil inocua (Ranade et al., 2014b) y la propiocepción (Flórez-Paz et al., 2016; Woo et al., 2015) y más marginal en la nocicepción mecánica (Murthy et al., 2018; Szczot et al., 2018). Estas funciones parecieron conservarse en humanos, ya que los pacientes con variantes de pérdida de función en PIEZO2 muestran déficits en la discriminación del tacto y la propiocepción articular, y no desarrollaron alodinia mecánica después de la inflamación de la piel (Chesler et al., 2016; Szczot et al., 2018).

2.3.3. Tentonina

La TTN3/TMEM150C es un canal catiónico descubierto muy recientemente (Hong et al., 2016) y que puede ser activado por estímulos mecánicos en sistemas heterólogos. Su mecanosensibilidad puede ser inactivada por el gadolinio, GsMTx4 y FM1-43, conocidos por su capacidad para bloquear canales mecanosensibles. TTN3 tiene inactivación lenta y, por lo tanto, se clasifica como un canal ME de adaptación lenta (SA) presente en las neuronas de los ganglios raquídeos y en las fibras aferentes de los husos neuromusculares. Por su parte Lu et al. (2020) también han detectado TTN3 en el ganglio nodoso, y en los terminales nerviosos aferentes, barorreceptores, del arco aórtico.

2.4. Distribución de PIEZO2 y tentonina, ASIC Y TRPV4, en neuronas sensitivas y formaciones nerviosas sensitivas humanas

Los datos relativos a la presencia de mecanoproteínas en los DRG humanos y formaciones nerviosas sensitivas no son abundantes y no existen respecto a la TTN3. Hasta donde nosotros conocemos, sólo se ha comunicado la presencia de TTN3 en una subpoblación de neuronas de los DRG y en los aferentes de los husos neuromusculares (Hong et al., 2016). Además, Lu et al. (2020) detectaron TTN3 en las neuronas del ganglio nodoso y en los terminales nerviosos del arco aórtico y del seno carotídeo procedentes de las neuronas de dicho ganglio.

Es obvio que para que un canal iónico mecanosensible cumpla las funciones para las que está diseñado, debe de expresarse en el momento y lugares adecuados. Teniendo en consideración que los corpúsculos sensitivos y los LTMR están estrechamente relacionados funcionalmente, la presencia de posibles mecanoproteínas en los mecanorreceptores cutáneos debe estudiarse en paralelo con las neuronas LTMR (Del Valle et al., 2012; Gu y Gu, 2014; Ranade et al., 2015; Anderson et al., 2017).

Hay numerosas y detalladas revisiones relacionadas con LTMR y mecanoproteínas (ver Raoux et al, 2007; Del Valle et al., 2012; Cobo et al., 2020). Hasta donde conocemos, no existen datos sobre la distribución de las mecanoproteínas en los ganglios de la raíz dorsal humana (DRG), salvo el estudio llevado a cabo por R. Cobo en su trabajo de Tesis Doctoral, en el que demuestra que las mecanoproteínas ATP1, ASI1, ASIC2, TRPC1, TRPC6, TRPV4, PIEZO1, PIEZO2 y TREK1 se distribuyen en diferentes poblaciones neuronales, segregadas y/o co-localizadas de los DRG humanos lumbares (Cobo, 2020). Con anterioridad Cobo et al. (2015) habían demostrado que casi todas las neuronas de tamaño intermedio o grande (diámetro medio $\geq 20\text{-}70\ \mu\text{m}$) eran ASIC2 positivas y, por lo tanto, compatibles con un fenotipo de neurona mecanosensorial., 2015).

En cuanto a los corpúsculos sensitivos, los datos en humanos también son escasos. Utilizando técnicas de inmunohistoquímica, se detectó ASIC1 en el axón central y ASIC2 en las células del núcleo interno de los corpúsculos de Pacini (Calavia et al., 2010). Con posterioridad, un estudio detallado realizado sobre piel digital humana y DRG lumbares, permitió detectar la presencia de ASIC2 en los axones de los complejos célula de Merkel-neurita, corpúsculos de Meissner y Pacini; además, se observó ACIS2 en las células gliales de un pequeño porcentaje de corpúsculos de Meissner (8%) y Pacini (27%).

Por otro lado, casi todas las familias de canales iónicos TRP tienen algún miembro sensible a las fuerzas y/o el movimiento, pero hasta ahora solo unas pocas son candidatas serias para ser realmente mecanosensibles y han sido estudiadas en el sistema mecanosensorial humano. TRPC6 se ha detectado en el axón de corpúsculos de Meissner humanos, tanto solo como co-localizado con TRPV4; TRPV4 también se localiza en células lamelares de corpúsculos de Meissner (Alonso-González et al., 2017). Y respecto a PIEZO2 también se ha detectado en células humanas de Merkel y en el axón de corpúsculos de Meissner y otros morfotipos de corpúsculos (García-Mesa et al., 2017, 2021b, 2021b; García-Piqueras et al., 2019). Consistentemente con esas localizaciones, los ratones deficientes en *Piezo2* muestran un déficit casi completo en la sensación de tacto ligero y propiocepción con función preservada en otras modalidades somatosensoriales (Ranae et al., 2014b). Las mutaciones de PIEZO2 en pacientes humanos conducen a la pérdida selectiva de la percepción del tacto y a una gran disminución de la propiocepción (Chesler et al., 2016; Mahmud et al., 2017).

3.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

En base a los datos obtenidos de la bibliografía y al planteamiento realizado en la Introducción, se ha planteado la siguiente hipótesis de trabajo:

Tentonina 3 y otras mecanoproteínas, especialmente PIEZO2, están presentes en las neuronas de los ganglios raquídeos humanos, en poblaciones separadas o superpuestas, y en los terminales axónicos de los corpúsculos sensitivos cutáneos de las neuronas sensitivas primarias.

Objetivos

El objetivo general del estudio es contribuir al conocimiento de la biología de la mecanosensibilidad, es especial del tacto. Los objetivos específicos fueron:

- 1.- Estudiar la presencia y localización de tentonina 3 en los ganglios raquídeos lumbares y piel glabra digital humana.
- 2.- Estudiar la distribución de diferentes mecanoproteínas (ASIC2, TRPV4, PIEZO1, PIEZO2) en las neuronas de los ganglios raquídeos humanos y su posible co-localización con la tentonina 3.
- 3.- Estudiar la distribución de diferentes mecanoproteínas (ASIC2, TRPV4, PIEZO1, PIEZO2) en los corpúsculos sensitivos de la piel glabra digital humana y su posible co-localización con la tentonina 3.
- 4.- Analizar la existencia de las mecanoproteínas ASIC2, TRPV4, PIEZO1, PIEZO2 y tentonina 3 en las células gliales satélites y glía terminal en los ganglios raquídeos y corpúsculos sensitivos, respectivamente, humanos.



4.

Material y técnicas

Material y técnicas

4.1. Material

Para la realización del presente trabajo de investigación se utilizó material de los fondos del Grupo de investigación SINPOS (Departamento de Morfología y Biología Celular de la Universidad de Oviedo; Registro Nacional de Biobancos, Sección colecciones, Ref. C-0001627, responsable Prof. Olivia García Suárez) y se obtuvo en cumplimiento de la legislación española (RD 1301/2006; Ley 14/2007; DR 1716/2011; Orden ECC 1414/2013). Todas las muestras de órganos fueron fijadas en formol tamponado al 10%, lavadas en agua corriente durante 12 horas e incluidas en parafina. El material incluyó muestras de: ganglios raquídeos (n = 21, con rangos de edades entre 39 y 73 años) y de piel digital plantar (n = 48, con rangos de edades entre 19 y 68 años), y como controles positivos muestras de músculo esquelético (n = 3; músculo bíceps braquial) y de seno carotídeo, ganglio petroso y ganglio simpático cervical superior (n = 4).

La inclusión en parafina se efectuó de manera automatizada en el laboratorio de patología de Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA) como sigue: las piezas se deshidrataron en una batería de etanoles de gradación creciente (70%: 24 horas; 80%: 1 hora; 90%: 1 hora; 96%: 1 hora; 100%: 1 hora x 3), se diafanizaron en xilol (100%: 30 min x 3) y se pasaron por parafinas blanda (30 min a 55° C) y dura (2 horas a 60° C). Tras la confección de los bloques, las muestras se cortaron de forma seriada a un grosor de 10 µm con un micrótopo convencional (Microm®). Las secciones obtenidas fueron recogidas sobre portaobjetos gelatinizados y secadas en estufa a 45° C durante 24h antes de su utilización. Previamente a la realización las diferentes técnicas de estudio, se procedió a la desparafinización mediante baños en xilol 100% (20 min x2) y la rehidratación se realizó pasando los cortes por una batería de alcoholes de gradación decreciente (de 10 min cada uno) hasta agua corriente (20 min). A continuación, se seleccionaron algunas secciones para la realización de una tinción rutinaria de hematoxilina y eosina con el fin de comprobar la integridad estructural de los tejidos e identificar las estructuras objeto de estudio para la realización de las técnicas de inmunohistoquímica simple o de doble inmunofluorescencia.

El estudio se llevó a cabo en las dependencias y laboratorios del Departamento de Morfología y Biología Celular de la Universidad de Oviedo (Laboratorio 9.11) y Sección de Patología Animal

del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. Los estudios de microscopía láser confocal se llevaron a cabo en el Servicio de Microscopía Fotónica y Análisis de Imágenes de los Servicios Científico Técnico de la Universidad de Oviedo.

4.2. Técnicas

4.2.1. Técnica de inmunohistoquímica: Inmunoperoxidasa indirecta mediante la técnica de la PAP

Se llevó a cabo sobre secciones de tejidos humanos. Las secciones desparafinizadas y rehidratadas, se lavaron en una solución de TBS (solución tris buffer pH 7.4) y a continuación se inhibió la actividad de la peroxidasa endógena durante 10 minutos con una solución en tampón de H₂O₂ al 3%; después las secciones se lavaron en el mismo tampón durante 10 minutos. Tras bloquear las uniones inespecíficas con albúmina sérica bovina al 10% durante 20 minutos, las secciones, sin lavar, se incubaron durante la noche a 4°C en una cámara húmeda, con los anticuerpos primarios que se incluyen en la **Tabla 4.1**. Tras la incubación con el anticuerpo primario, las secciones se lavaron en TBS (15 min) y después se incubaron durante 30 minutos, a temperatura ambiente, con el anticuerpo secundario (Dako EnVision labelled polymer-HR anti-conejo IgG o anti-ratón IgG).

Tabla 4.1.- Anticuerpos primarios utilizados en el estudio

Anticuerpo	Origen y especificidad	Dilución	Proveedor
Marcadores generales			
anti-PGP 9.5	Conejo	1:1000	Santa Cruz Biotechnology ¹
Anti-S100P	Conejo	1:1000	ThermoFisher Scientific ²
Mecanoproteínas			
Anti-ASIC2	Conejo	1:200	Lifespan Biosciences ³
Anti-Piezo2	Conejo	1:100	Sigma-Aldrich ⁴
Anti-TRPV4	Conejo	1:100	Abcam plc ⁵
Anti-TTN3	Ratón	1:100	Sigma-Aldrich ⁴

¹Santa Cruz, CA, USA; ²Freemont, CA, USA; ³Seattle, WA, USA; ⁴Saint Louis, MS, USA; ⁵Jerusalem, Israel; ⁵Cambridge, UK.

Finalmente, tras un lavado en TBS, se reveló la inmunorreacción con una solución de 3-3' diaminobencidina (DAB, kit de revelado de Dako).

Tras un breve lavado en agua corriente las secciones se contrastaron con hematoxilina, se lavaron en agua, se deshidrataron en una batería de alcohol etílico en concentración creciente, se diafanizaron en xilol y se montaron con Entellan®. Los controles de la especificidad de la inmunorreacción se realizaron por exclusión del anticuerpo primario o por incubación con suero de conejo no inmune en lugar del anticuerpo primario. En estas condiciones no se observó inmunomarcaje específico.

4.2.2. Doble inmunofluorescencia

Para la realización de doble inmunofluorescencia, se procesaron secciones desparafinadas y rehidratadas de 10 µm de espesor para la detección simultánea de TTN3 con NFP o S100P, así como para detección de posible co-localización de las mecanoproteínas estudiadas. La unión no específica se redujo por incubación de los cortes durante 30 minutos con una solución de albúmina sérica bovina del 1% en TBS. A continuación, las secciones se incubaron durante la noche, a 4°C en una cámara húmeda con una mezcla de 1:1 de las siguientes combinaciones de anticuerpos primarios: NFP y TTN3, S100P y TTN3, ASIC1 y TTN3, TRPV4 y NNT3, PIEZO1 y NNT3, y PIEZO2 y NNT3. Tras la incubación las secciones se lavaron con TBS y se incubaron durante 1 hora con suero de cabra anti-conejo IgG conjugado con Alexa flúor 488 (Serotec, Oxford, Reino Unido), diluido 1:1000 en TBS que contiene 5% de suero de ratón (Serotec). Después los cortes se lavaron de nuevo en TBS y se incubaron durante otra hora con suero de asno anti-ratón conjugado con CyTM3 (Jackson-ImmunoResearch, Baltimore, MD, EE. UU.) diluido 1:50 en TBS. Ambos pasos se realizaron a temperatura ambiente en una cámara húmeda oscura. La doble tinción se detectó utilizando un microscopio automático de fluorescencia Leica DMR-XA junto con un Leica Confocal Software, la versión 2.5 (Leica Microsystems, Heidelberg GmbH) y las imágenes capturadas se procesaron utilizando el software ImageJ para microscopía, versión 1.41a Master Biophotonics Facility, Mac Master University Ontario (www.macbiophotonics.ca).

4.2.3. Análisis cuantitativo

Se realizó un análisis cuantitativo de imágenes en los DRG procesados para la detección de las distintas mecanoproteínas utilizando un sistema automático de análisis de imágenes (Quantimet 550, Leica, QWIN Program). Se evaluó el porcentaje y el tamaño (diámetro medio en µm) de las neuronas inmunorreactivas para cada una de ellas. Las mediciones se realizaron en 3 secciones por muestra, separadas 200 µm entre ellas, para evitar medir la misma neurona dos veces, evaluando cinco campos seleccionados aleatoriamente por sección (2,5 mm²). Para la evaluación del tamaño del cuerpo celular solo se consideraron los perfiles neuronales con

núcleos aparentes, y las neuronas se dividieron en 3 clases de tamaño: $\leq 20 \mu\text{m}$ de diámetro consideradas como neuronas pequeñas, $21-50 \mu\text{m}$ consideradas como neuronas intermedias y $> 50 \mu\text{m}$ consideradas como neuronas grandes.

Además, se calculó el porcentaje de corpúsculos de Meissner y Pacini que presentaron inmunorreacción para TTN3 en 10 secciones por espécimen, separadas entre sí $100 \mu\text{m}$. El número total de corpúsculos sensitivos en la sección completa (100%) se estableció contando el número de corpúsculos sensitivos con inmunorreactividad para la proteína S100 (para más detalles, ver García-Piqueras et al., 2019).

5.

Resultados

Resultados

5.1. Detección de TTN3 en los ganglios raquídeos lumbares humanos

La distribución de la inmunorreacción para TTN3 en los DRG lumbares humanos, muestra un patrón en mosaico que incluye, aproximadamente, al 55% de los somas neuronales. El inmunomarcaje abarca todo el espectro de tamaños, si bien la mayor intensidad de inmunorreacción se observó en las neuronas más grandes y fueron estas las que mostraron mayor porcentaje de expresión dentro de las clases de tamaños preestablecidas (**Figs. 5.1, 5.2 y Tabla 5.1**). Por tanto, puede afirmarse que en los DRG lumbares humanos TTN3 se localiza, principalmente, en neuronas propioceptivas como en neuronas mecanosensitivas.

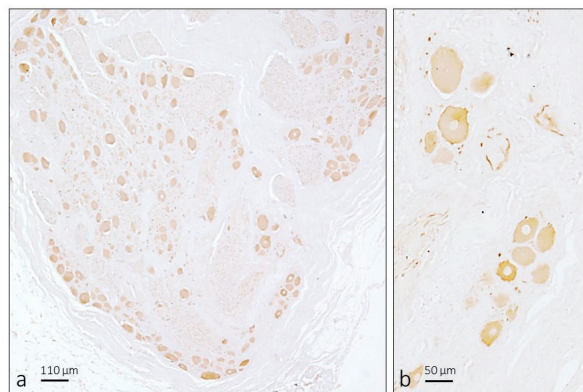


Figura 5.1.- Inmunolocalización de TTN3 en los ganglios raquídeos lumbares humanos.

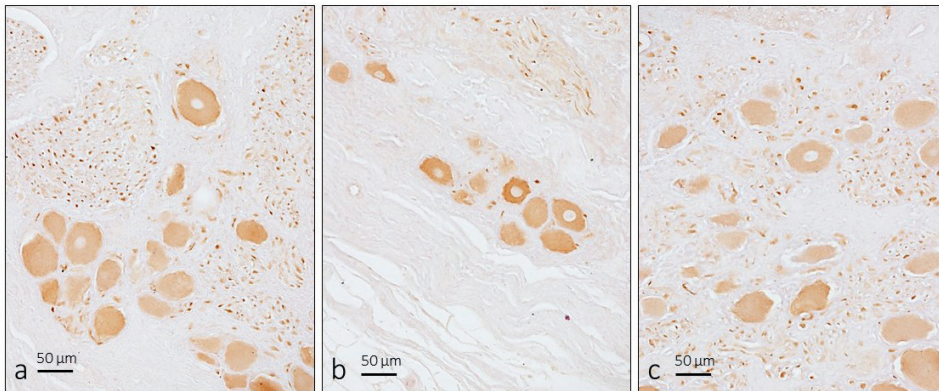


Figura 5.2.- Inmunolocalización de TTN3 en los ganglios raquídeos lumbares humanos.

Tabla 5.1.- Porcentaje de neuronas sensitivas primarias que muestran inmunorreacción para las mecanoproteínas investigadas dentro de los grupos de tamaño preestablecidos

Tamaño (diámetro in μm)	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
% en los rangos de tamaños	9	35	21	15	11	5	4
% neuronas TTN3 positivas (55)	0	3	10	18	15	5	4
% neuronas PIEZ02 positivas (53)	1	8	11	14	11	4	4
% neuronas ASIC2 positivas (46)	0	3	14	11	9	5	4
% neuronas TRPV4 positivas (51)	2	11	16	12	6	2	2

TTN3 también se localizó en los axones de las fibras nerviosas intraganglionares (**Figs. 5.1.** y **5.2**), en las emergentes de la raíz del ganglio, en el nervio ciático (**Figs. 5.3a-c**) y en una subpoblación axónica, principalmente de gran calibre, en los nervios dérmicos de la piel de la planta del pie (**Figs. 5.3e,f**). La localización axónica, y no en las células de Schwann se estableció mediante estudios de doble inmunofluorescencia; TTN3 se colocalizó con PGP 9.5 (**Fig. 5.4a-c**) y nunca con la proteína S100 (**Fig. 5.4d-f**).

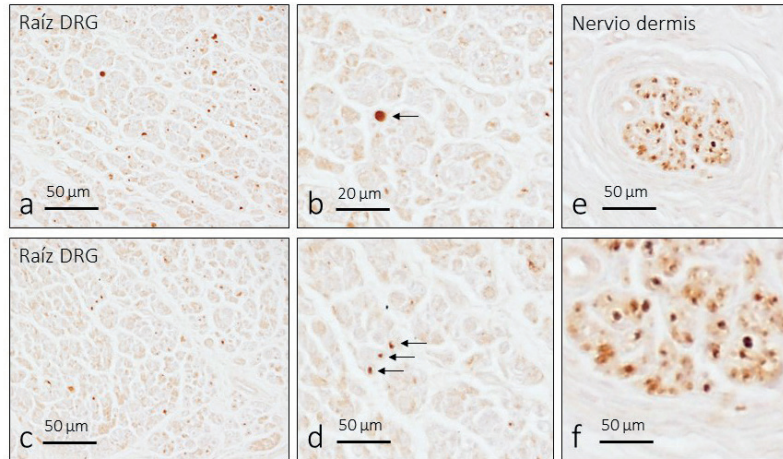


Figura 5.3.- Inmunolocalización de TTN3 en las fibras nerviosas de la raíz de los DRG lumbares (a-c) y en los nervios dérmicos de la piel de la planta del pie (e,f).

5.2. Detección de otras mecanoproteínas en los ganglios raquídeos lumbares humanos y co-localización con TTN3

Respecto a las otras mecanoproteínas investigadas, su presencia en los ganglios raquídeos también mostró amplia variabilidad, aunque con carácter general, son predominantes en las neuronas de tamaños intermedios y grandes, que son consideradas como mecanosensitivas y propioceptivas (**Tabla 5.1**). No obstante, un 13% de las neuronas TRPV4 positivas y un 8% de las PIEZO2 positivas, caen en el rango de tamaños de las neuronas pequeñas-nociceptivas.

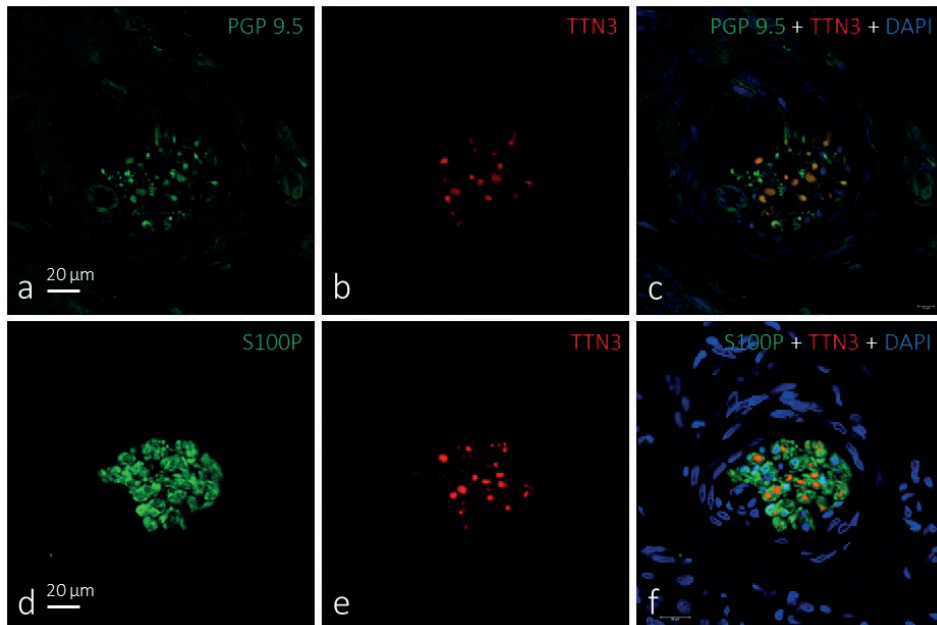


Figura 5.4. - Doble inmunofluorescencia para TTN3, PGP 9.5 y proteína S100 en nervios dérmicos.

En los estudios de co-localización de TTN3 con el resto de las mecanoproteínas analizadas, se observó que hay co-localización con todas ellas (**Tabla 5.2**) siendo la mayor coincidencia con PIEZO2 y ASIC2 en las neuronas de tamaños superiores a 50 μm que pueden ser consideradas a como neuronas propioceptivas (**Fig. 5.5**).

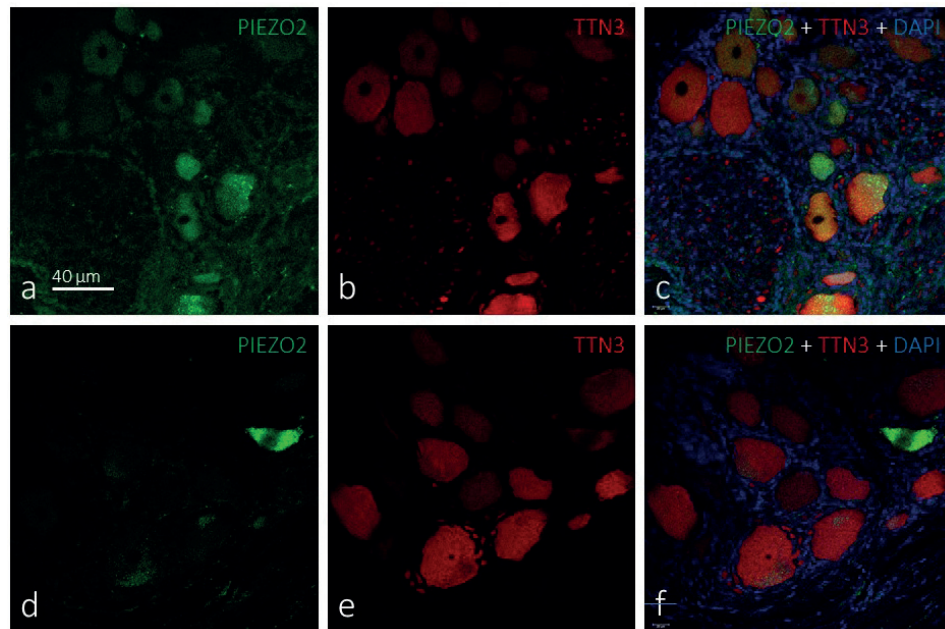


Figura 5.5.- Inmunolocalización y co-localización de TTN3 con PIEZO2 en los ganglios raquídeos lumbares.

Tabla 2.- Porcentaje de neuronas sensitivas primarias TTN3 positivas que coexpresan otra de las mecanoproteínas investigadas, en el rango de tamaño de las neuronas mecanosensoriales cutáneas (diámetro 21-50 μm)

Tamaño (21-70 μm)	PIEZO2	TRPV4	ASIC2
21-40	51	62	60
41-50	36	22	72
51-60	98	53	100
> 60	100	46	100

5.3. Detección de TTN3 en los propioceptores musculares

El trabajo original de clonación y distribución de la TTN3 llevado a cabo por Hong et al. (2016) mostró que se localizaba en una subpoblación neuronal presumiblemente propioceptiva (en el presente estudio todas las neuronas en el rango de tamaños de las neuronas propioceptivas) y en las fibras aferentes de los husos neuromusculares. En el presente estudio, en secciones de músculo esquelético (músculo bíceps braquial), se ha observado que TTN3 se expresa en perfiles nerviosos asociados a las fibras musculares intrafusaes (**Fig. 5.6**), si bien no se han observado la morfología espiroidal típicas de las aferentes propioceptivas.

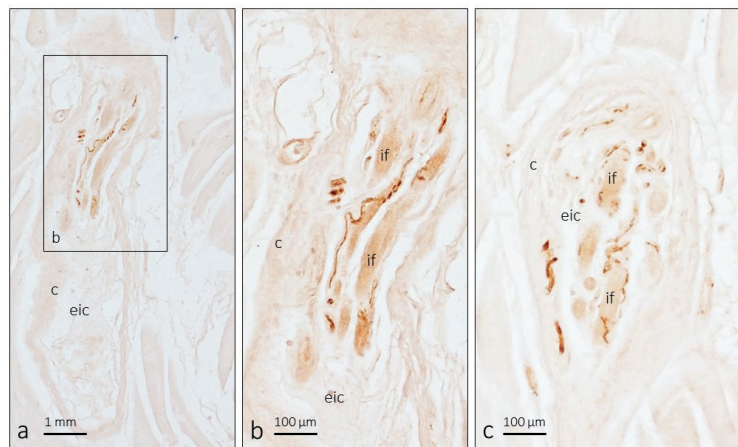


Figura 5.6.- Inmunolocalización de la TTN3 en los propioceptores musculares. c: cápsula, eic: espacio intracapsular; if: fibras musculares intrafusaes.

Además de en los husos neuromusculares, también se detectó TTN3 en algunos nervios intramusculares (**Figs. 5.7a y e**) y en distintos morfotipos de receptores sensitivos presentes en los tabiques de perimio (**Figs. 5.7c-d**), así como formando plexos perivasculares (ver más adelante).

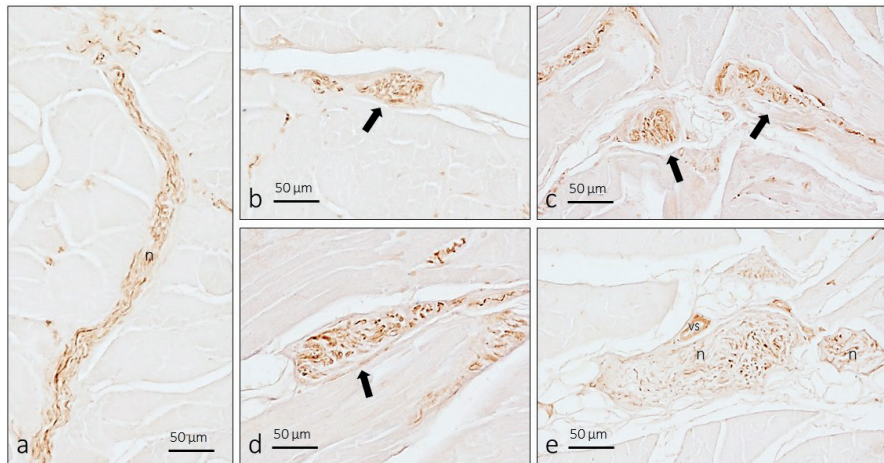


Figura 5.7.- Nervios intramusculares (a y e) y diferentes morfotipos de formaciones sensitivas (flechas) TTN3 positivas (flechas) localizadas en los tabiques de tejido conjuntivo muscular.

5.4. Detección de TTN3 en los corpúsculos sensitivos de la piel digital plantar humana

TTN3 tiene una amplia distribución en la piel digital glabra de la planta del pie, principalmente en los nervios dérmicos (**Figs. 5.3 y 5.4**), las formaciones nerviosas sensitivas y los plexos perivasculares.

De manera regular se ha detectado la presencia de TTN3 en terminaciones nerviosas libres dérmicas lisas o arborizadas (**Figs. 5.8 y 5.9**), en las que TTN3 se colocaliza con PGP 9.5 (**Figs. 5.9a-c**); ocasionalmente también se apreciaron terminaciones intraepiteliales, pero con una densidad muy baja (Fig. **Figs. 5.8b**).

TTN3 se observó en el 65-70% en los corpúsculos de Meissner, con un patrón de marcaje axónico (Figs. 5.10 y 5.11) que fue confirmado por la co-localización de TTN3 con el PGP 9.5 (datos no mostrados); por el contrario, en ningún caso se observó inmunorreacción para TTN3 en las células laminares (Fig. 5.12).

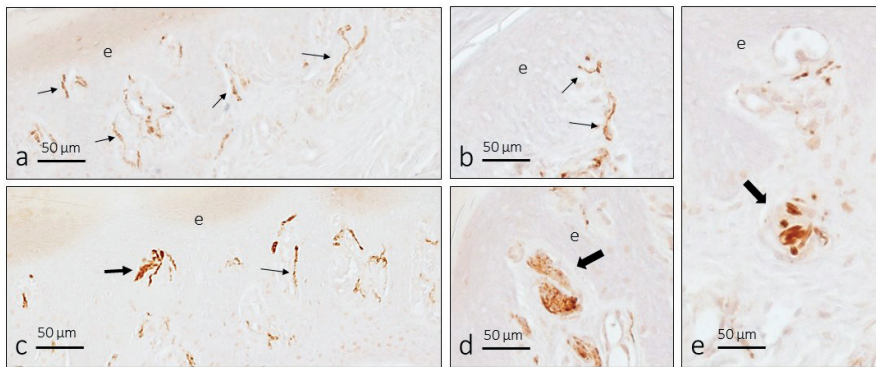


Figura 5.8.- Inmunolocalización de TTN3 en terminaciones nerviosas libres simples (flechas finas) y arboriformes (flecha gruesa en c) y en corpúsculos de Meissner (flechas en e y d) de la piel digital plantar humana.

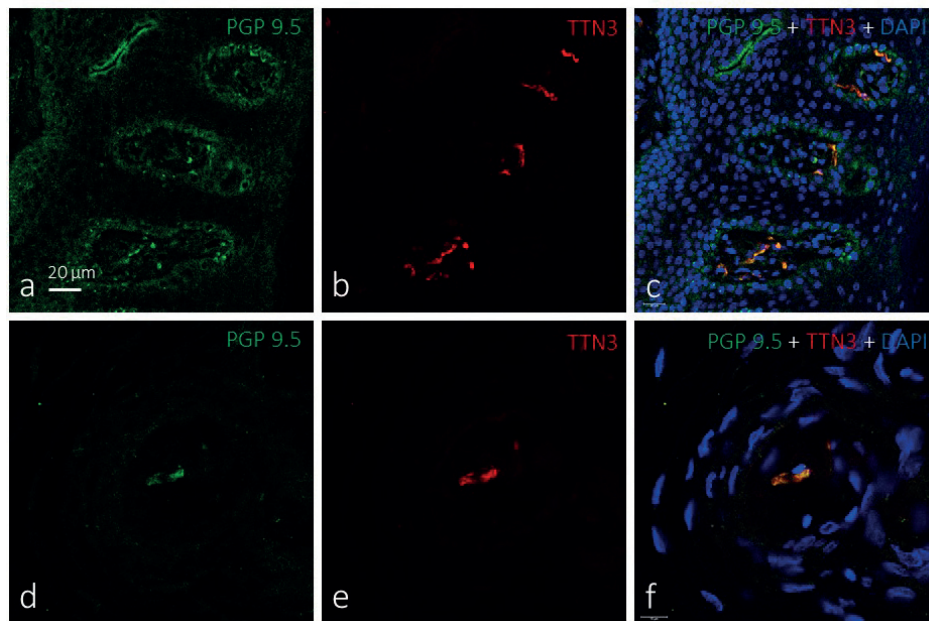


Figura 5.9- Doble inmunofluorescencia para TTN3 y PGP 9.5 en terminaciones nerviosas libres (a-c) y corpúsculos de Pacini.

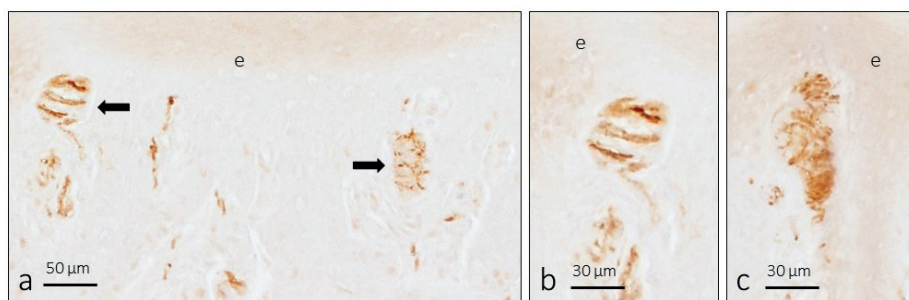


Figura 5.10.- Inmunolocalización y co-localización de TTN3 con NFP y S100P en los corpúsculos de Meissner (flechas) de la piel digital plantar humana. e: epidermis.

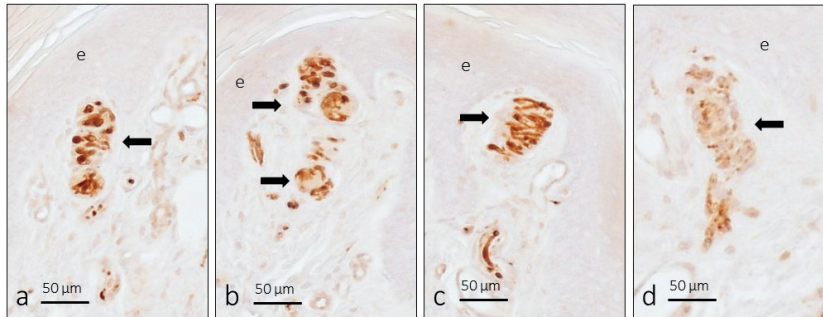


Figura 5.11.- Inmunolocalización y co-localización de TTN3 con NFP y S100P en los corpúsculos de Meissner (flechas) de la piel digital humana. e: epidermis.

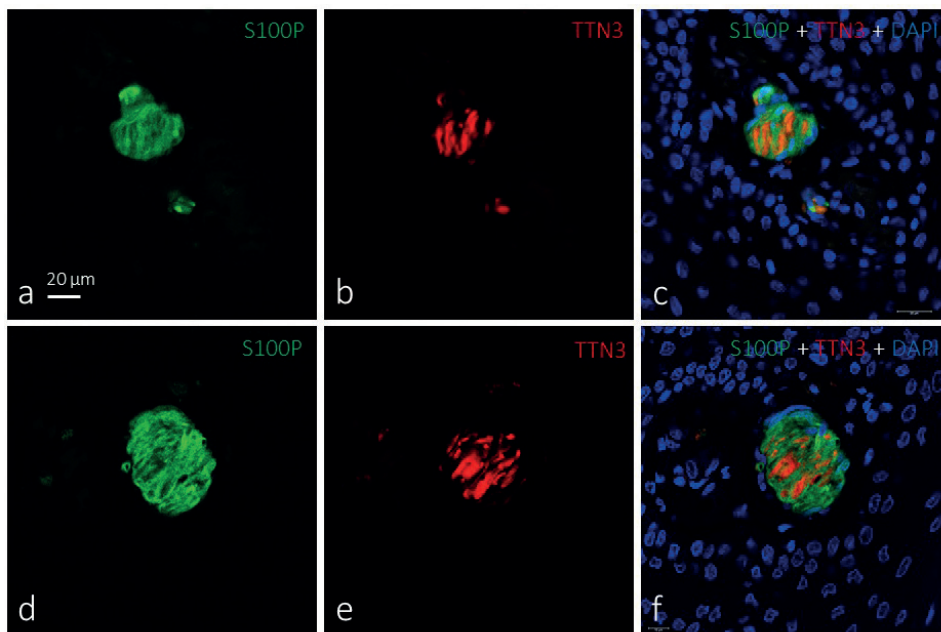


Figura 5.12.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con proteína S100 en los corpúsculos de Meissner de la piel glabra humana.

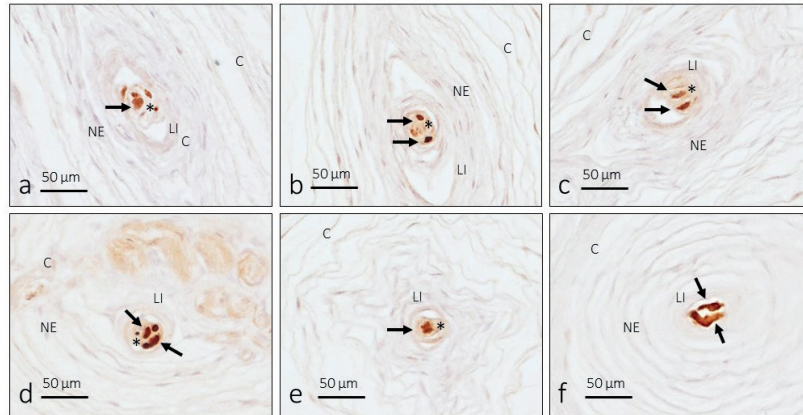


Figura 5.13.- Inmunolocalización y co-localización de TTN3 con NFP y S100P en los corpúsculos de Pacini de la piel digital humana. Las flechas indican los axones inmunorreactivos.

Por lo que respecta a los corpúsculos de Pacini, el patrón de inmunomarcaje para TTN3 también fue consistente con su localización en el axón (**Fig. 5.13 y 5.14**), confirmado por su co-localización con NFP (**Fig. 5.9d-f**) y la independencia de las formaciones marcadas con la proteína S100 (**Fig. 5.13**). Aproximadamente la mitad de los corpúsculos de Pacini analizados mostraron más de un perfil axónico que, en todos los casos, fueron positivos para TTN3. No obstante, sólo presentaban un núcleo interno único, por lo que se trata de ramificaciones de un axón único y no de poli inervación.

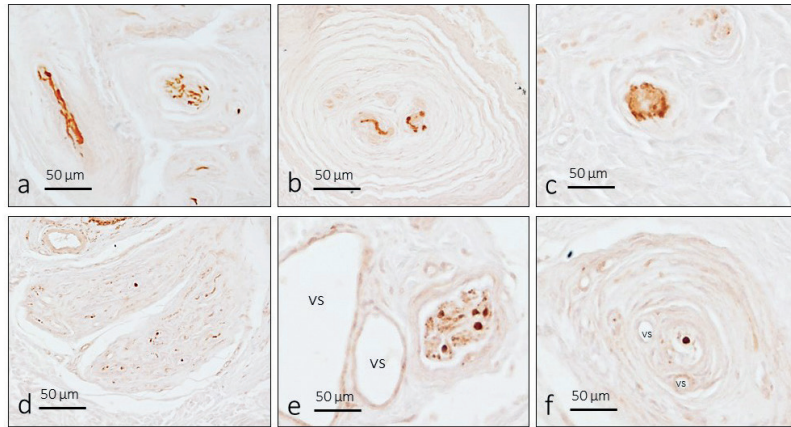


Figura 5.14.- Inmunolocalización y co-localización de TTN3 con NFP y S100P en los corpúsculos de Pacini de la piel digital humana.

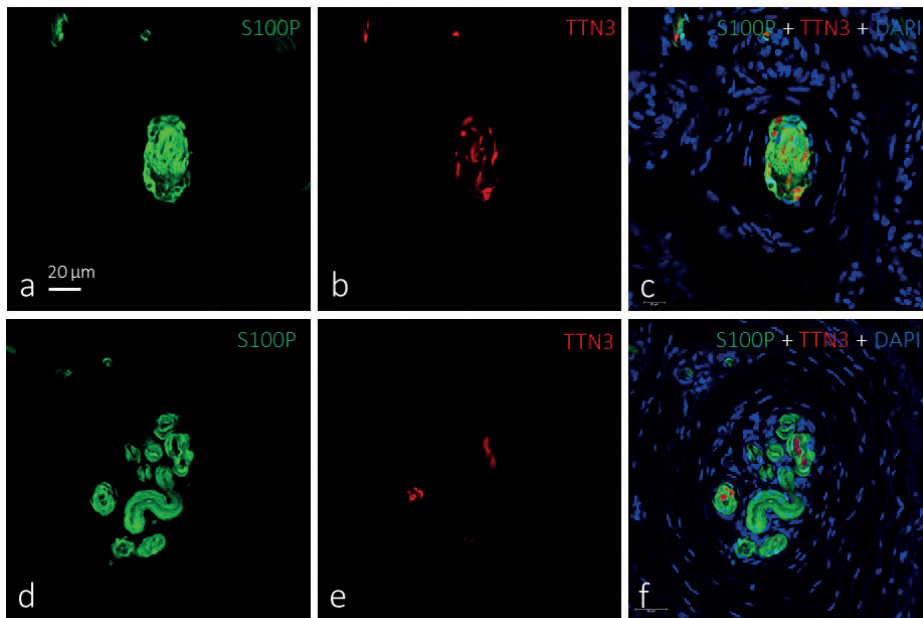


Figura 5.15.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con proteína S100 en corpúsculos de Pacini de la piel glabra de la planta del pie.

Los axones de los corpúsculos Ruffini-like (**Figs. 5.14a,c,d y e**) y los corpúsculos laminares simples (**Fig. 5.14f**) también fueron TTN3 positivos.

De manera regular se ha detectado la presencia de TTN3 en los complejos célula de Merkel-neurita siendo el marcaje exclusivo de los terminales axónicos, mientras que las células de Merkel fueron muy débilmente reactivas (**Fig. 5.16**). La naturaleza neuronal de los perfiles TTN3 positivos en estas formaciones sensitivas fue confirmada por su co-localización con NFP (**datos no mostrados**).

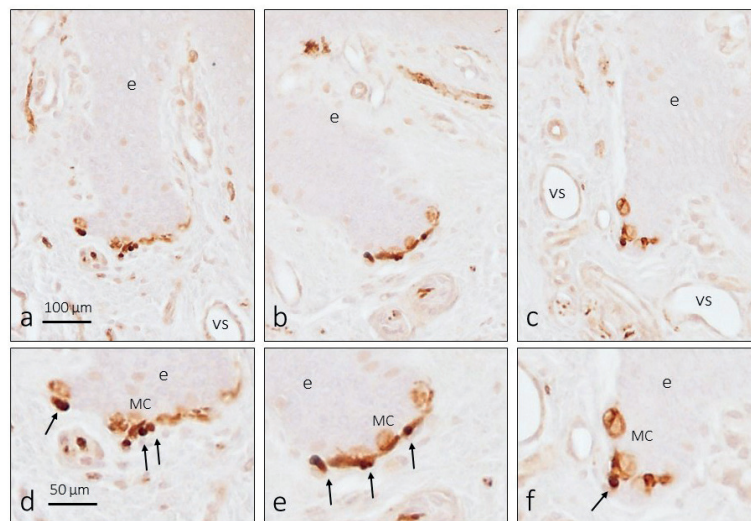


Figura 5.16.- Inmunolocalización de TTN3 en los complejos célula de Merkel-neurita la piel digital plantar humana. Las flechas indican los terminales axónicos. MC: células de Merkel

Los porcentajes de formaciones nerviosas sensitivas TTN3 positivas se recogen en la **Tabla 5.3**.

Tabla 5.3.- Localización de la inmunorreacción de las mecanoproteínas investigadas en los corpúsculos cutáneos de Meissner y Pacini.

% de corpúsculos inmunorreactivos	TTN3	PIEZO2	TRPV4	ASIC2
Corpúsculos de Meissner				
Axón	65-70	75-80	30	45-50
Células laminares	-	-	-/+	-
Corpúsculos de Pacini				
Axón	88	100	5	66-65
Núcleo interno	-	-	-	-/+
Núcleo externo-cápsula	-	-	-	-
Complejos célula de Merkel-neurita				
Célula de Merkel	+	++	+/-	+
Axón	+	-/+	.	+

5.5. Co-localización de TTN3 con otras mecanoproteínas en los corpúsculos sensitivos de la piel glabra humana

En consonancia con lo observado en los somas de las neuronas de los ganglios raquídeos lumbares, las mecanoproteínas PIEZO2, ASIC2 y TRPV4 se co-expresan con TTN3 en diferentes porcentajes y con diferentes patrones en las formaciones nerviosas sensitivas cutáneas.

Así, TTN3 y PIEZO2 se co-localizan de manera total o parcial en los axones de los corpúsculos de Pacini (datos no mostrados), de Meissner y Ruffini-like digitales (**Fig. 5.17; Tabla 3**).

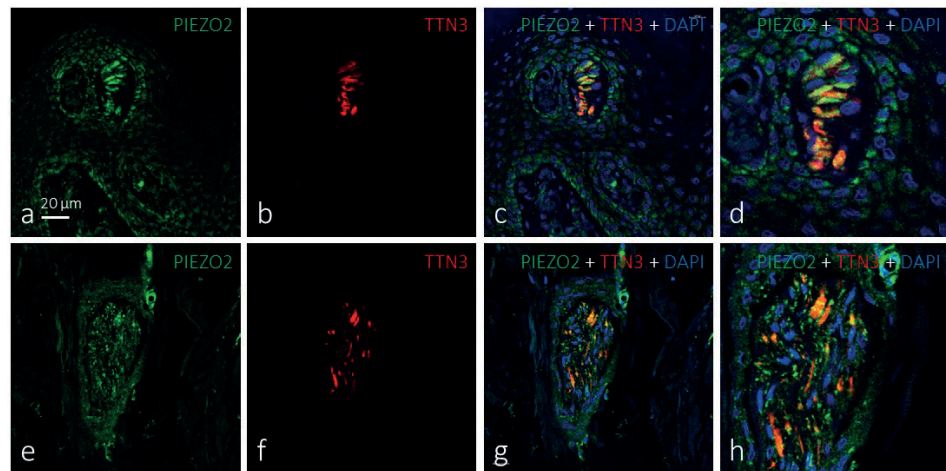


Figura 5.17- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con PIEZO2 en los corpúsculos de Meissner (a-d) y Ruffini-like (e-h) de la piel glabra digital plantar humana.

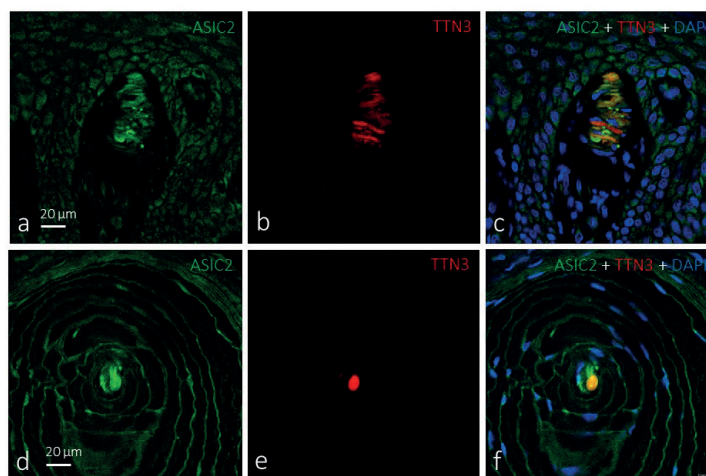


Figura 5.18.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con ASIC2 en los corpúsculos de Meissner y Pacini de la piel glabra humana.

Lo mismo sucede con TTN3-ASIC2; ambos se co-localizan en los axones de los corpúsculos de Meissner y Pacini (**Fig. 5.18; Tabla 3**).

TTN3 y TRPV4 mostraron dos patrones de localización en los corpúsculos de Meissner. En unos casos (30% aproximadamente) TRPV4 fue indetectable mientras que en otros (cerca del 30%) TTN3 presentó el característico patrón axónico (**Fig. 5.19a-c**) mientras que, en otros, ambas proteínas se co-localizaron en el axón (**Fig. 5.19d-f**). Ocasionalmente se ha apreciado inmunorreacción para TTN3 en las células laminares.

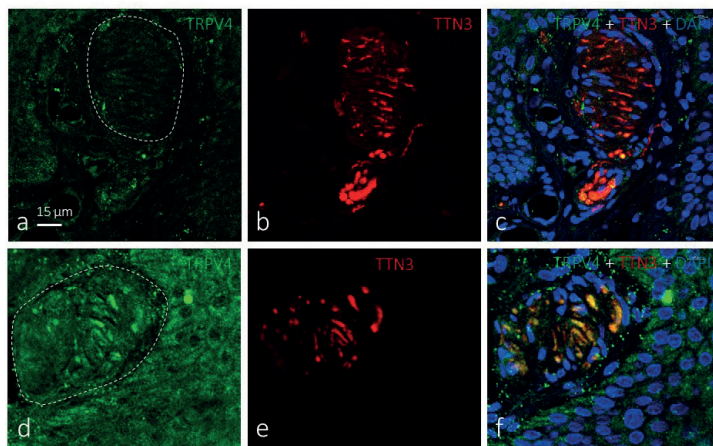


Figura 5.19.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con TRPV4 en los corpúsculos de Meissner de la piel glabra humana.

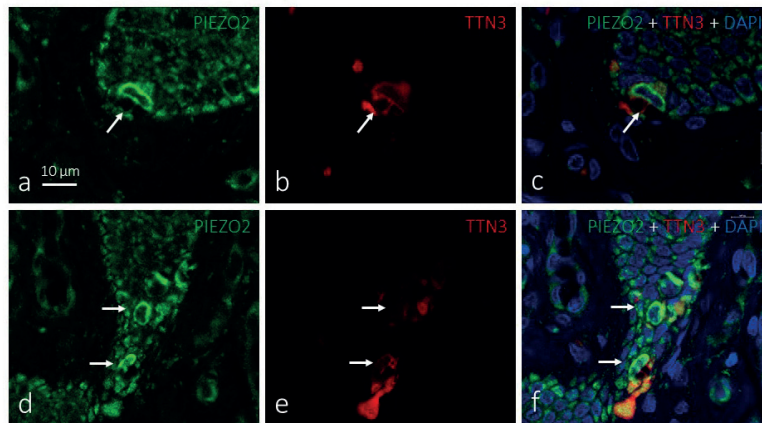


Figura 5.20.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con PIEZO2 en los complejos célula de Merkel-neurita de la piel glabra humana.

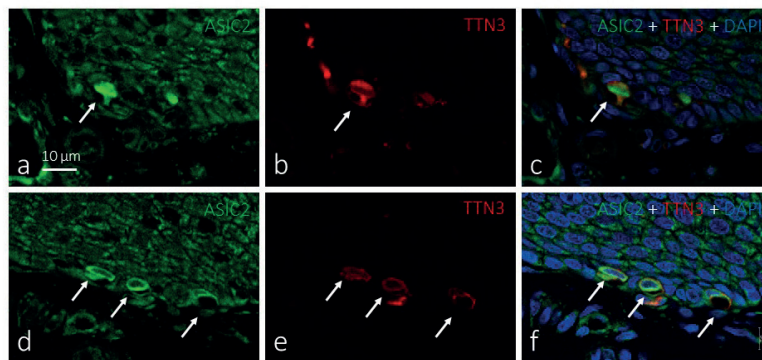


Figura 5.21.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con ASIC2 en los complejos célula de Merkel-neurita de la piel glabra humana.

En cuanto a los complejos célula de Merkel-neurita, se detectó co-localización de TTN3 y PIEZO2 sólo en algunos terminales axónicos (**Fig. 5.20; Tabla 3**) mientras que TTN3 y ASIC2 se co-localizaron tanto en las células de Merkel como en los axones que las suplen (**Fig. 5.21; Tabla 3**). En ningún caso se detectó TRPV4 en estas formaciones sensitivas.

5.6. Localización de TTN3 en el ganglio petroso y seno carotídeo: controles positivos

Para el control interno positivo de la especificidad de la inmunorreacción para TTN3 se han utilizado secciones del ganglio petroso y del seno carotídeo (en sustitución del seno del arco aórtico; Lu et al., 2020).

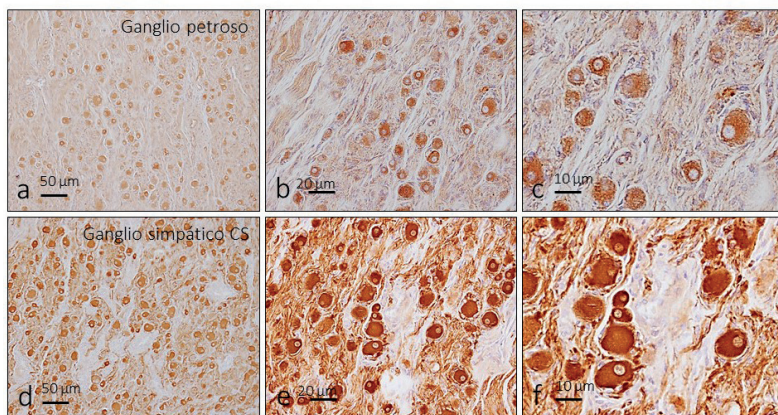


Figura 5.22.- Inmunolocalización de la TTN3 en el ganglio petroso (a-c) y ganglio simpático cervical superior (d-e).

Los hallazgos muestran que casi la totalidad (en torno al 85-90%) de los somas de las neuronas del ganglio petroso muestran inmunorreacción positiva, si bien existen ligeras diferencias en la intensidad del inmunomarcaje (**Fig. 5.22a-c**). Por otro lado, en las paredes del seno carotídeo y en los extremos arteriales de la bifurcación aortica se han observado perfiles nerviosos TTN3

positivos (**Fig. 5.23**) situados en la adventicia vascular, en la unión adventicia-muscular y ocasionalmente en el espesor de la capa muscular.

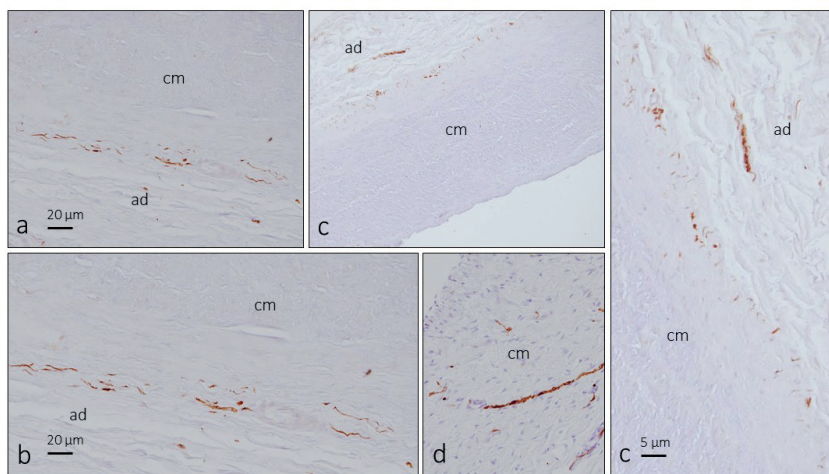


Figura 5.23.- Inmunolocalización de la TTN3 en las paredes del seno carotídeo. ad: adventicia; cm: capa muscular.

5.7. Localización de TTN3 en los plexos perivasculares

Un hallazgo permanente a lo largo del estudio ha sido la detección de TTN3 en los plexos perivasculares de los vasos de los músculos esqueléticos (**Fig. 5.24a-b**) y los vasos dérmicos (**Fig. 5.24c-e**). Es importante destacar que en esta localización TTN3 nunca se detectó co-localizada con ninguna de otras mecanoproteínas estudiadas (**Fig. 5.25**).

En ninguno de los tejidos estudiados se ha detectado la presencia de TTN3 en tejidos no nerviosos. Las células gliales de los ganglios raquídeos, la epidermis y dermis de la piel, y las células musculares esqueléticas fueron TTN3 negativas; sin embargo, en todos los casos se observó una débil, pero específica, inmunorreacción en la capa muscular de las arterias (**Figs. 5.24 y 5.25**).

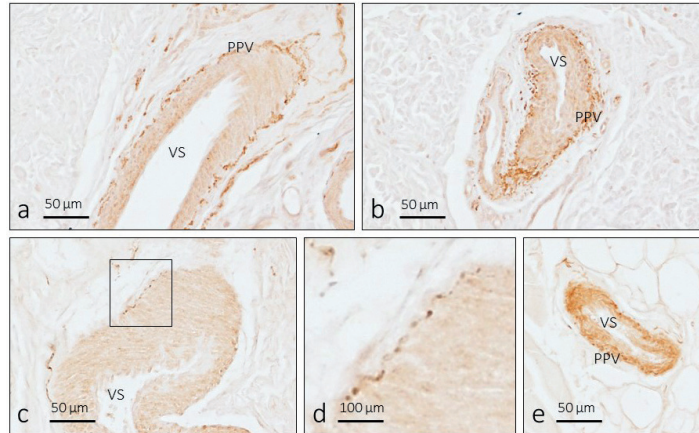


Figura 5.24.- Inmunolocalización de la TTN3 en los plexos perivascuales musculares (a,b) y dérmicos (c-e). VS: vasos sanguíneos, PPV: plexos perivascuales.

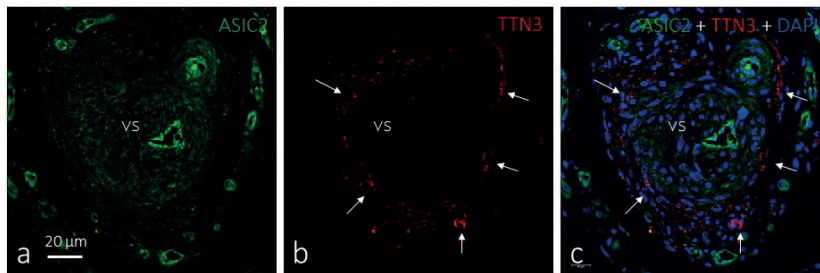


Figura 5.25.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con ASIC2 en vasos dérmicos de la piel digital plantar.

5.8. Anexo a los resultados: Localización de TTN3 en el cuerpo carotídeo

Aunque no son objeto del presente trabajo, y durante el análisis de los controles positivos, se ha detectado inmunorreacción para TTN3 en las células principales o de tipo I del cuerpo carotídeo (**Fig. 5.26**), así como en los axones de las fibras nerviosas que lo inervan (**Fig. 5.27**). En algunos casos, PIEZO2, TRPV4 (datos no mostrados) y ASIC2 se co-localizan con ella tanto en las fibras nerviosas como en las células quimiosensitivas (**Fig. 5.27**).

Estos hallazgos necesitan ser analizados en profundidad en futuras investigaciones y al no formar parte de los objetivos de la tesis no serán considerados en la Discusión.

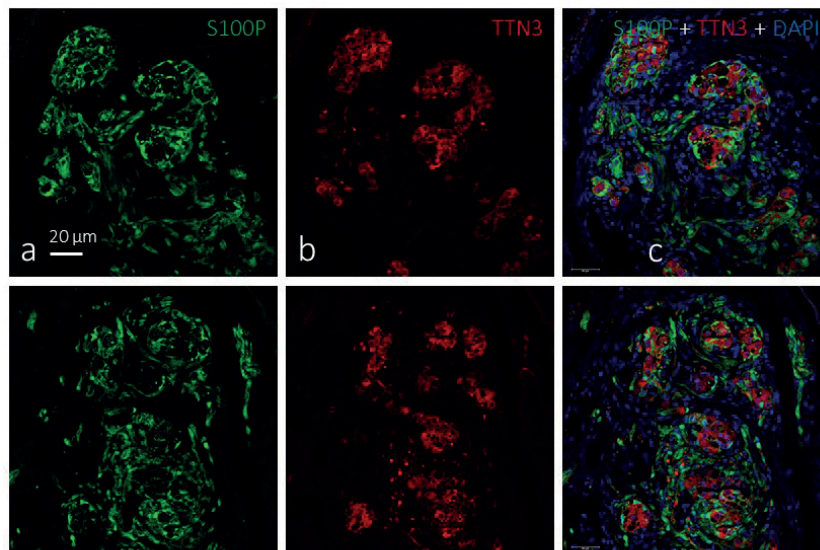


Figura 5.26.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con la proteína S100 en el cuerpo carotídeo.

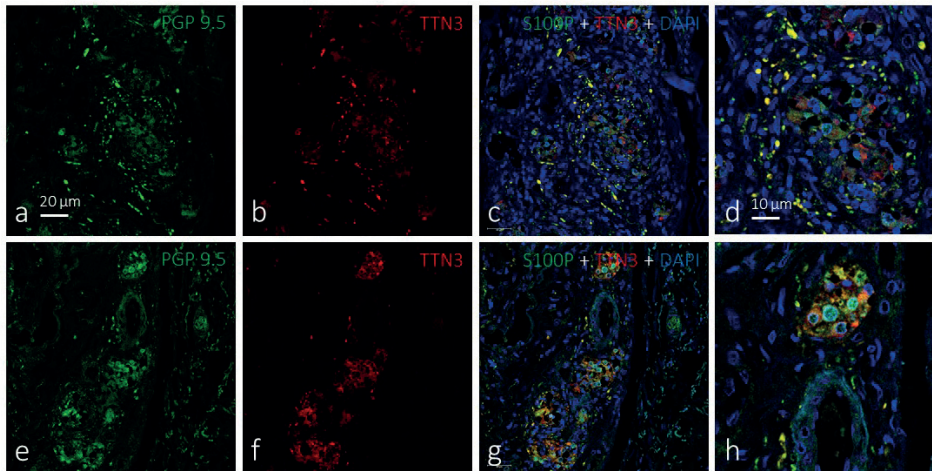


Figura 5.27.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con la proteína PGP 9.5 en el cuerpo carotídeo.

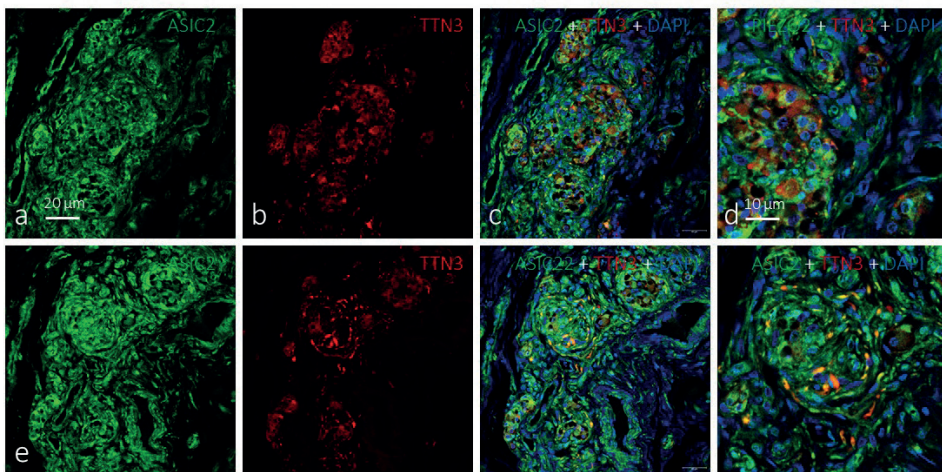


Figura 5.27.- Doble inmunofluorescencia (mas DAPI) de TTN3 (b,e) con la proteína ASIC en el cuerpo carotídeo.

6.

Discusión

Discusión

6.1. Consideraciones generales

La forma en que el sistema nervioso periférico detecta las señales mecánicas todavía no es bien conocida, aunque en los últimos años se han producido notables avances en este campo. Esencialmente, el proceso requiere la conversión de un estímulo mecánico en una señal eléctrica y, mediante experimentos de electrofisiología y la utilización de ratones manipulados genéticamente, se ha llegado a la conclusión de que en la base de la mecanosensación/mechanotransducción se encuentran canales iónicos sensibles a estímulos mecánicos (Raoux et al., 2007; Lumpkin et al., 2010; Ranade et al., 2015; Cobo et al., 2020). Hasta la fecha se han identificado diferentes canales iónicos pertenecientes a las superfamilias Deg/ENaC-ASIC, y TRPC a la familia de doble poro de potasio y de la familia *Piezo* (ver para una revisión Del Valle et al., 2012; Ranade et al., 2015; Cobo et al., 2020). La manipulación de los genes que codifican para estos canales, excepto *Piezo2*, produjo alteraciones no muy evidentes en la mecanosensibilidad, por lo que no está claro si estos canales son sensibles a estímulos mecánicos fisiológicos y si intervienen de forma secundaria en la mecanosensibilidad/mechanotransducción (Thakore et al., 2018). Sin embargo, la delección de *Piezo2* en los LTMRs elimina el tacto fino y la propiocepción sin afectar la mecanosensibilidad en las neuronas con corrientes inactivación intermedia y lenta (Ranade et al., 2014b; Woo et al., 2015).

La mecanosensación, en sus múltiples componentes, incluye el tacto fino, el tacto discriminatorio, la sensación de presión, el estiramiento y la vibración (Zimmerman et al., 2014; Cobo et al., 2021). Se origina en el extremo terminal de fibras nerviosas de diferentes categorías (A β , A δ y C, según el diámetro del axón, el grado de mielinización y la velocidad de conducción) conectadas a mecanorreceptores de bajo umbral (LTMR; (ver Li et al., 2011; Abaira y Ginty, 2013).). La mayoría de los LTMRs se diferencia en su extremo más periférico en los corpúsculos sensitivos que son, realmente, los lugares donde se origina el potencial de acción. Por tanto, para estudiar de forma coherente la mecanosensación o mecanosensibilidad es necesario analizar de manera conjunta tanto las formaciones nerviosas periféricas como las neuronas sensitivas de las que dependen.

6.2. Discusión de los resultados

Poco se puede discutir sobre los resultados específicos acerca de la distribución de la TTN3 en el sistema nervioso periférico somatosensorial humano ya que no existen datos al respecto y los disponibles a partir de otras especies son muy limitados. De acuerdo con los datos de Hong et al. (2016) en rata, se ha detectado la presencia de TTN3 en los somas de las neuronas de los ganglios raquídeos. Nuestros resultados demuestran que el rango de tamaños incluye todos los subtipos de neuronas sensitivas, y que la práctica totalidad de las neuronas consideradas mecanorreceptoras y propioceptivas fueron TTN3 positivas. Si se tiene en consideración que algunas neuronas pequeñas, aunque en una proporción baja, también contienen TTN3 cabe pensar en funciones no desconocidas de la TTN3, presumiblemente relacionadas con el dolor mecánico dadas las propiedades de mecanoproteína de la misma. De acuerdo con estos mismos autores, hemos observado fibras nerviosas TTN3 positivas en los husos neuromusculares. Aunque no podemos afirmar su naturaleza, sensitiva o motora γ , de nuevo las propiedades de la TTN3 hacen suponer que se trate de fibras aferentes.

Nuestro estudio también confirma los resultados del trabajo de Lu et al. (2020) sobre el ganglio nodoso de la rata ya que hemos detectado TTN3 en el ganglio petroso del nervio glossofaríngeo humano. Según estos autores se trataría de las neuronas mecánicas/barorreceptoras ya que se proyectan sobre el cayado aórtico y en este hay terminales nerviosos TTN3 positivos. Nosotros no hemos investigado el cayado aórtico, pero si una estructura funcionalmente semejante que es el seno carotídeo, la zona de bifurcación de la carótida común y que funciona como barorreceptor; en la adventicia del seno carotídeo hemos observado, si bien con poca densidad, delicadas fibras nerviosas TTN3 positivas.

Hasta aquí los hallazgos que se pueden discutir; todos los demás, es decir, la presencia de TTN3 en los terminales axónicos de los corpúsculos de Meissner y Pacini, así como en los complejos célula de Merkel-neurita son completamente nuevos y se describen por primera vez en este trabajo de tesis. No obstante, son completamente congruentes con lo esperado por dos motivos: porque TTN3 está presente en los somas de las neuronas mecánicas de los ganglios raquídeos y es esperable que una mecanoproteína esté presente en los mecanorreceptores.

Las formaciones nerviosas sensitivas TTN3 positivas son RA LTMRs de tipo 1 y 2, y SA LTMRs de tipo 1. Originalmente se pensó que TTN3 solo intervenía en corrientes de tipo SA 1. Estas formaciones con también PIEZO2 positivas en humanos (García-Mesa et al., 2017,2021; García-Piqueras et al., 2019), lo que sugiere que ambas proteínas, TTN3 y PIEZO2, se expresan y co-existen en algunos tipos de LTMRs. Nuestros resultados sobre la expresión aislada de PIEZO en

los ganglios raquídeos humano es coincidente con los de Wang et al. (2019), que observaron que PIEZO1 se expresa selectivamente en neuronas DRG más pequeñas, que están implicadas en la mediación de la nocicepción, mientras que PIEZO2 se expresa altamente en neuronas DRG de todos los tamaños, incluidas las neuronas de mayor diámetro implicadas en la mediación del tacto y la propiocepción. Los porcentajes de las neuronas PIEZO2 positivas básicamente concuerdan con estudios previos en roedores (Alamri et al., 2015; Bron et al., 2014; Coste et al., 2010; Lou et al., 2013; Ranade et al., 2014).

En las neuronas sensitivas primarias, los canales TTN3 median corrientes internas de adaptación lenta (SA: Hong et al., 2016) en respuesta a la estimulación mecánica, mientras que PIEZO2 media corrientes internas de adaptación rápida (RA; Coste et al., 2010; Ikeda et al., 2014). Sin embargo, Lu et al. (2020) observaron que la estimulación mecánica de los terminales nerviosos aferentes del arco aórtico produce tres tipos de tipos de corrientes internas en el ganglio nodoso: corrientes RA, corrientes de adaptación intermedia (IA) y corrientes SA. Ello sugiere que TTN3 podría estar implicada en procesos mecanosensoriales desconocidos hasta ahora (Hong et al., 2017), incluidos los mediados por los mecanorreceptores de bajo umbral, LTMRs, tanto de tipo RA como SA. Por otro lado, permanece sin demostrar que las corrientes generadas por TTN3 y PIEZO2 sean idénticas.

En el presente estudio se ha demostrado que, tanto en los somas de las neuronas de los ganglios raquídeos como en los corpúsculos sensitivos cutáneos, se ha detectado co-localización, parcial o total, de TTN3 y PIEZO2. Esta co-expresión se ha demostrado previamente en las neuronas del ganglio del trigémino de pato (Anderson et al., 2018) y en los husos neuromusculares del ratón (Flórez-Paz et al., 2016; Woo et al., 2015). Debido a las interacciones de TTN3 con los canales de la familia Piezo, tanto PIEZO1 como PIEZO2 (Dubin et al., 2017), Lu et al. (2020) hipotetizan que TTN3 actúa como un modulador de la mecanosensibilidad y no como un auténtico canal iónico.

En relación con la co-localización de la TTN3 con las otras proteínas investigadas no existe ningún dato previo por lo que resulta imposible aportar nueva información ni darles una significación funcional. No obstante, puede afirmarse que todas las mecanoproteínas investigadas están presentes en las neuronas mecánicas y que algunas se co-expresan en el mismo tipo neural. Sin embargo, como veremos más adelante este hecho no se refleja en sus proyecciones periféricas sobre la piel. La presencia de mecanoproteínas en mecanorreceptores cutáneos se ha demostrado y confirmado en diferentes especies de mamíferos, y los resultados actuales respaldan estudios previos de nuestro grupo de investigación, aunque los resultados sobre TTN3 y la presencia de más de una mecanoproteína en co-expresión con ella son absolutamente nuevos y se informan aquí por primera vez. ASIC2 se había detectado previamente en los corpúsculos de Meissner y Pacini cutáneos humanos en (Calavia et al., 2010; Cabo et al., 2015). ASIC2 es básicamente axonal, pero también se puede detectar en las células lamelares (ver Cobo et al., 2020).

6.3. Consecución de los objetivos y limitaciones del estudio

Con carácter general puede afirmarse que se han logrado los objetivos propuestos. Mediante las técnicas utilizadas se ha demostrado que TTN3 está presente en neuronas de los ganglios raquídeos lumbares que por su tamaño pueden considerarse como mecanoreceptivas (Abraira y Ginty, 2013). En consonancia con esta observación, las proyecciones cutáneas de dichas neuronas, es decir, los corpúsculos sensitivos expresan inmunorreacción para la TTN3 en sus axones. Por otro lado, hemos logrado replicar estudios previos (Hong et al., 2016; Lu et al., 2020) y demostrar que los axones aferentes de los propioceptores musculares humanos, es decir los husos neuromusculares, son TTN3 positivos. En consonancia con estudios se ha demostrado que las mecanoproteínas ASIC2, TRPV4 y PIEZO2 están en los ganglios raquídeos y en los terminales axónicos de los corpúsculos sensitivos cutáneos, y se co-localizan con TTN3 en ambas formaciones en proporciones variables. También se confirmó que TTN3 en humanos es una proteína exclusivamente neuronal ya que está ausente de las células gliales tanto de los ganglios raquídeos como de los corpúsculos sensitivos.

Aparte de los objetivos iniciales, se ha conformado la presencia de TTN3 en los somas de las neuronas de los ganglios nodoso y petroso, así como en barorreceptores vasculares (seno carotídeo) y en las células quimiorreceptoras o de tipo I del cuerpo carotídeo. Estos hallazgos deben ser investigados en profundidad en futuros trabajos.

6.4. Perspectivas de futuro

Comprender la mecanosensación en los diferentes tipos de órganos somatosensoriales (complejos células de Merkel-neuritas, corpúsculos de Meissner y de Pacini) requiere la identificación del mecanismo molecular que traduce la deformación tisular en potencial de acción LTMR correspondiente. Esto requiere el conocimiento de las moléculas que median la corriente mecanoactivada, modulan la cinética de inactivación, generan potenciales de acción y dan forma al patrón de adaptación.

7.

Conclusiones

Conclusiones

Tras el análisis detallado de los resultados y la oportuna discusión de los mismos, se han alcanzado las siguientes conclusiones:

- 1.- Tentonina está presente en neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos humanos, en todos los rangos de tamaños, e incluyen las neuronas sensitivas mecanoceptivas y propioceptivas.
- 2.- Los terminales axónicos aferentes de las formaciones nerviosas sensitivas cutáneas (corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini, complejos células de Merkel-neurita y otros morfotipos no filiaados) de la piel digital plantar humana, y las fibras presuntamente sensitivas de los husos neuromusculares, son tentonina positivos,
- 3.- Tentonina se co-localiza con PIEZO2 y ASIC, y en menor medida con TRPV4, en todas sus localizaciones habituales.
- 4.- Tentonina está presente en el ganglio petroso y en terminales axónicos de las paredes del seno carotídeo y bifurcación carotídea.
- 5.- Tentonina se expresa en las neuronas sensitivas del ganglio simpático cervical superior y en los plexos perivasculares.



8.

Bibliografía

Bibliografía

Abraira VE, Ginty DD. The sensory neurons of touch. *Neuron*. 2013;79:618-39.

Abraira VE, Kuehn ED, Chirila AM, Springel MW, Toliver AA, Zimmerman AL, Orefice LL, Boyle KA, Bai L, Song BJ, Bashista KA, O'Neill TG, Zhuo J, Tsan C, Hoynoski J, Rutlin M, Kus L, Niederkofler V, Watanabe M, Dymecki SM, Nelson SB, Heintz N, Hughes DI, Ginty DD. The Cellular and Synaptic Architecture of the Mechanosensory Dorsal Horn. *Cell*. 2017; 168: 295-310.e19.

Alonso-González P, Cabo R, San José I, Gago A, Suazo IC, García-Suárez O, Cobo J, Vega JA. Human digital Meissner corpuscles display immunoreactivity for the multifunctional ion channels trpc6 and trpv4. *Anat Rec (Hoboken)* 2017; 300: 1022-31.

Anderson EO, Schneider ER, Bagriantsev SN. Piezo2 in cutaneous and proprioceptive mechanotransduction in vertebrates. *Curr Top Membr*. 2017;79:197-217.

Anderson EO, Schneider ER, Matson JD, Gracheva EO, Bagriantsev SN. TMEM150C/Tentonin3 Is a Regulator of Mechano-gated Ion Channels. *Cell Rep*. 2018; 23:701-8.

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009; 139:267-84.

Beaulieu-Laroche L, Christin M, Donoghue A, Agosti F, Yousefpour N, Petitjean H, Davidova A, Stanton C, Khan U, Dietz C, Faure E, Fatima T, MacPherson A, Mouchbahani-Constance S, Bisson DG, Haglund L, Ouellet JA, Stone LS, Samson J, Smith MJ, Ask K, Ribeiro-da-Silva A, Blunck R, Poole K, Bourinet E, Sharif-Naeini R. TACAN Is an Ion Channel Involved in Sensing Mechanical Pain. *Cell*. 2020; 180:956-67.e17.

Bell J, Bolanowski S, Holmes MH. The structure and function of Pacinian corpuscles: a review. *Prog Neurobiol*. 1994; 42:79-128.

Borbiro I, Rohacs T. Regulation of Piezo channels by cellular signaling pathways. *Curr Top Membr*. 2017; 79: 245-61.

Cabo R, Alonso P, Viña E Vázquez G, Gago A, Feito J, Pérez-Moltó FJ, García-Suárez O, Vega JA. ASIC2 is present in human mechanosensory neurons of the dorsal root ganglia and in mechanoreceptors of the glabrous skin. *Histochem Cell Biol*. 2015; 143: 267-76.

Calavia MG, Montaña JA, García-Suárez O, Feito J, Guervós MA, Germanà A, Del Valle M, Pérez-Piñera P, Cobo J, Vega JA. Differential localization of acid-sensing ion channels 1 and 2 in human cutaneous pacinian corpuscles. *Cell Mol Neurobiol.* 2010; 30: 841-8.

Case LK, Liljencrantz J, Madian N, Necaie A, Tubbs J, McCall M, Bradson ML, Szczot M, Pitcher MH, Ghitani N, Frangos E, Cole J, Bharucha-Goebel D, Saade D, Ogata T, Donkervoort S, Foley AR, Bönnemann CG, Olausson H, Bushnell MC, Chesler AT. Innocuous pressure sensation requires A-type afferents but not functional PIEZO2 channels in humans. *Nat Commun.* 2021; 12:657.

Chesler AT, Szczot M, Bharucha-Goebel D, Čeko M, Donkervoort S, Laubacher C, Hayes LH, Alter K, Zampieri C, Stanley C, Innes AM, Mah JK, Grosman CM, Bradley N, Nguyen D, Foley AR, Le Pichon CE, Bönnemann CG. The Role of PIEZO2 in Human Mechanosensation. *N Engl J Med.* 2016; 375:1355-64.

Cho H, Shin J, Shin CY, Lee SY, Oh U. Mechanosensitive ion channels in cultured sensory neurons of neonatal rats. *J. Neurosci.* 2002; 22:1238-47.

Cho H, Koo JY, Kim S, Park SP, Yang Y, Oh U. A novel mechanosensitive channel identified in sensory neurons. *Eur J Neurosci.* 2006; 23:2543-50.

Choi S, Hachisuka J, Brett MA, Magee AR, Omori Y, Iqbal NU, Zhang D, DeLisle MM, Wolfson RL, Bai L, Santiago C, Gong S, Goulding M, Heintz N, Koerber HR, Ross SE, Ginty DD. Parallel ascending spinal pathways for affective touch and pain. *Nature.* 2020; 587: 258-63.

Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 427-50.

Cobo R. Expresión y segregación celular de canales iónicos activados por fuerzas en los corpúsculos sensitivos de la piel glabra humana. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo, 2020.

Cobo R, García-Mesa Y, Cárcaba L, Martín-Cruces J, Feito J, García-Suárez O, Cobo J, García-Piqueras J, Vega JA. Verification and characterisation of human digital Ruffini's sensory corpuscles. *J Anat.* 2021; 238:13-9.

Cobo R, García-Piqueras J, Cobo J, Vega JA. The Human Cutaneous Sensory Corpuscles: An Update. *J Clin Med.* 2021; 10:227.

- Cobo R, García-Piqueras J, García-Mesa Y, Feito J, García-Suárez O, Vega JA. Peripheral Mechanobiology of Touch-Studies on Vertebrate Cutaneous Sensory Corpuscles. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:6221.
- Coste B, Houge G, Murray MF, Stitzel N, Bandell M, Giovanni MA, Philippakis A, Hoischen A, Riemer G, Steen U, Steen VM, Mathur J, Cox J, Lebo M, Rehm H, Weiss ST, Wood JN, Maas RL, Sunyaev SR, Patapoutian A. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of Distal Arthrogyposis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:4667-72.
- Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010; 330:55-60.
- Cox CD, Bae C, Ziegler L, Hartley S, Nikolova-Krsteovski V, Rohde PR, Ng CA, Sachs F, Gottlieb PA, Martinac B. Removal of the mechanoprotective influence of the cytoskeleton reveals PIEZO1 is gated by bilayer tension. *Nat Commun*. 2016; 7:10366.
- Delmas P, Coste B. Mechano-gated ion channels in sensory systems. *Cell*, 2003; 155: 278-84.
- Del Mármol JI, Touhara KK, Croft G, MacKinnon R. Piezo1 forms a slowly-inactivating mechanosensory channel in mouse embryonic stem cells. *eLife*. 2018; 7:e33149.
- Del Valle ME, Cobo T, Cobo JL, Vega JA. Mechanosensory neurons, cutaneous mechanoreceptors, and putative mechanoproteins. *Microsc Res Tech*. 2012; 75:1033-43.
- Douguet D, Honoré E. Mammalian Mechanoelectrical Transduction: Structure and Function of Force-Gated Ion Channels. *Cell*. 2019; 179: 340-54.
- Drew LJ, Rohrer DK, Price MP, Blaver KE, Cockayne DA, Cesare P, Wood JN. Acid-sensing ion channels ASIC2 and ASIC3 do not contribute to mechanically activated currents in mammalian sensory neurones. *J. Physiol*. 2004;556:691-710.
- Drew LJ, Rugiero F, Cesare P, Gale JE, Abrahamsen B, Bowden S, Heinzmann S, Robinson M, Brust A, Colless B, Lewis RJ, Wood JN. High-threshold mechanosensitive ion channels blocked by a novel conopeptide mediate pressure-evoked pain. *PLoS One*. 2007; 2(6):e515.
- Drew LJ, Wood JN, Cesare P. Distinct mechanosensitive properties of capsaicin-sensitive and -insensitive sensory neurons. *J Neurosci*. 2002; 22:RC228.

- Dubin AE, Murthy S, Lewis AH, Brosse L, Cahalan SM, Grandl J, Coste B, Patapoutian A. Endogenous Piezo1 can confound mechanically activated channel identification and characterization. *Neuron*. 2017;94:266-70.
- Fleming MS, Luo W. The anatomy, function, and development of mammalian A β low-threshold mechanoreceptors. *Front Biol (Beijing)*. 2013; 8.
- Florez-Paz D, Bali KK, Kuner R, Gomis A. A critical role for Piezo2 channels in the mechanotransduction of mouse proprioceptive neurons. *Sci Rep*. 2016; 6:25923.
- François A, Schüetter N, Laffray S, Sanguesa J, Pizzoccaro A, Dubel S, Mantilleri A, Nargeot J, Noël J, Wood JN, Moqrich A, Pongs O, Bourinet E. The Low-Threshold Calcium Channel Cav3.2 Determines Low-Threshold Mechanoreceptor Function. *Cell Rep*. 2015; 10: 370-82.
- García-Mesa Y, Cárcaba L, Coronado C, Cobo R, Martín-Cruces J, García-Piqueras J, Feito J, García-Suárez O, Vega JA. Glans clitoridis innervation: PIEZO2 and sexual mechanosensitivity. *J Anat*. 2021a; 238: 446-54.
- García-Mesa Y, Feito J, González-Gay M, Martínez I, García-Piqueras J, Martín-Cruces J, Viña E, Cobo T, García-Suárez O. Involvement of Cutaneous Sensory Corpuscles in Non-Painful and Painful Diabetic Neuropathy. *J Clin Med*. 2021; 10:4609.
- García-Mesa Y, García-Piqueras J, Cobo R, Martín-Cruces J, Suazo I, García-Suárez O, Feito J, Vega JA. Sensory innervation of the human male prepuce: Meissner's corpuscles predominate. *J Anat*. 2021b; 239:892-902.
- García-Mesa Y, García-Piqueras J, García B, Feito J, Cobo R, Cobo J, Vega JA, García-Suárez O. Merkel cells and Meissner's corpuscles in human digital skin display Piezo2 immunoreactivity. *J Anat*. 2017; 231: 978-89.
- García-Piqueras J, Cárcaba L, García-Mesa Y, Feito J, García B, Viña E, Suárez-Quintanilla J, Cobo J, Vega JA, García-Suárez O. Chondroitin Sulfate in Human Cutaneous Meissner and Pacinian Sensory Corpuscles. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019a; 302: 325-31.
- García-Piqueras J, Cobo R, Cárcaba L, García-Mesa Y, Feito J, Cobo J, García-Suárez O, Vega JA. The capsule of human Meissner corpuscles: immunohistochemical evidence. *J Anat*. 2020a; 236: 854-861.

García-Piqueras J, García-Mesa Y, Cárcaba L, Feito J, Torres-Parejo I, Martín-Biedma B, Cobo J, García-Suárez O, Vega JA. Ageing of the somatosensory system at the periphery: age-related changes in cutaneous mechanoreceptors. *J Anat.* 2019b; 234: 839-52.

García-Piqueras J, García-Mesa Y, Feito J, García B, Quiros LM, Martín-Biedma B, Cobo T, Vega JA, García-Suárez O. Class I and Class II small leucine-rich proteoglycans in human cutaneous pacinian corpuscles. *Ann Anat.* 2019c; 224: 62-72.

García-Piqueras J, García-Suárez O, García-Mesa Y, García-Fernandez B, Quirós LM, Cobo R, Martín-Biedma B, Feito J, Vega JA. Heparan sulfate in human cutaneous Meissner's and Pacinian corpuscles. *Anat Rec (Hoboken).* 2020b; 303: 2262-73.

García-Piqueras J, García-Suárez O, Rodríguez-González MC, Cobo JL, Cabo R, Vega JA, Feito J. Endoneurial-CD34 positive cells define an intermediate layer in human digital Pacinian corpuscles. *Ann Anat.* 2017; 211:55-60.

García-Suárez O, Montañó JA, Esteban I, González-Martínez T, Alvarez-Abad C, López-Arranz E, Cobo J, Vega JA. Myelin basic protein-positive nerve fibres in human Meissner corpuscles. *J Anat.* 2009; 214:888-93.

Gu JG, Berkowitz DE. Tentonin 3 as a baroreceptor mechanosensor: not a stretch. *J Clin Invest.* 2020; 130:3412-5.

Gu Y, Gu C. Physiological and pathological functions of mechanosensitive ion channels. *Mol Neurobiol.* 2014;50:339-47.

Guinard D, Usson Y, Guillermet C, Saxod R. PS100 and NF 70-200 double immunolabeling for human digital skin Meissner corpuscle 3D imaging. *J Histochem Cytochem.* 2000; 48:295-302.

Handler A, Ginty DD. The mechanosensory neurons of touch and their mechanisms of activation. *Nat Rev Neurosci.* 2021; 22: 521-37.

Hao J, Delmas P. Multiple desensitization mechanisms of mechanotransducer channels shape firing of mechanosensory neurons. *J. Neurosci.* 2010;30: 13384-95.

Haberberger RV, Barry C, Dominguez N, Matusica D. Human Dorsal Root Ganglia. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 271.

Heidenreich M, Lechner SG, Vardanyan V, Wetzel C, Cremers CW, De Leenheer EM, Aránguez G, Moreno-Pelayo MÁ, Jentsch TJ, Lewin GR. KCNQ4 K⁺ channels tune mechanoreceptors for normal touch sensation in mouse and man. *Nat Neurosci*. 2011; 15: 138-45.

Hong GS, Lee B, Wee J, Chun H, Kim H, Jung J, Cha JY, Riew TR, Kim GH, Kim IB, Oh U. Tentonin 3/TMEM150c Confers Distinct Mechanosensitive Currents in Dorsal-Root Ganglion Neurons with Proprioceptive Function. *Neuron*. 2016; 91:107-18.

Hong GS, Lee B, Oh U. Evidence for Mechanosensitive Channel Activity of Tentonin 3/TMEM150C. *Neuron*. 2017; 94:271-273.e2.

Hu J, Lewin GR. Mechanosensitive currents in the neurites of cultured mouse sensory neurones. *J Physiol*. 2006; 577:815-28.

Ikeda R, Cha M, Ling J, Jia Z, Coyle D, Gu JG. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses. *Cell*. 2014; 157:664-75.

Jin P, Jan LY, Jan YN. Mechanosensitive Ion Channels: Structural Features Relevant to Mechanotransduction Mechanisms. *Annu Rev Neurosci*. 2020; 43: 207-29.

Johnson KO. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11:455-61.

Jones LA., Smith AM. Tactile sensory system: encoding from the periphery to the cortex. *Wiley Interdiscip Rev Syst Bio. Med*. 2014; 6: 279-87.

Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*. 2020; 587:567-76.

Kinkelin I, Stucky CL, Koltzenburg M. Postnatal loss of Merkel cells, but not of slowly adapting mechanoreceptors in mice lacking the neurotrophin receptor p75. *Eur J Neurosci*. 1999; 11:3963-9.

Kurth F, Eyer K, Franco-Obregón A, Dittrich PS. A new mechanobiological era: microfluidic pathways to apply and sense forces at the cellular level. *Curr Opin Chem Biol*. 2012; 16:400-8.

Li L, Rutlin M, Abraira VE, Cassidy C, Kus L, Gong S, Jankowski MP, Luo W, Heintz N, Koerber HR, Woodbury CJ, Ginty DD. The functional organization of cutaneous low-threshold mechanosensory neurons. *Cell*. 2011; 147:1615-27.

Lu HJ, Nguyen TL, Hong GS, Pak S, Kim H, Kim H, Kim DY, Kim SY, Shen Y, Ryu PD, Lee MO, Oh U. Tentonin 3/TMEM150C senses blood pressure changes in the aortic arch. *J Clin Invest*. 2020; 130:3671-83.

Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 200; 445: 858-65.

Maksimovic S, Baba Y, Lumpkin EA. Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-touch receptor. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1279:13-21.

Maksimovic S, Nakatani M, Baba Y, Nelson AM, Marshall KL, Wellnitz SA, Firozi P, Woo SH, Ranade S, Patapoutian A, Lumpkin EA. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature*. 2014; 509:617-21.

Mahmud AA, Nahid NA, Nassif C, Sayeed MS, Ahmed MU, Parveen M, Khalil MI, Islam MM, Nahar Z, Rypens F, Hamdan FF, Rouleau GA, Hasnat A, Michaud JL. (2017) Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures. *Clin Genet*. 2017; 91: 470-5.

Malinovský L. Mechanoreceptors and free nerve endings. In: *Biology of the integument, 2. Vertebrates*. 1986. Springer, Berlin-Heidelberg; pp. 535-560.

Maricich SM, Wellnitz SA, Nelson AM, Lesniak DR, Gerling GJ, Lumpkin EA, Zoghbi HY. Merkel cells are essential for light-touch responses. *Science*. 2009. 19; 324:1580-2.

Martinac B, Poole K. Mechanically activated ion channels. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018; 97 104-7.

Meltzer S, Santiago C, Sharma N, Ginty DD. The cellular and molecular basis of somatosensory neuron development. *Neuron*. 2021; 109: 3736-57.

Min S, Chang RB, Prescott SL, Beeler B, Joshi NR, Strohlic DE, Liberles SD. Arterial Baroreceptors Sense Blood Pressure through Decorated Aortic Claws. *Cell Rep*. 2019;29:2192–2201.

Munger BL, Ide C. The structure and function of cutaneous sensory receptors. *Arch Histol Cytol*. 1988; 51:1-34.

Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017; 18:771-83.

Murthy SE, Loud MC, Daou I, Marshall KL, Schwaller F, Kühnemund J, Francisco AG, Keenan WT, Dubin AE, Lewin GR, Patapoutian A. The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice. *Sci Transl Med*. 2018; 10:eaat9897.

Olson W, Dong P, Fleming M, Luo W. The specification and wiring of mammalian cutaneous low-threshold mechanoreceptors. *Wiley Interdiscip. Rev Dev Biol*. 2016; 5: 389-404.

Page AJ, Brierley SM, Martin CM, Martinez-Salgado C, Wemmie JA, Brennan TJ, Symonds E, Omari T, Lewin GR, Welsh MJ, Blackshaw LA. The ion channel ASIC1 contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1739-47.

Parpaite T, Brosse L, Séjourné N, Laur A, Mechoukhi Y, Delmas P, Coste B. Patch-seq of mouse DRG neurons reveals candidate genes for specific mechanosensory functions. *Cell Rep*. 2021; 37:109914. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109914. PMID: 34731626; PMCID: PMC8578708.

Pawson L, Bolanowski SJ. Voltage-gated sodium channels are present on both the neural and capsular structures of Pacinian corpuscles. *Somatosens Mot Res*. 2002; 19 231-7.

Pawson L, Pack AK, Bolanowski SJ. Possible glutaminergic interaction between the capsule and neurite of Pacinian corpuscles. *Somatosens Mot Res*. 2007; 24: 85-95.

Pawson L, Prestia LT, Mahoney GK, Güçlü B, Cox PJ, Pack AK. GABAergic/glutamatergic-glia/neuronal interaction contributes to rapid adaptation in pacinian corpuscles. *J Neurosci*. 2009; 29: 2695-705.

Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physio. Rev*. 2012; 92:1651-97.

Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, Hur SS, Murthy SE, Cahalan SM, Xu J, Mathur J, Bandell M, Coste B, Li YS, Chien S, Patapoutian A. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014a;111:10347-52.

Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically activated ion channels. *Neuron*. 2015; 87:1162-79.

Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, Mathur J, Bégay V, Coste B, Mainquist J, Wilson AJ, Francisco AG, Reddy K, Qiu Z, Wood JN, Lewin GR, Patapoutian A. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature*. 2014b; 516:121-5.

- Raoux M, Rodat-Despoix L, Azorin N, Giamarchi A, Hao J, Maingret F, Crest M, Coste B, Delmas P. Mechanosensor Channels in Mammalian Somatosensory Neurons. *Sensors (Basel)*. 2007; 7: 1667-82.
- Roudaut Y, Lonigro A, Coste B, Hao J, Delmas P, Crest M. Touch sense: functional organization and molecular determinants of mechanosensitive receptors. *Channels (Austin)* 2012; 6:234-45.
- Ruan N, Tribble J, Peterson AM, Jiang Q, Wang JQ, Chu XP. Acid-Sensing Ion Channels and Mechanosensation. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4810.
- Rugiero F, Drew LJ, Wood JN. Kinetic properties of mechanically activated currents in spinal sensory neurons. *J Physiol*. 2010;588:301-14.
- Sharif-Naeini R. Contribution of mechanosensitive ion channels to somatosensation. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 131: 53-71.
- Samanta A, Hughes TET, Moiseenkova-Bell VY. Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Subcell Biochem*. 2018; 87 141-65.
- Sharma N, Flaherty K, Lezgiyeva K, Wagner DE, Klein AM, Ginty DD. The emergence of transcriptional identity in somatosensory neurons. *Nature*. 2020; 577:392-8.
- Singhvi A, Shaham S. Glia-Neuron Interactions in *Caenorhabditis elegans*. *Annu Rev Neurosci*. 2019; 42: 149-68.
- Stocker SD, Sved AF, Andresen MC. Missing pieces of the Piezo1/Piezo2 baroreceptor hypothesis: an autonomic perspective. *J Neurophysiol*. 2019;122:1207-12.
- Sukharev S, Sachs F. Molecular force transduction by ion channels – diversity and unifying principles. *J Cell Sci*. 2012; 125: 3075-83.
- Syeda R, Florendo MN, Cox CD, Kefauver JM, Santos JS, Martinac B, Patapoutian A. Piezo1 Channels Are Inherently Mechanosensitive. *Cell Rep*. 2016; 17:1739-46.
- Szczot M, Liljencrantz J, Ghitani N, Barik A, Lam R, Thompson JH, Bharucha-Goebel D, Saade D, Necaïse A, Donkervoort S, Foley AR, Gordon T, Case L, Bushnell MC, Bönemann CG, Chesler AT. PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2018; 10:eaat9892.

Szczot M, Pogorzala LA, Solinski HJ, Young L, Yee P, Le Pichon CE, Chesler AT, Hoon MA. Cell-type-specific splicing of Piezo2 regulates mechanotransduction. *Cell Rep*. 2017; 21:2760-71.

Teng J, Loukin S, Anishkin A, Kung C. The force-from-lipid (FFL) principle of mechanosensitivity, at large and in elements. *Pflugers Arch*. 2015; 467:27-37.

Takahashi-Iwanaga H, Shimoda H. The three-dimensional microanatomy of Meissner corpuscles in monkey palmar skin. *J Neurocytol*. 2003; 32:363-71.

Vega JA, Haro JJ, Del Valle ME. Immunohistochemistry of human cutaneous Meissner and Pacinian corpuscles. *Microsc Res Tech*. 1996; 34:351-61.

Vega JA, García-Suárez O, Montaña JA, Pardo B, Cobo JM. The Meissner and Pacinian sensory corpuscles revisited new data from the last decade. *Microsc Res Tech*. 2009; 72:299-309.

Vega JA, López-Muñiz A, Calavia MG, García-Suárez O, Cobo J, Otero J, Arias-Carrión O, Pérez-Piñera P, Menéndez-González M. Clinical implication of Meissner's corpuscles. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012; 11:856-68.

Vega JA, Suazo I. *El tacto: tocar y sentir*. RIL Editores, Chile, ISBN 978-956-01-0874-6, 2021.

Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, Jessell TM, Wilkinson KA, Patapoutian A. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nat Neurosci*. 2015;18:1756-62.

Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, tension, and transduction: the function and regulation of Piezo ion channels. *Trends Biochem Sci*. 2017a; 42:57-71.

Wu J, Young M, Lewis AH, Martfeld AN, Kalmeta B, Grandl J. Inactivation of mechanically activated Piezo1 ion channels is determined by the C-terminal extracellular domain and the inner pore helix. *Cell Rep*. 2017b;21:2357-66.

Xiao Y, Williams JS, Brownell I. Merkel cells and touch domes: more than mechanosensory functions? *Exp Dermatol*. 2014; 23:692-5.

Xu J, Mathur J, Vessières E, Hammack S, Nonomura K, Favre J, Grimaud L, Petrus M, Francisco A, Li J., et al. GPR68 Senses Flow and Is Essential for Vascular Physiology. *Cell*. 2018;173:762-75.

Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, Johnsson A, Memic F, van der Zwan J, Häring M, Braun E, Borm LE, La Manno G, Codeluppi S, Furlan A, Lee K, Skene N, Harris KD, Hjerling-Leffler J, Arenas E, Ernfors P, Marklund U, Linnarsson S. Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell*. 2018; 174:999-1014.e22.

Zeng WZ, Marshall KL, Min S, Daou I, Chapleau MW, Abboud FM, Liberles SD, Patapoutian A. PIEZO2s mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science*. 2018; 362:464-7.

Zimmerman A, Bai L, Ginty DD. The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science* 2014; 346: 950-4.



9.

Anexos

Anexo 1 – curriculum vitae

Prof. Dr. Iván Suazo DDS, MSc, PhD.

Datos personales

Nombre: Iván Claudio Suazo Galdames

RUT: 12.517.816-2

Móvil: +56 988094645

Email: drsuazo2000@yahoo.es

Domicilio: Parcela 24 El Vaticano, Requínoa, VI región, Chile

Formación

Cirujano Dentista, Universidad de Chile. Especialización en Sistemas de Mediación en Salud.

Magíster en Docencia en Investigación Universitaria, Universidad Central de Chile. Máster en Neurociencias y Biología del Comportamiento. Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.

Doctor en Ciencias (PhD). Escuela Paulista de Medicina. Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil.

Investigación

137 publicaciones en revistas internacionales

2284 citas, Índice H 25

4 libros como autor

1 libro como editor

Fuentes: <https://scholar.google.com/citations?user=dYBHgeMAAAAJ&hl=es>

<https://orcid.org/0000-0002-1689-1632>

Docencia de pregrado y postgrado: tesis dirigidas

32 Pregrado (Licenciatura).

6 Postgrado (Magíster).

2 Doctorado.

<https://scholar.google.es/citations?user=dYBHgeMAAAAJ&hl=es>

<https://orcid.org/0000-0002-1689-1632>

Proyectos

Investigador proyecto FONDEF ID14I20078 Medición del compromiso escolar de niños, niñas y adolescentes con sus estudios para la promoción de trayectorias educativas exitosas.

Coinvestigador proyecto FONDECYT Regular N° 1170078 “Análisis, Validación y evaluación de un modelo de colaboración familia – escuela para la promoción del involucramiento familiar y el desarrollo integral de la niñez. Desde la literatura científica internacional a la generación de evidencia en Chile”.

Anexo 2 – Divulgación resultados



The Lamellar Cells of Vertebrate Meissner and Pacinian Corpuscles: Development, Characterization, and Functions

Iván Suazo^{1,2}, José A. Vega^{1,2*}, Yolanda García-Mesa¹, Jorge García-Piqueras¹,
Olivia García-Suárez¹ and Teresa Cobo³

¹ Grupo SINPOS, Departamento de Morfología y Biología Celular, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain, ² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile, ³ Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Laura Bianchi,
University of Miami, United States

Reviewed by:

Slav Bagriantsev,
Yale University, United States
Theanne Griffith,
University of California, Davis,
United States

*Correspondence:

José A. Vega
javega@uniovi.es

Specialty section:

This article was submitted to
Perception Science,
a section of the journal
Frontiers in Neuroscience

Received: 06 October 2021

Accepted: 21 January 2022

Published: 09 March 2022

Citation:

Suazo I, Vega JA, García-Mesa Y,
García-Piqueras J, García-Suárez O
and Cobo T (2022) The Lamellar Cells
of Vertebrate Meissner and Pacinian
Corpuscles: Development,
Characterization, and Functions.
Front. Neurosci. 16:790130.
doi: 10.3389/fnins.2022.790130

Sensory corpuscles, or cutaneous end-organ complexes, are complex structures localized at the periphery of A β -axon terminals from primary sensory neurons that primarily work as low-threshold mechanoreceptors. Structurally, they consist, in addition to the axons, of non-myelinating Schwann-like cells (terminal glial cells) and endoneurial- and perineurial-related cells. The terminal glial cells are the so-called lamellar cells in Meissner and Pacinian corpuscles. Lamellar cells are variably arranged in sensory corpuscles as a “coin stack” in the Meissner corpuscles or as an “onion bulb” in the Pacinian ones. Nevertheless, the origin and protein profile of the lamellar cells in both morphotypes of sensory corpuscles is quite similar, although it differs in the expression of mechano-gated ion channels as well as in the composition of the extracellular matrix between the cells. The lamellar cells have been regarded as supportive cells playing a passive role in the process of genesis of the action potential, i.e., the mechanotransduction process. However, they express ion channels related to the mechano-electric transduction and show a synapse-like mechanism that suggest neurotransmission at the genesis of the electrical action potential. This review updates the current knowledge about the embryonic origin, development modifications, spatial arrangement, ultrastructural characteristics, and protein profile of the lamellar cells of cutaneous end-organ complexes focusing on Meissner and Pacinian morphotypes.

Keywords: lamellar cells, sensory corpuscles, mechanoreceptors, ion channels, mechanotransduction

INTRODUCTION

A subset of peripheral axon terminals from primary sensory nerve fibers reaches the vertebrate dermis and contacts with distinct differentiated cells to form microscopic sensory organs referred to as sensory corpuscles (Zimmerman et al., 2014; Cobo et al., 2021). Recently, Handler and Ginty (2021) used the term cutaneous end-organ complexes (CEOCs) to refer to these structures, which is surely more appropriate. CEOCs are continuous with nerve fibers whose axons originate from intermediate- or large-sized mechanosensory neurons that work as low threshold mechanoreceptors (LTMRs) [see for a review (Abraira and Ginty, 2013)]. LTMRs can be divided

into two categories: rapidly adapting (RA) and slowly adapting (SA) mechanoreceptors. Both, in turn, have type I and type II variants (Zimmerman et al., 2014; Olson et al., 2016; Cobo et al., 2021). RA type I are Meissner corpuscles, RA type II correspond to Pacinian corpuscles, SA type I are the Merkel cell–neurite complexes, and SA type II are the dermal Ruffini's corpuscles. They are widely distributed throughout the body but are especially abundant in the skin where there is high sensibility to touch and transduce different qualities of mechanosensitivity (Zimmerman et al., 2014; Cobo et al., 2021).

The cutaneous cells contacting the axon terminal of LTMRs, especially the A β ones (Abraira and Ginty, 2013), are specialized epithelial cells or glial Schwann-like cells: the axon–epithelial cell associations form the Merkel cell–neurite complexes or touch discs; the sets of axon and glial Schwann-like cells (terminal glial cells) form the core of CEOCs, i.e., Meissner corpuscles, Ruffini's corpuscles, and Pacinian corpuscles (Munger and Ide, 1988; Zelená, 1994; Zimmerman et al., 2014; Cobo et al., 2021). Therefore, CEOC structurally consists of the axon terminal (also called dendritic zone) of one LTMR and non-myelinating terminal glial cells variably arranged depending on the morphotype of the corpuscle, and both are surrounded by a capsule of endoneurial/perineurial cells (Vega et al., 1996, 2009; García-Piqueras et al., 2017, 2020a; Cobo et al., 2021). So, the periaxonal cells within sensory corpuscles are continuous with the periaxonal cells on the nerve fibers [see (Cobo et al., 2021)].

The glial cells forming a part of CEOCs are a special subpopulation of peripheral glial cells named terminal glial cells or skin end-organ glia (Kastriti and Adameyko, 2017). These cells are habitually neglected in neurohistology books and reviews [see (Reed et al., 2021)] and were classically regarded as supportive and inert, and passive in the genesis of the action potential since they are non-excitabile cells. However, emerging data support that terminal glial cells of CEOCs are fundamental in the process of mechanotransduction, but the putative role of the terminal glia on somatosensation remains largely unknown.

Most of the data collected for this review come from humans, although other vertebrates, especially mice, are also mentioned. To avoid confusion about which cells are reviewed here, it must be clarified that lamellar cells are understood, exclusively, as the terminal glial cells, which form the lamellae arranged between or around the axon terminal. In some morphotypes of CEOCs there are other cells that also adopt a lamellar morphology or arrangement but are not glial cells, for example, those that form the intermediate layer, the outer core, and the capsule in Pacinian corpuscles, or the capsule in Meissner corpuscles, but those cells are not the objective of this review. Here, we review and update the embryonic origin, development, morphology, ultrastructure, immunohistochemical profile, and putative functions of the terminal glial cells within the CEOCs, especially Meissner and Pacinian corpuscles.

MEISSNER CORPUSCLES

Meissner corpuscles (Figure 1A) are exclusive in humans and primates, although similar structures, i.e., Meissner-like

corpuscles, are also present in other mammals (Zelená, 1994). They are typical of the glabrous skin but concentrate in areas of fine touch discriminative capacities (fingertips, palm, sole of the feet, lips, and male and female genital skin) and occasionally on the tongue and palate (Vega et al., 1996, 2009).

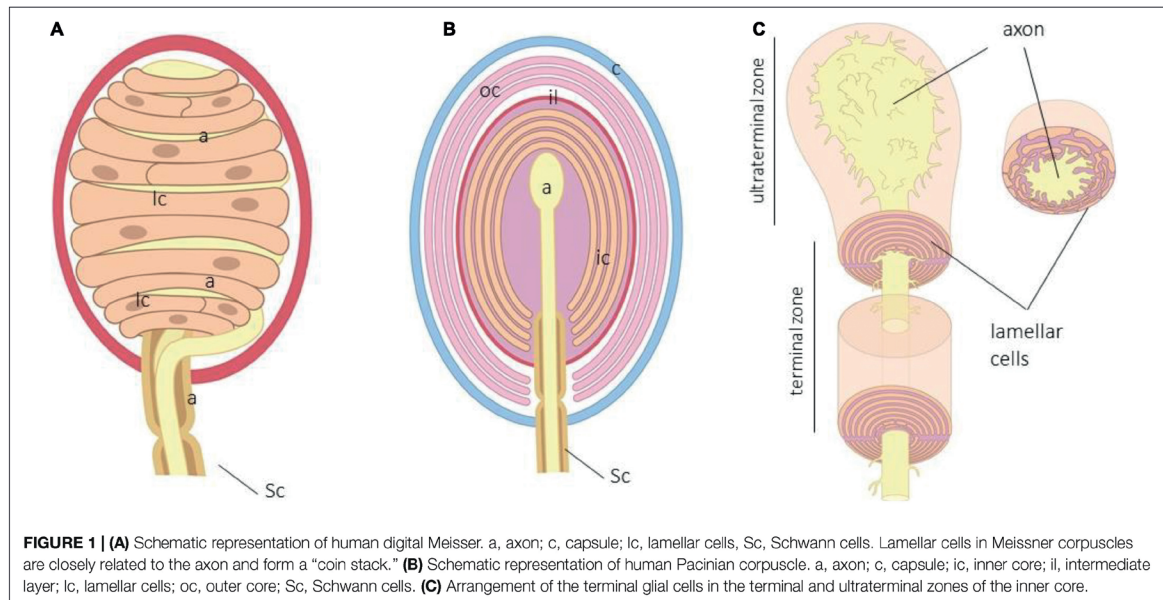
Meissner corpuscles are found in the dermal papillae, just below the basal lamina of the epidermis. They have a typical oval shape with the major axis perpendicular to the surface of the skin, but its morphology and size are largely variable. Structurally, they consist of one single axon, terminal glial cells, and a capsule. In humans, the axon is usually unique, whereas in *Macaca fascicularis* and *Macaca mulata*, multiple axons can be detected, the main one being of A β type, and the accessories are the ones of C or A δ type (Paré et al., 2001). Very recently, Neubarth and coworkers (Neubarth et al., 2020) observed that murine Meissner-like corpuscles contain two mechanoreceptor axon subtypes with distinct responses to tactile stimuli. The myelin sheath that envelops the axon of the nerve fiber supplying the corpuscle is lost upon entering the corpuscle (García-Suárez et al., 2009), and the axon is coated by Schwann-related cell-denominated laminar cells. They are arranged as stacks of flattened sheets (classically described as in a “coin stack”) parallel to the skin surface. Typically, the lamellar cells possess a basal lamina (Vega et al., 1995), and the interlamellar space is filled with a chemically complex extracellular matrix. Delimiting the corpuscle, adapted at the external side of the lamellar cells, there is a capsule of CD34 + positive endoneurial cells (García-Piqueras et al., 2020a).

Functionally, Meissner's corpuscles are RA type I-LTMRs that detect fine touch, vibration, and fine movements on the skin (Johnson et al., 2000). Furthermore, Meissner's corpuscles in monkeys could also work as nociceptors since accessory axons contain nociceptive neuropeptides (Paré et al., 2001).

PACINIAN CORPUSCLES

Pacini's corpuscles (Figure 1B) are large ovoid formations distributed in most organs and tissues, including the deep dermis and hypodermis (Bell et al., 1994; Zelená, 1994). Cells forming Pacinian corpuscles are typically arranged forming hemilamellae and lamellae around the axon to show a typical appearance of an “onion bulb.”

In the central part of the corpuscle is the axon of an A β mechanosensory neuron. The periaxonal cells of Pacinian corpuscles form three distinct compartments denominated as the inner core, outer core, and capsule. The inner core consists of hemilamellae of non-myelinating terminal glial cells, while the outer core and the capsule are composed of concentrically arranged flattened lamellae of perineurial fibroblast-like cells; the interlamellar spaces of the capsule typically contains capillaries and macrophages. Between the inner and the outer core, there is an intermediate cell stratum, called intermediate layer of growth layer, whose cellular elements are modified endoneurial CD34 + fibroblasts (García-Piqueras et al., 2017). Among the lamellae of the inner core, outer core, and capsule, there is a fluid-filled cellular space containing a molecularly complex



extracellular matrix, including collagen (Vega et al., 1995; Dubový and Bednářová, 1999; Sames et al., 2001; García-Piqueras et al., 2019a,b, 2020b).

Functionally, Pacini's corpuscles are RA type II-LTMRs and respond to pressure and vibratory stimuli between 20 and 1,500 Hz, with a maximum sensitivity at 200–400 Hz (Jones and Smith, 2014; Olson et al., 2016).

THE LAMELLAR CELLS OF THE MEISSNER AND PACINIAN CORPUSCLES

Cytoarchitecture and Ultrastructure

The spatial arrangement of the cells forming sensory corpuscles, i.e., axon, terminal glial cells, endoneurial-, and perineurial-like cells, varies according to the morphotype of the CEOCs. In particular, the terminal glial cells can be disposed within the corpuscle irregularly (Krause and Ruffini corpuscles), parallel (Meissner corpuscles), or concentric (Pacinian corpuscles).

Meissner Corpuscles

The terminal glial cells of Meissner corpuscles are usually denominated lamellar cells because their typical horizontal flattened appearance that form stacks of lamellae (“coin stack”) between the lamellar cells are the axon branches (Munger and Ide, 1988; Vega et al., 2012). The lamellae are divided by relatively wide interspaces that contain the extracellular matrix components, and septal partitions may subdivide the corpuscle into two or more compartments. The lamellar cell bodies, containing the nuclei, are localized at the periphery of the corpuscle and stretch their flat cytoplasmic processes

across. Their lamellae contain only a few mitochondria and other organelles but are rich in pinocytotic vesicles related to the mechanism of endocytosis/exocytosis (Munger and Ide, 1988; Zelená, 1994).

In murine digital Meissner-like corpuscles, using freeze-fracture techniques, it has been observed that the membranes of the axon terminals and lamellar cells contain intramembranous particles about 10 nm in diameter. The density of these particles in the axon membranes was somewhat lower than that of the lamellar cell membranes, and presumably, they have specific physiological properties in mechanoreceptive functions including mechano–electric transduction [see (Ide et al., 1985; Munger and Ide, 1988)].

Pacinian Corpuscles: The Inner Core

The terminal glial cells of Pacinian corpuscles form the inner core, which lies between the axon and the intermediate layer. The inner core starts where the myelin ends, and it consists of tightly packed lamellae that originate from the lamellar cells whose bodies are disposed at the periphery of the core.

Within the inner core, the lamellae are diversely arranged in the preterminal, terminal, and ultraterminal zones of the corpuscle (Bell et al., 1994; Zelená, 1994). In the *preterminal zone*, they fully encircle the initial intracorporeal segment of the terminal axon and are myelinating cells. In the *terminal zone*, the lamellae adopt a bilateral symmetric organization: the inner core is formed by two bilaterally symmetric hemilamellae systems in which the ends are opposite each other that corresponds to the longer axis of the axon. So, in the terminal zone, the inner core, the hemilamellae, forms dual gaps of radial clefts set 180° apart; processes of the axon terminal, called axonal spines, protrude into the radial clefts. Finally, the lamellae of the *ultraterminal*

zone loses bilaterally, and small portions of their cytoplasm are disposed irregularly to surround the bulbous terminal of the axon (Figure 1C).

The lamellae of the inner core are very thin and contain mitochondria, concentric arrays of rough endoplasmic reticulum, and other membranous structures, as well as pinocytotic vesicles. The lamellar tips that abut the axon terminal are sometimes filled with dense cored vesicles and tubules. On the other hand, the lamellae are connected with many tight junctions. They are further joined with numerous gap junctions, which could allow a free flow of ions between individual inner core cells. Attachment plaques characterized by dense undercoating frequently connect successive lamellae and lamellar tips, but true desmosomes have been, so far, not encountered in freeze–fracture replicas. These attachment plaques probably ensure mechanical cell-to-cell attachment and, thus, contribute to the mechanical stability of the inner core together with tight junctions [see for a review (Munger and Ide, 1988; Bell et al., 1994; Zelená, 1994)].

ORIGIN AND DEVELOPMENT OF THE LAMELLAR CELLS

The elegant studies carried out by review in Saxod (1978, 1996) demonstrated that the development of cutaneous sensory corpuscles results from complex morphogenetic interactions between the dermal mesenchyme, the somatosensory nerve, and neural crest-derived cells. These cells, considered originally as specialized Schwann cells (Idé, 1977), are the origin of the lamellar cells in the cutaneous sensory corpuscles in higher vertebrates, including humans.

The progenitors of the peripheral glial cells originate mainly from neural crest cells (NCCs) or from cap boundary cells (BCs). These cells contact and attach to the surface of developing axons and differentiate into Schwann cell precursors (S) and then into immature Schwann cells (ISCs) under the action of different molecules, especially neuregulins (NRGs). The ISCs give rise to a pleiad of peripheral glia including myelinating and non-myelinating Schwann cells, the satellite glial cells of the peripheral sensory and vegetative ganglia, the enteric glia, the terminal glial cells of the neuromuscular junctions and CEOCs (also denominated end-organ glia), and the sensory nerve fiber-associated glia (SNF-AG). Most of those cells originate directly from NCCs, and only the glial cells associated with cutaneous sensory nerves derivate from BCs (Maro et al., 2004; Aquino et al., 2006; Kastriti and Adameyko, 2017; Petersen and Adameyko, 2017; Furlan and Adameyko, 2018; Figure 2).

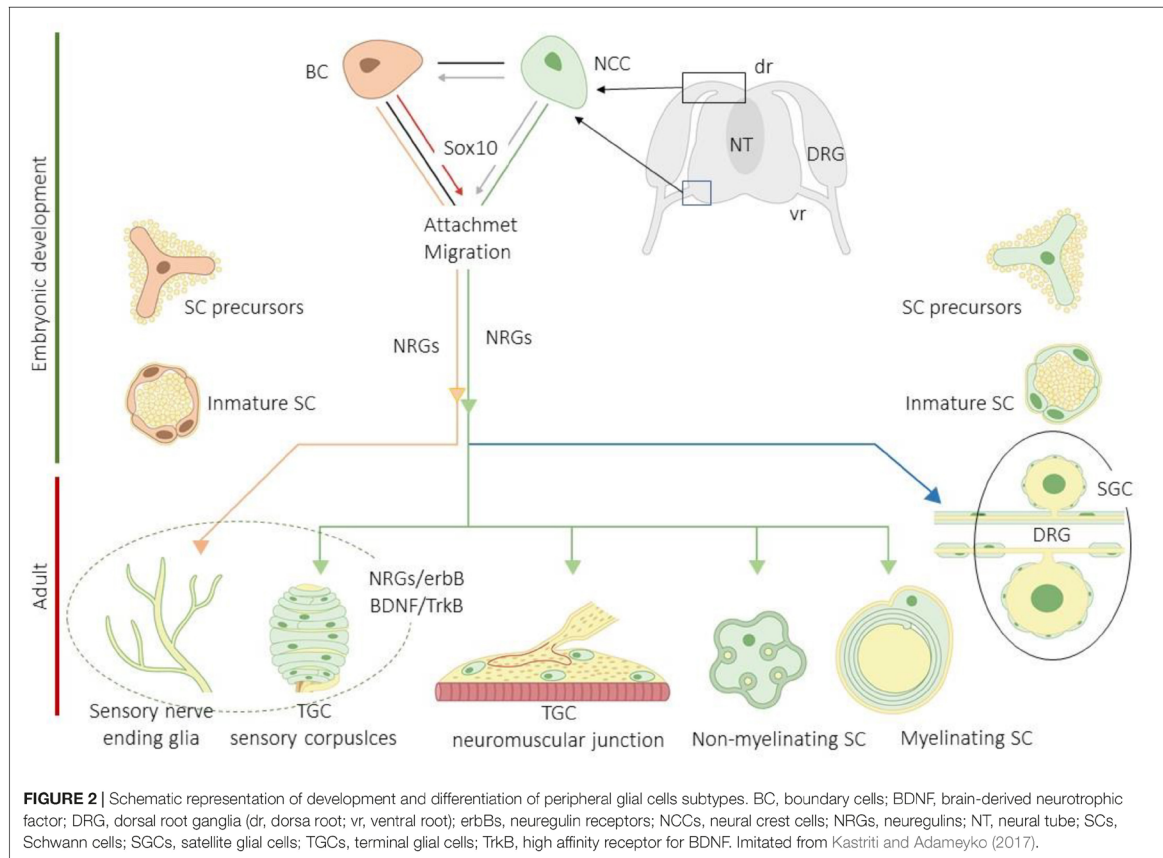
Neural crest cells and boundary cells migrating toward the skin attach the growing sensory axons together with other nerve-associated cells, especially fibroblasts, and in the dermis, they give rise to highly specialized glial cells denominated SNF-AGs, which are associated to intraepidermal nerve endings (i.e., the adult intraepidermal free nerve endings). Nevertheless, SNF-AGs are different from the terminal glial cells of the sensory corpuscles since, whereas SNF-AGs are in contact with C- α A δ fibers, the terminal glial cells are in relation to A β fibers (Gresset et al., 2015). Therefore, NCCs and BCs originate from at least

three cutaneous glial populations: one type of Schwann cells (mainly non-myelinating) in relation with subcutaneous and dermal nerves and the CEOCs connected to them, and two types of terminal Schwann cells associated with lanceolate endings (in the hairy skin) and free nerve endings (in the glabrous and hairy skin). At present, the precise origin of the terminal glial cells within sensory corpuscles is still unknown, but probably, they derivate from NCCs (Etxaniz et al., 2014). The final phenotype of the cutaneous glial cells is probably a consequence of both specific molecular and local factors (Kastriti and Adameyko, 2017; Jessen and Mirsky, 2019). Interestingly, some SCPs remain undifferentiated postnatally in the dermis and peripheral nerves, and retain embryonic properties, that is, they do not completely lose multipotentiality (Widera et al., 2011; Calavia et al., 2012; Dyachuk et al., 2014).

Sensory axons are critical for the development of cutaneous CEOCs. Bidirectional interactions between sensory axons and SCPs, mediated by NRGs, initiate their morphogenesis (Saxod, 1996). In fact, the interaction of SCPs with growing axons (Jessen and Mirsky, 2005; Nave and Salzer, 2006) through NRG-1/ErbB2/ErbB3 receptors induce the comigration (Birchmeier and Nave, 2008), and a RET-ER81-NRG-1 signaling pathway promotes reciprocal interactions between axon and non-myelinating Schwann cells (Fleming et al., 2016). The terminal glial cells forming the inner core of murine Pacinian corpuscles display erbB2, erbB3, and erbB4 NRG receptors, whereas the central axon contains NRG-1, and deletions of *Ret* and *Nrg1* in mechanosensory neurons results in the absence of Pacinian corpuscles, while Meissner corpuscles are unaffected (González-Martínez et al., 2007; Luo et al., 2009). Conversely, the functional complex of brain-derived neurotrophic factor and TrkB (BDNF/TrkB), control the development of Meissner corpuscles without effect on Pacinian corpuscles indicating a role in the development of specific mechanosensory neurons (LeMaster et al., 1999; Ichikawa et al., 2000; González-Martínez et al., 2004, 2005; Krimm et al., 2006; Pérez-Piñera et al., 2008). Nevertheless, other members of the NT family could also participate in the development of Pacinian corpuscles (Sedý et al., 2004). On the other hand, ER81, a member of the E26 transformation-specific family of transcription factors, is expressed in the inner core cells of Pacinian corpuscles, and the *Er81*-null mice lack of Pacini corpuscles is presumably because the sensory neurons subserving Pacinian corpuscles do not survive (Sedý et al., 2006).

In addition to the molecules that are involved in the axon–glial cells interactions, or those that control indirectly the CEOC development by regulating neuronal survival, local molecules also seems to be involved in their development. Among them are target-derived growth factors (Schechterson and Bothwell, 1992; Dontchev and Letourneau, 2003), β -arrestin-1 (Komori et al., 2003), semaphorins (Dontchev and Letourneau, 2003; Curley et al., 2014; McCormick et al., 2015), ankyrin-B (Engelhardt et al., 2013), and even mechanical signals (Koser et al., 2016).

To study the temporal pattern of CEOC development, specific markers for the different constituents (axon, terminal cells, endoneurial, and perineurial cells) are currently used in immunohistochemical studies. Interestingly, these studies are



facilitated by the fact that NCCs, SCPs, ISCs, and mature Schwann cells have common markers, including nestin, vimentin, and S100 β protein (Jessen and Mirsky, 2005; Engelhardt et al., 2013). Using antibodies against these proteins, we established the timetable of the development of human digital CEOCs (Feito et al., 2018).

Meissner's Corpuscles

Meissner's corpuscles, which start differentiation at around 20 weeks of estimated gestational age (WEGA), show basic morphology by 36 WEGA, and acquire the definitive aspect and immunohistochemical profile postnatally. Nevertheless, the density of Meissner's corpuscles is not stable throughout life, and its number and size are reduced with aging (McCormick et al., 2015). By 23 WEGA, axons with different morphologies are identified in the dermal papillae and occasionally penetrating the epidermis. However, for 10 WEGA, the axons remain "naked" since the S100 protein + precursors of the glial terminal cells, of rounded morphology, do not reach the dermal papillae until 33 WEGA. By 36–40 weeks S100 protein + cells also become vimentin + and progressively flattened. However, the typical morphology and arrangement of the lamellar cells of digital

Meissner corpuscles are not observed until around 8 months of postnatal life (Feito et al., 2018).

Pacinian Corpuscles

Pacinian corpuscles start development and structural differentiation in human digital skin by 13WEGA. At this time, and until 16 WEGA, the S100 protein + cells are organized in one or two layers of rounded cells, which progressively become smaller and flattened without evidence of lamellar organization (16 to 18 WEGA). These cells are the primigenial inner core. In parallel, the cells of the dermal surrounding mesenchyme organize to form the outer core and the capsule. Thereafter, between 20 and 24 WEGA, the S100 protein + cells emitted expansions that form a network and penetrate the outermost zone of the corpuscle, which later retract toward the central part of the corpuscle. Simultaneously, and extending between 24 and 36 WEGA, the edge of the inner core acquires a laminar arrangement, the lamellae becoming strongly packed and the inner core clefts being clearly distinguished. Nevertheless, the full maturation of Pacinian corpuscles in both morphology structure and expression of specific cell antigens is not totally defined until the fourth month of life. During the development of Pacinian

corpuscles, expression of vimentin started shortly later than that of S100P and did not vary along the lifespan (Feito et al., 2018). In addition, Pacinian corpuscles generally showed no relevant age-related alterations (García-Piqueras et al., 2019).

On the other hand, Albuerne et al. (2000) analyzed the development of Meissner-like and Pacinian corpuscles in murine glabrous skin from the forepaw and hindpaw, as well as from the group of Pacinian corpuscles present in the interosseous membrane of the hindlimb. Although both kinds of sensory corpuscles start to develop prenatally, they become mature around postnatal day (Pd) 19–Pd28 for the Meissner-like corpuscles, and by Pd20 for the Pacinian ones. The lamellar cells in Meissner-like corpuscles expressed first the S100 protein (Pd7), then vimentin IR (Pd12), and transitory p75^{LN^{GFR}} (Pd7 to Pd19–20). In the Pacinian corpuscles, the lamellar cells forming the inner core displayed S100 protein by Pd7 and vimentin by Pd19 but lack p75^{LN^{GFR}}.

PROTEIN PROFILE OF GLIAL CELLS OF SENSORY CORPUSCLES

Cutaneous end-organ complexes have a very complex and heterogeneous protein content, as demonstrated in numerous immunohistochemical studies performed for more than 40 years. The references for papers reporting each of those proteins in the lamellar cells are included in the reviews by Vega's lab (Vega et al., 1996, 2009; Cobo et al., 2021), Johansson's lab (Johansson et al., 1999), and Pawson's lab (Pawson et al., 2000).

Different cytoskeletal or cytosolic proteins have been detected in lamellar cells of sensory corpuscles. Some of them could be regarded as specific to those cells, but most of them are present in other cells where presumably they fulfill identical or similar functions. The intermediate filament protein filling the cytoplasm of the lamellar cells is vimentin instead of glial fibrillary acidic protein. However, differences seem to occur between species or anatomical localization since Pacinian corpuscles from human and cat peritoneum contain glial fibrillary acidic protein in addition to vimentin. Nevertheless, the coexpression of both cytoskeletal proteins was never observed; it is absent in human cutaneous sensory corpuscles. Interestingly, a subpopulation of lamellar cells in human digital Meissner and Pacinian corpuscles also display immunoreactivity for nestin, even in the adult life.

Several calcium-binding proteins, which presumably participate in the Ca²⁺ homeostasis and mechanoreceptor electrogenesis, are also detectable in the terminal glial cells of sensory corpuscles. They include S-100 β , calbindin D28, calretinin, parvalbumin, and neurocalcin.

Also, some growth factors belonging to the family of the neurotrophins (BDNF) and their cognate receptors (p75^{N^{TR}}, TrkA, and TrkB), and epidermal growth factor receptor as well, are expressed by the terminal glial cells of cutaneous sensory corpuscles.

On the other hand, filling in spaces between lamellar cells, there is a chemically complex extracellular matrix formed by both fibrillary proteins and glycosaminoglycans, some of them organized as the basal lamina. In Meissner corpuscles,

heparan sulfate proteoglycans were colocalized with type IV collagen, thus, suggesting that they are a part of the basal membrane, whereas chondroitin sulfate was absent. Regarding Pacinian corpuscles, the inner core contains decorin, biglycan, lumican, fibromodulin, and osteoadherin; the intermediate layer displays immunoreactivity for chondroitin sulfate and osteoadherin; was detected in the outer core lamellae and capsule, in the intermediate layer, and the inner core of Pacinian corpuscles expressing decorin, biglycan, lumican, fibromodulin, and osteoadherin (Vega et al., 1995; Dubový and Bednárová, 1999; García-Piqueras et al., 2019a,b, 2020b).

THE ROLE OF THE LAMELLAR CELLS IN MECHANOTRANSDUCTION

The axons and terminal glial cells of CEOCs are associated at multiple subcellular points, which can be observed using electron microscopy, in the so-called neuron receptive endings (NREs). NREs are specialized subcellular structures on sensory cells or neurons that receive inputs from either the environment or other neurons (Singhvi and Shaham, 2019). The sensory organs, including sensory corpuscles, have NREs exquisitely tuned to the sensory modality it transduces. Probably, NREs in sensory axons of CEOCs, and maybe also in the lamellar cells, could be related to the membrane regions where ion channels concentrate (see later). Classically, it is accepted that a key function of many glial cell subtypes is to modulate the NRE ionic microenvironment; for the terminal glia in CEOCs, it can be suggested that there is a modulation of the extracellular levels of K⁺, Na⁺, and Cl⁻, and probably also Ca²⁺ ions [for a review, see (Singhvi and Shaham, 2019; Reed et al., 2021)].

In this section, we review the putative role of lamellar cells in mechanosensing, updating the occurrence of mechano-gated ion channels and their possible involvement in mechanotransduction, as well as the data supporting neurotransmission in sensory corpuscles.

Mechano-Gated Ion Channels in the Lamellar Cells

Touch is not only required for detection of objects and discrimination of shape, size, and texture but also for vibration. For touch perception, the first step is the conversion of mechanical stimuli into electrical activity, i.e., the receptor potential, and it occurs in cutaneous CEOCs. At present, the characteristics of the action potential generated in each CEOC subtype are rather well known, but the molecular events of this for mechano-electrical transduction have not been fully identified.

The genesis of the receptor potential in the CEOCs of LTMRs was accepted that it depended on the mechanical properties of the periaxonal cells, especially the fibroblast of the outer core and the capsule, together with the characteristics of the axon membrane. In this mechanical theory, all the periaxonal cells are included in the term “capsule,” although the inner core, the intermediate layer, and the outer core capsule are completely different in their origin and cell composition. Thus, according to this theory, the mechanotransduction was regarded

as a physical mechanical process. However, the discovery that mechanical forces can gate some ion channels present in the membranes of cutaneous, the somatosensory neurons including CEOCs, opened a new conception about the mechanisms of mechanotransduction (Sharif-Naeini, 2015).

A recent research has identified proteins essential for mechanotransduction and some others that can be required for some events of the mechanotransduction. Most of these proteins are related to ion channels (Martinac and Poole, 2018; Douguet and Honoré, 2019; Jin et al., 2020; Kefauver et al., 2020). Both voltage-gated and voltage-independent ion channels have been proposed to initiate mechanotransduction, and all have been localized in Meissner and/or Pacinian corpuscles primarily in the membrane of the axon but also in the terminal glial cells. Importantly, it must be underlined that the effect of a mechanical force on a cell depends on the site of incidence with the membrane. Cell membranes contain “protein corrals” (lipid-protein spatial domains), and the incidence of mechanical forces inside any domain is different from that in the surrounding membrane. So, the mechanosensitive ion channels can be gated or not by inclusion or exclusion from a domain (Sukharev and Sachs, 2012). Furthermore, it remains to be studied whether mechanosensitive ion channels are grouped on or in the vicinity of NREs (Singhvi and Shaham, 2019).

One of voltage-dependent K^+ channels detected in a subpopulation of LTMRs is KCNQ4 (Kv7.4), which is crucial for setting the velocity and frequency preference in both mice and humans (Heidenreich et al., 2011). Moreover, the α -subunit of type I and type II voltage-gated Na^+ channels are present in the axon and the non-neural inner and outer lamellae of rabbit Pacinian corpuscles. Those localizations suggest that they are involved in both transduction and action potential generation making it available to the axon *via* transport from the lamellae (Pawson and Bolanowski, 2002). Nevertheless, in this study, it is not clear whether the occurrence of voltage-gated Na^+ channels occur in the inner core, the outer core–capsule, or both.

The voltage-independent mechano-gated ion channels fall into two main categories that respond to membrane tension or membrane stretch (Delmas and Coste, 2013). The opening of these channels allows the passage of ions into the axon to trigger the mechanotransduction (Gu and Gu, 2014; Ranade et al., 2015; Cobo et al., 2020). Thus, deformations in the membrane of the cells that form the mechanoreceptors open mechanosensitive ion channels that transduce mechanical energy into electrical activity. Therefore, if mechanotransduction starts in CEOCs, ion channels activated by force or displacement that act as mechanosensors and/or mechanotransducers should be expressed in the cells forming CEOCs. It should be clear that mechanical forces never directly reach the axon, which are ultimately responsible for triggering the potential for action. On the contrary, forces act on layers of cells, sometimes very numerous and of different natures, which in conjunction with the extracellular matrix and the cytoskeleton deform the axon membrane, opening the ion channels. In addition, the lamellae of terminal glial cells in CEOCs also express putative mechano-gated channels (Figure 3).

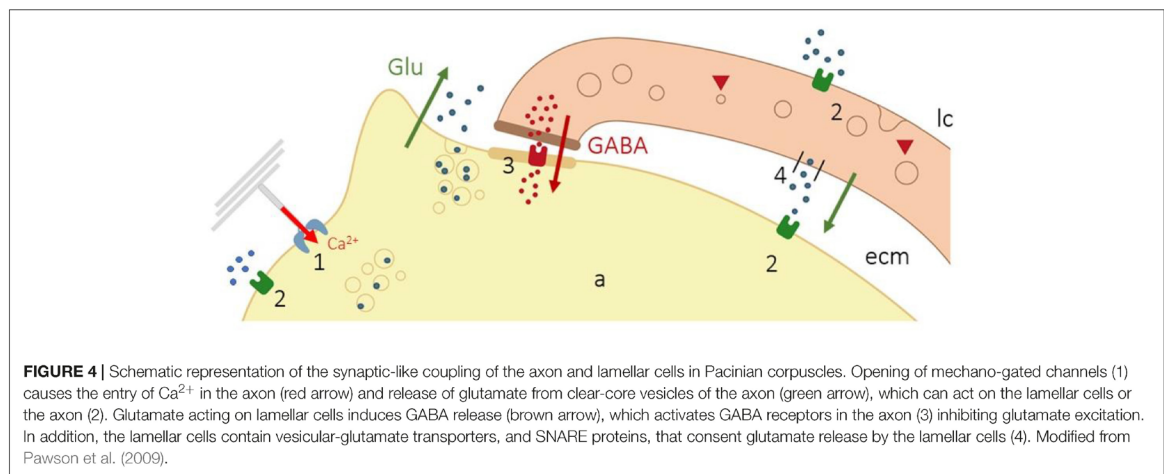
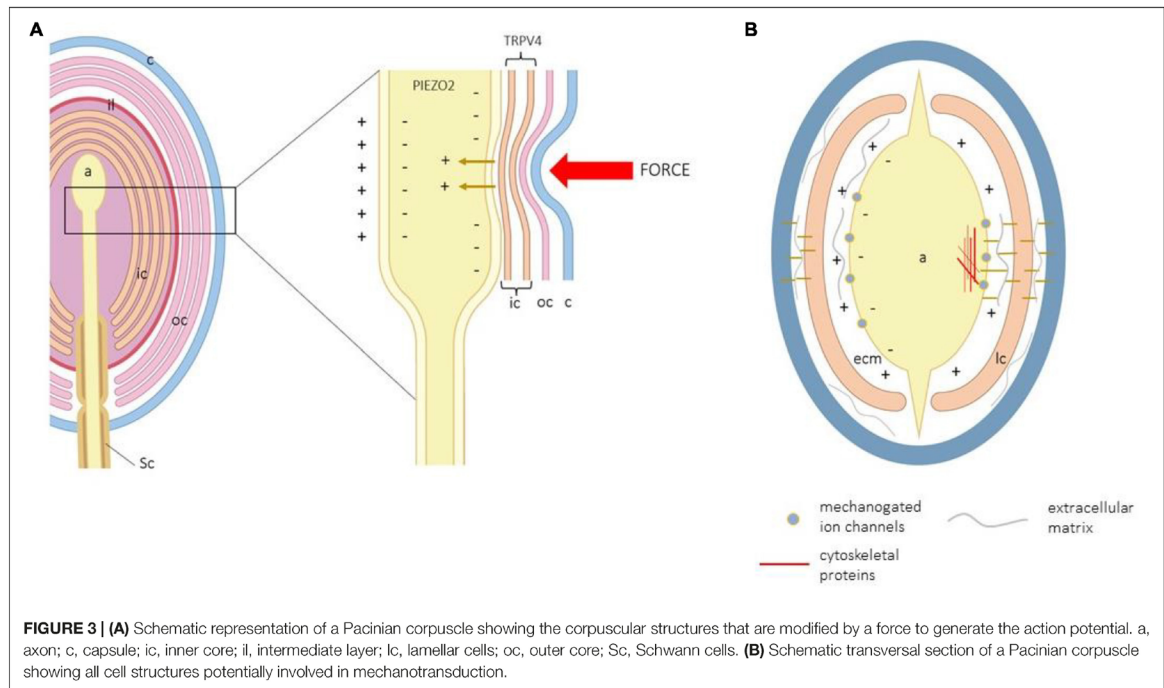
Channel complexes of the family of the degenerin/epithelial Na^+ channels (DEG/ENa⁺C) might be involved in

mechanotransduction. Ion channel subunits and family branches of DEG/ENa⁺C [like acid-sensing ion channels (ASIC)] are gated by mechanical forces and, for this reason, have been proposed as mechanotransducers [see for a review, (Ruan et al., 2021)]. DEG/ENa⁺C subunits and ASIC2 have been detected in the lamellar cells of murine and human Pacinian corpuscles (Montaño et al., 2009; Calavia et al., 2010) as well as in a subpopulation of human Meissner corpuscles (Cabo et al., 2015). ASIC2-knockout mice exhibit a decreased sensitivity of rapidly adapting cutaneous LTMRs, and disruption of ASIC3 reduces responses of cutaneous high-threshold mechanoreceptors to noxious stimuli (Drew et al., 2004). Nevertheless, the role of ASIC in cutaneous mechanosensitivity is doubted (Page et al., 2004).

Nearly all TRP (transient receptor potential) families of ion channels have members with potential mechanosensory capacities (Clapham et al., 2005; Samanta et al., 2018). Nevertheless, it has not been established whether these ion channels are mechanosensors or participate only when required for mechanosensation since some of them are insensitive to membrane stretch [see (Nikolaev et al., 2020)]. As far as we know, TRPV4 (vanilloid 4) is the only member of the TRP superfamily that has been detected in the lamellar cells of human digital Meissner (Alonso-González et al., 2016). Nevertheless, a role for this protein within the lamellar cells of sensory corpuscles remains to be demonstrated, although disruption of *trpv4* in mice leads to insensitivity to pressure sensation in the mouse tail (Suzuki et al., 2003).

The occurrence of the members of the other two families of ion channels involved in mechanotransduction, i.e., the family of two pore domain channels and Piezo have been never detected in the terminal glial cells of CEOCs. More recently, the proteins codified by the Piezo gene, PIEZO1 and PIEZO2, have proven to have true mechanosensory ability and are directly involved in mechanotransduction (Coste et al., 2010; Ranade et al., 2014). PIEZO2 function as a transducer in LTMRs and Merkel cells, such as the lamellar cells, can be regarded as sensing cells in Merkel cell–neurite complexes and are associated with the axon terminal of A β mechanosensory fibers. In the murine skin, PIEZO2 is expressed and has functional expression present in Merkel discs and isolated Merkel cells (Ikeda et al., 2014; Maksimovic et al., 2014; Woo et al., 2014, 2015a,b), Meissner-like corpuscles, and lanceolate nerve endings (Ikeda et al., 2014). PIEZO2 has been also detected in human Merkel cells and Meissner's corpuscle axon, in an age-dependent manner (Sedý et al., 2004; García-Mesa et al., 2017). Consistently with those localizations, PIEZO2-deficient mice show an almost complete deficit in light-touch sensation and proprioception with preserved function in other somatosensory modalities (Ranade et al., 2014). PIEZO2 mutations in human patients lead to selective loss of touch perception and heavily decreased proprioception (Chesler et al., 2016; Mahmud et al., 2017).

The most overwhelming putative role of lamellar cells in mechanosensation was provided recently by Nikolaev et al. (2020). They observed that the lamellar cells of Grandry's corpuscles (assimilated to the lamellar cells within Meissner corpuscles) from duck bill skin detect tactile stimuli, thus, suggesting that also lamellar cells are touch sensors. The



authors observed that Grandry’s cells act as non-neuronal mechanosensors that contain mechanically gated ion channels and can generate robust Ca^{2+} -dependent action potentials *via* R-type Cav channels. Furthermore, they also showed that outer-core lamellar cells from Herbst corpuscles (equivalent to the mammalian Pacinian corpuscles) are mechanosensitive, but unlike lamellar cells in Grandry’s corpuscles, they are not excitable. Consistently, these propose that Meissner and Pacinian corpuscles use neuronal and non-neuronal mechanoreception to detect mechanical signals. It may be worth to note that

even the structures are not identical; there is striking similarity between microanatomy, function, and electrophysiology of the avian Grandry’s and Herbst corpuscles vs. Meissner and Pacinian corpuscles, respectively.

The extracellular matrix and cytoskeletal proteins anchored to the extra- or intracytoplasmic domains, respectively, of the cell membrane in the vicinity of mechano-gated ion channels could play important roles in mechanotransduction. As mentioned in previous paragraphs, the force exerted on the skin does not act directly on the axon that generates the action potential.

Among the skin surface and the axon membrane are the different layers of the epidermis, the epidermal–dermic connections, and the transmission from the dermis through a greater or lesser number of cell layers (capsule and lamellar cells in the Meissner corpuscles; capsule, outer core, intermediate lamina, and inner core in the Pacini corpuscles) until the axon. Therefore, we consider that the role of the extracellular matrix, the cytoskeletal proteins, and the cell-to-cell junctions in CEOCs are of capital importance in the process of mechanosensing. Integrins (Dubovy et al., 1999) and other linking extracellular matrix proteins present in sensory corpuscles could participate in mechanosensing and/or mechanotransduction. For example, integrin $\alpha 1\beta 1$ is necessary for the function of TRPV4 ion channel in chondrocytes (Jablonski et al., 2014) and influence the density of Meissner-like corpuscles in murine footpads (Wai et al., 2021). Recently, Schwaller et al. (2021) found in the lamellar cells of Meissner-like corpuscles USH2A, a transmembrane protein with a very large extracellular domain, and in the absence of this protein, the RA type I LTMRs showed large reductions in vibration sensitivity.

Putative Synaptic Mechanism in the Lamellar Cells

In Pawson et al. (2007, 2009) published a series of elegant studies that suggested that in cats, Pacinian corpuscle classical neurotransmission cannot be excluded for the genesis of the action potential, involving both the axons and the periaxonal cells. This is in addition to the opening of voltage-gated and non-voltage-gated channels as responsible, or at least necessary, for mechanotransduction. The authors specifically speak about the lamellar cells of the terminal glial but only of periaxonal cells (“*modified Schwann cells of the inner core*”).

The studies of Pawson and coworkers postulated that “action potentials in response to dynamic stimuli are due to depolarization of the axon by cations entering mechano-gated channels that are opened due to mechanical motion; however, action potentials in the static portion of the Pacinian corpuscle rapidly adapting response are due to glutamatergic excitation, which are then inhibited by GABA released from the modified Schwann cells of the inner core.” This synaptic-like activity is based on the following observations: (a) lamellar cells contains the machinery to synthesize, store (express immunoreactivity for the synaptic proteins synaptobrevin VAMP2 and SNAP-23), and release neurotransmitters (glutamate, GABA); (b) lamellar cells release neurotransmitters when they are stimulated by glutamate, ATP, or even by mechanical motion; and (c) the lamellar cells express glutamate receptors. Thus, the sequence for mechanotransduction based on the synaptic-like theory is as follows: After initial opening of mechano-gated channels by mechanical stimulus, the entry of Ca^{2+} in the axon and the subsequent depolarization that originates the receptor potential induce the release of glutamate from clear-core vesicles of the axon. Glutamate can act either on the lamellar cells, the axon, or both the lamellar cells and the axon, which express glutamate receptors. Glutamate acting on lamellar cells induces

GABA release, which, acting on GABA-receptors of the axon, inhibits glutamate excitation. In addition, the lamellar cells contain vesicular-glutamate transporters, and SNARE proteins, that consent glutamate release by the lamellar cells. Importantly, the mechanical stimulus alone may be responsible for the release of either the glutamate or the GABA from the lamellar cells (Figure 4).

These findings argue for a chemical, possibly bidirectional, interaction between the lamellar cells and the axon. This “mechanochemical” theory for the genesis of mechanotransduction has been proposed only in Pacinian corpuscles and remains to be demonstrated that similar mechanisms of neurotransmission occur in other kinds of sensory corpuscles. Nevertheless, it is well documented that mechanosensory axon terminals, but not the associated terminal glial cells, have “an apparently ubiquitous glutamate secretory system” of unknown functional significance [see for review (Bewick, 2015)]. The only cells associated with A β afferents are Merkel cells that establish synopsis-like contact at Merkel cell–neurite complexes. Consistently, Merkel cells, regarded as the presynaptic cells, contain all the components of the presynaptic machinery (active-zone molecules and synaptic vesicle proteins) and release neurotransmitters (Haeberle et al., 2004; Maksimovic et al., 2013; Nakatani et al., 2015).

CONCLUDING REMARKS

The terminal glial cells of CEOCs are a subpopulation of peripheral glial cells, highly differentiated, with putative roles in mechanosensing and/or mechanotransduction. In the last decade, some mechano-gated ion channels have been discovered in terminal glial cells. This fact, associated with the presence of some components of a GABA-ergic/glutamatergic neurotransmission system in the Pacinian corpuscles, suggests that the glial cells of sensory corpuscles are not passive supporting cells but could have an active role in the mechanotransduction process and the genesis of the action potential.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work, and approved it for publication.

FUNDING

YG-M was supported by a grant “Severo Ochoa” from the Government of the Principality of Asturias (Ref. BP17-044).

REFERENCES

- Abraira, V. E., and Ginty, D. D. (2013). The sensory neurons of touch. *Neuron* 79, 618–639. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.051
- Albuerne, M., De Lavallina, J., Esteban, I., Naves, F. J., Silos-Santiago, I., and Vega, J. A. (2000). Development of Meissner-like and Pacinian sensory corpuscles in the mouse demonstrated with specific markers for corpuscular constituents. *Anat. Rec.* 258, 235–242.
- Alonso-González, P., Cabo, R., San José, I., Gago, A., Suazo, I. C., García-Suárez, O., et al. (2016). Human digital Meissner corpuscles display immunoreactivity for the multifunctional ion channels Trpc6 and Trpv4. *Anat. Rec.* 300, 1022–1031. doi: 10.1002/ar.23522
- Aquino, J. B., Hjerling-Leffler, J., Koltzenburg, M., Edlund, T., Villar, M. J., and Erfors, P. (2006). In vitro and in vivo differentiation of boundary cap neural crest stem cells into mature Schwann cells. *Exp. Neurol.* 198, 438–449. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.12.015
- Bell, J., Bolanowski, S., and Holmes, M. H. (1994). The structure and function of Pacinian corpuscles: a review. *Prog. Neurobiol.* 42, 79–128. doi: 10.1016/0301-0082(94)90022-1
- Bewick, G. S. (2015). Synaptic-like vesicles and candidate transduction channels in mechanosensory terminals. *J. Anat.* 227, 194–213. doi: 10.1111/joa.12337
- Birchmeier, C., and Nave, K. A. (2008). Neuregulin-1, a key axonal signal that drives Schwann cell growth and differentiation. *Glia* 56, 1491–1497. doi: 10.1093/brain/aww039
- Cabo, R., Alonso, P., Viña, E., Vázquez, G., Gago, A., Feito, J., et al. (2015). ASIC2 is present in human mechanosensory neurons of the dorsal root ganglia and in mechanoreceptors of the glabrous skin. *Histochem. Cell. Biol.* 143, 267–276. doi: 10.1007/s00418-014-1278-y
- Calavia, M., Viña, E., Menéndez-González, M., López-Muñiz, A., Alonso-Guervós, M., Cobo, J., et al. (2012). Evidence of nestin-positive cells in the human cutaneous Meissner and Pacinian corpuscles. *CNS. Neurol. Disord. Drug. Targets* 11, 869–877. doi: 10.2174/1871527311201070869
- Calavia, M. G., Montaña, J. A., García-Suárez, O., Feito, J., Guervós, M. A., Germanà, A., et al. (2010). Differential localization of acid-sensing ion channels 1 and 2 in human cutaneous pacinian corpuscles. *Cell. Mol. Neurobiol.* 30, 841–848. doi: 10.1007/s10571-010-9511-2
- Chesler, A. T., Szcot, M., Bharucha-Goebel, D., Čeko, M., Donkervoort, S., Laubacher, C., et al. (2016). The Role of PIEZO2 in Human Mechanosensation. *N. Engl. J. Med.* 375, 1355–1364. doi: 10.1056/NEJMoal602812
- Clapham, D. E., Julius, D., Montell, C., and Schultz, G. (2005). International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol. Rev.* 57, 427–450. doi: 10.1124/pr.57.4.6
- Cobo, R., García-Piqueras, J., Cobo, J., and Vega, J. A. (2021). The human cutaneous sensory corpuscles: an update. *J. Clin. Med.* 10:227. doi: 10.3390/jcm10020227
- Cobo, R., García-Piqueras, J., García-Mesa, Y., Feito, J., García-Suárez, O., and Vega, J. A. (2020). Peripheral mechanobiology of touch—studies on vertebrate cutaneous sensory corpuscles. *Int. J. Mol. Sci.* 21:6221. doi: 10.3390/ijms21176221
- Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., et al. (2010). Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 330, 55–60. doi: 10.1126/science.1193270
- Curley, J. L., Catig, G. C., Horn-Ranney, E. L., and Moore, M. J. (2014). Sensory axon guidance with semaphorin 6A and nerve growth factor in a biomimetic choice point model. *Biofabrication* 6:035026. doi: 10.1088/1758-5082/6/3/035026
- Delmas, P., and Coste, B. (2013). Mechano-gated ion channels in sensory systems. *Cell* 155, 278–284. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.026
- Dontchev, V. D., and Letourneau, P. C. (2003). Growth cones integrate signaling from multiple guidance. *J. Histochem. Cytochem.* 51, 435–444. doi: 10.1177/002215540305100405
- Douguet, D., and Honoré, E. (2019). Mammalian mechano-electrical transduction: structure and function of force-gated ion channels. *Cell* 179, 340–354. doi: 10.1016/j.cell.2019.08.049
- Drew, L. J., Rohrer, D. K., Price, M. P., Blaver, K. E., Cockayne, D. A., Cesare, P., et al. (2004). Acid-sensing ion channels ASIC2 and ASIC3 do not contribute to mechanically activated currents in mammalian sensory neurons. *J. Physiol.* 556, 691–710. doi: 10.1113/jphysiol.2003.058693
- Dubovy, P., and Bednářová, J. (1999). The extracellular matrix of rat pacinian corpuscles: an analysis of its fine structure. *Anat. Embryol.* 200, 615–623. doi: 10.1007/s004290050309
- Dubovy, P., Svězenska, I., Jancalek, R., and Klusakova, I. (1999). Immunohistochemical localization of some extracellular molecules and their integrin receptors in the rat Pacinian corpuscles. *Gen. Physiol. Biophys.* 18, 66–68.
- Dyachuk, V., Furlan, A., Shahidi, M. K., Giovenco, M., Kaukua, N., Konstantinidou, C., et al. (2014). Neurodevelopment. Parasympathetic neurons originate from nerve-associated peripheral glial progenitors. *Science* 345, 82–87. doi: 10.1126/science.1253281
- Engelhardt, M., Vorwald, S., Sobotzik, J. M., Bennett, V., and Schultz, C. (2013). Ankyrin-B structurally defines terminal microdomains of peripheral somatosensory axons. *Brain Struct. Funct.* 218, 1005–1016. doi: 10.1007/s00429-012-0443-0
- Etxaniz, U., Pérez-San Vicente, A., Gago-López, N., García-Dominguez, M., Iribar, H., Aduriz, A., et al. (2014). Neural-competent cells of adult human dermis belong to the Schwann lineage. *Stem. Cell. Rep.* 3, 774–788. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.09.009
- Feito, J., García-Suárez, O., García-Piqueras, J., García-Mesa, Y., Pérez-Sánchez, A., Suazo, I., et al. (2018). The development of human digital Meissner's and Pacinian corpuscles. *Ann. Anat.* 219, 8–24. doi: 10.1016/j.aanat.2018.05.001
- Fleming, M. S., Li, J. J., Ramos, D., Li, T., Talmage, D. A., Abe, S. I., et al. (2016). A RET-ER81-NRG1 signaling pathway drives the development of pacinian corpuscles. *J. Neurosci.* 36, 10337–10355. doi: 10.1523/jneurosci.2160-16.2016
- Furlan, A., and Adameyko, I. (2018). Schwann cell precursor: a neural crest cell in disguise? *Dev. Biol.* 444, S25–S35. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.02.008
- García-Mesa, Y., García-Piqueras, J., García, B., Feito, J., Cabo, R., Cobo, J., et al. (2017). Merkel cells and Meissner's corpuscles in human digital skin display Piezo2 immunoreactivity. *J. Anat.* 213, 978–989. doi: 10.1111/joa.12688
- García-Piqueras, J., García-Mesa, Y., Cárcaba, L., Feito, J., Torres-Parejo, I., Martín-Biedma, B., et al. (2019). Ageing of the somatosensory system at the periphery: age-related changes in cutaneous mechanoreceptors. *J. Anat.* 234, 839–852. doi: 10.1111/joa.12983
- García-Piqueras, J., Cárcaba, L., García-Mesa, Y., Feito, J., García, B., Viña, E., et al. (2019a). Chondroitin Sulfate in Human Cutaneous Meissner and Pacinian Sensory Corpuscles. *Anat. Rec.* 302, 325–331. doi: 10.1002/ar.23951
- García-Piqueras, J., García-Mesa, Y., Feito, J., García, B., Quirós, L. M., Martín-Biedma, B., et al. (2019b). Class I and Class II small leucine-rich proteoglycans in human cutaneous pacinian corpuscles. *Ann. Anat.* 224, 62–72. doi: 10.1016/j.aanat.2019.02.007
- García-Piqueras, J., Cobo, R., Cárcaba, L., García-Mesa, Y., Feito, J., Cobo, J., et al. (2020a). The capsule of human Meissner corpuscles: immunohistochemical evidence. *J. Anat.* 236, 854–861. doi: 10.1111/joa.13139
- García-Piqueras, J., García-Suárez, O., García-Mesa, Y., García-Fernandez, B., Quirós, L. M., Cobo, R., et al. (2020b). Heparan sulfate in human cutaneous Meissner's and Pacinian corpuscles. *Anat. Rec.* 2020:24328. doi: 10.1002/ar.24328
- García-Piqueras, J., García-Suárez, O., Rodríguez-González, M. C., Cobo, J. L., Cabo, R., Vega, J. A., et al. (2017). Endoneurial-CD34 positive cells define an intermediate layer in human digital Pacinian corpuscles. *Ann. Anat.* 211, 55–60. doi: 10.1016/j.aanat.2017.01.006
- García-Suárez, O., Montaña, J. A., Esteban, I., González-Martínez, T., Alvarez-Abad, C., López-Arranz, E., et al. (2009). Myelin basic protein-positive nerve fibres in human Meissner corpuscles. *J. Anat.* 214, 888–893. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01078.x
- González-Martínez, T., Fariñas, I., Del Valle, M. E., Feito, J., Germanà, G., Cobo, J., et al. (2005). BDNF but not NT-4, is necessary for normal development of Meissner corpuscles. *Neurosci. Lett.* 377, 12–15. doi: 10.1016/j.neulet.2004.11.078
- González-Martínez, T., Germana, A., Catania, S., Cobo, T., Ochoa-Erena, F. J., de Carlos, F., et al. (2007). Postnatal developmental changes in the expression of ErbB receptors in murine Pacinian corpuscles. *Neurosci. Lett.* 420, 90–95. doi: 10.1016/j.neulet.2007.04.061
- González-Martínez, T., Germanà, G. P., Monjil, D. F., Silos-Santiago, I., de Carlos, F., Germanà, G., et al. (2004). Absence of Meissner corpuscles in the digital

- pads of mice lacking functional TrkB. *Brain Res.* 1002, 120–128. doi: 10.1016/j.brainres.2004.01.003
- Gresset, A., Coudrier, F., Gerschenfeld, G., Jourdon, A., Matesic, G., Richard, L., et al. (2015). Boundary Caps Give Rise to Neurogenic Stem Cells and Terminal Glia in the Skin. *Stem Cell Rep.* 5, 278–290. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.06.005
- Gu, Y., and Gu, C. (2014). Physiological and pathological functions of mechanosensitive ion channels. *Mol. Neurobiol.* 50, 339–347. doi: 10.1007/s12035-014-8654-4
- Haeberle, H., Fujiwara, M., Chuang, J., Medina, M. M., Panditrao, M. V., Bechstedt, S., et al. (2004). Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 14503–14508. doi: 10.1073/pnas.0406308101
- Handler, A., and Ginty, D. D. (2021). The mechanosensory neurons of touch and their mechanisms of activation. *Nat. Rev. Neurosci.* 22, 521–537. doi: 10.1038/s41583-021-00489-x
- Heidenreich, M., Lechner, S. G., Vardanyan, V., Wetzell, C., Cremers, C. W., De Leenheer, E. M., et al. (2011). KCNQ4 K⁺ channels tune mechanoreceptors for normal touch sensation in mouse and man. *Nat. Neurosci.* 15, 138–145. doi: 10.1038/nn.2985
- Ichikawa, H., Matsuo, S., Silos-Santiago, I., and Sugimoto, T. (2000). Developmental dependency of Meissner corpuscles on trkB but not trkA or trkC. *Neuroreport* 11, 259–262. doi: 10.1097/00001756-200002070-00007
- Idé, C. (1977). Development of Meissner corpuscle of mouse toe pad. *Anat. Rec.* 188, 49–67. doi: 10.1002/ar.1091880107
- Ide, C., Kumagai, K., and Hayashi, S. (1985). Freeze-fracture study of the mechanoreceptive digital corpuscles of mice. *J. Neurocytol.* 14, 1037–1052. doi: 10.1007/BF01224811
- Ikeda, R., Cha, M., Ling, J., Jia, Z., Coyle, D., and Gu, J. (2014). Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses. *Cell* 157, 664–675. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.026
- Jablonski, C. L., Ferguson, S., Pozzi, A., and Clark, A. L. (2014). Integrin α 1 β participates in chondrocyte transduction of osmotic stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 445, 184–190. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.157
- Jessen, K. R., and Mirsky, R. (2005). The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 671–682. doi: 10.1038/nrn1746
- Jessen, K. R., and Mirsky, R. (2019). Schwann cell precursors; multipotent glial cells in embryonic nerves. *Front. Mol. Neurosci.* 12:69. doi: 10.3389/fnmol.2019.00069
- Jin, P., Jan, L. Y., and Jan, Y. N. (2020). Mechanosensitive ion channels: structural features relevant to mechanotransduction mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* 43, 207–229. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050509
- Johansson, O., Fantini, F., and Hu, H. (1999). Neuronal structural proteins, transmitters, transmitter enzymes and neuropeptides in human Meissner's corpuscles: a reappraisal using immunohistochemistry. *Arch. Dermatol. Res.* 291, 419–424. doi: 10.1007/s004030050432
- Johnson, K. O., Yoshioka, T., and Vega-Bermudez, F. (2000). Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand. *J. Clin. Neurophysiol.* 17, 539–558. doi: 10.1097/00004691-200011000-00002
- Jones, L. A., and Smith, A. M. (2014). Tactile sensory system: encoding from the periphery to the cortex. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 6, 279–287. doi: 10.1002/wsbm.1267
- Kastriti, M. E., and Adameyko, I. (2017). Specification, plasticity and evolutionary origin of peripheral glial cells. *Curr. Opin. Neurobiol.* 47, 196–202. doi: 10.1016/j.conb.2017.11.004
- Kefauver, J. M., Ward, A. B., and Patapoutian, A. (2020). Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature* 587, 567–576. doi: 10.1038/s41586-020-2933-1
- Komori, N., Neal, J., Cain, S. D., Logan, J., Wirsig, C., and Miller, K. E. (2003). Presence of beta-arrestin-1 immunoreactivity in the cutaneous nerve fibers of rat glabrous skin. *Brain Res.* 988, 121–129. doi: 10.1016/s0006-8993(03)03356-0
- Koser, D. E., Thompson, A. J., Foster, S. K., Dwivedy, A., Pillai, E. K., Sheridan, G. K., et al. (2016). Mechanosensing is critical for axon growth in the developing brain. *Nat. Neurosci.* 19, 1592–1598. doi: 10.1038/nn.4394
- Krimm, R. F., Davis, B. M., Noel, T., and Albers, K. M. (2006). Overexpression of neurotrophin 4 in skin enhances myelinated sensory endings but does not influence sensory neuron number. *J. Comp. Neurol.* 498, 455–465. doi: 10.1002/cne.21074
- LeMaster, A. M., Krimm, R. F., Davis, B. M., Noel, T., Forbes, M. E., Johnson, J. E., et al. (1999). Overexpression of brain-derived neurotrophic factor enhances sensory innervation and selectively increases neuron number. *J. Neurosci.* 19, 5919–5931. doi: 10.1523/jneurosci.19-14-05919.1999
- Luo, W., Enomoto, H., Rice, F. L., Milbrandt, J., and Ginty, D. D. (2009). Molecular identification of rapidly adapting mechanoreceptors and their developmental dependence on ret signaling. *Neuron* 64, 841–856. doi: 10.1016/j.neuron.2009.11.003
- Mahmud, A. A., Nahid, N. A., Nassif, C., Sayeed, M. S., Ahmed, M. U., Parveen, M., et al. (2017). Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures. *Clin. Genet.* 91, 470–475. doi: 10.1111/cge.12850
- Maksimovic, S., Baba, Y., and Lumpkin, E. A. (2013). Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-touch receptor. *Ann. NY Acad. Sci.* 1279, 13–21. doi: 10.1111/nyas.12057
- Maksimovic, S., Nakatani, M., Baba, Y., Nelson, A. M., Marshall, K. L., Wellnitz, S. A., et al. (2014). Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature* 509, 617–621. doi: 10.1038/nature13250
- Maro, G. S., Vermeren, M., Voiculescu, O., Melton, L., Cohen, J., Charnay, P., et al. (2004). Neural crest boundary cap cells constitute a source of neuronal and glial cells of the PNS. *Nat. Neurosci.* 7, 930–938. doi: 10.1038/nrn1299
- Martinac, B., and Poole, K. (2018). Mechanically activated ion channels. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 97, 104–107. doi: 10.1016/j.biocel.2018.02.011
- McCormick, A. M., Jarmusik, N. A., and Leipzig, N. D. (2015). Co-immobilization of semaphorin3A and nerve growth factor to guide and pattern axons. *Acta Biomater.* 28, 33–44. doi: 10.1016/j.actbio.2015.09.022
- Montaña, J. A., Calavia, M. G., García-Suárez, O., Suarez-Quintana, J. A., Gálvez, A., Pérez-Piñera, P., et al. (2009). The expression of ENa(+)/C and ASIC2 proteins in Pacinian corpuscles is differently regulated by TrkB and its ligands BDNF and NT-4. *Neurosci. Lett.* 463, 114–118. doi: 10.1016/j.neulet.2009.07.073
- Munget, B. L., and Ide, C. (1988). The structure and function of cutaneous sensory receptors. *Arch. Histol. Cytol.* 51, 1–34. doi: 10.1007/bf003511
- Nakatani, M., Maksimovic, S., Baba, Y., and Lumpkin, E. A. (2015). Mechanotransduction in epidermal Merkel cells. *Pflug. Arch.* 467, 101–108. doi: 10.1007/s00424-014-1569-0
- Nave, K. A., and Salzer, J. L. (2006). Axonal regulation of myelination by neurotrophin 1. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 492–500. doi: 10.1016/j.conb.2006.08.008
- Neubarth, N. L., Emanuel, A. J., Liu, Y., Springel, M. W., Handler, A., Zhang, Q., et al. (2020). Meissner corpuscles and their spatially intermingled afferents underlie gentle touch perception. *Science* 368:eabb2751. doi: 10.1126/science.abb2751
- Nikolaev, Y. A., Feketa, V. V., Anderson, E. O., Gracheva, E. O., and Bagriantsev, S. N. (2020). Lamellar cells in Pacinian and Meissner corpuscles are touch sensors. *Sci. Adv.* 6:eabe6393. doi: 10.1126/sciadv.abe6393
- Olson, W., Dong, P., Fleming, M., and Luo, W. (2016). The specification and wiring of mammalian cutaneous low-threshold mechanoreceptors. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 5, 389–404. doi: 10.1002/wdev.229
- Page, A. J., Brierley, S. M., Martin, C. M., Martinez-Salgado, C., Wemmie, J. A., Brennan, T. J., et al. (2004). The ion channel ASIC1 contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function. *Gastroenterology* 127, 1739–1747. doi: 10.1136/gut.2005.071084
- Paré, M., Elde, R., Mazurkiewicz, J. E., Smith, A. M., and Rice, F. L. (2001). The Meissner corpuscle revisited: a multiafferented mechanoreceptor with nociceptor immunochemical properties. *J. Neurosci.* 21, 7236–7246. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-18-07236.2001
- Pawson, L., and Bolanowski, S. J. (2002). Voltage-gated sodium channels are present on both the neural and capsular structures of Pacinian corpuscles. *Somatosens. Mot. Res.* 19, 231–237. doi: 10.1080/0899022021000009152
- Pawson, L., Pack, A. K., and Bolanowski, S. J. (2007). Possible glutaminergic interaction between the capsule and neurite of Pacinian corpuscles. *Somatosens. Mot. Res.* 24, 85–95. doi: 10.1080/0899022070138836
- Pawson, L., Prestia, L. T., Mahoney, G. K., Güçlü, B., Cox, P. J., and Pack, A. K. (2009). GABAergic/glutamatergic-glia/neuronal interaction contributes to rapid adaptation in pacinian corpuscles. *J. Neurosci.* 29, 2695–2705. doi: 10.1523/jneurosci.5974-08.2009
- Pawson, L., Slepecky, N. B., and Bolanowski, S. J. (2000). Immunocytochemical identification of proteins within the Pacinian corpuscle. *Somatosens. Mot. Res.* 17, 159–170. doi: 10.1080/08990220050020571

- Pérez-Sañter, P., García-Suárez, O., Germanà, A., Díaz-Esnal, B., de Carlos, F., Silos-Santiago, I., et al. (2008). Characterization of sensory deficits in TrkB knockout mice. *Neurosci. Lett.* 433, 43–47. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.035
- Petersen, J., and Adameyko, I. (2017). Nerve-associated neural crest: peripheral glial cells generate multiple fates in the body. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 45, 10–14. doi: 10.1016/j.gde.2017.02.006
- Ranade, S. S., Syeda, R., and Patapoutian, A. (2015). Mechanically Activated Ion Channels. *Neuron* 87, 1162–1179. doi: 10.1016/j.neuron.2015.08.032
- Ranade, S. S., Woo, S. H., Dubin, A. E., Moshourab, R. A., Wetzel, C., Petrus, M., et al. (2014). Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 516, 121–125. doi: 10.1038/nature13980
- Reed, C. B., Feltri, M. L., and Wilson, E. R. (2021). Peripheral glia diversity. *J. Anat.* 2021:13484. doi: 10.1111/joa.13484
- Ruan, N., Tribble, J., Peterson, A. M., Jiang, Q., Wang, J. Q., and Chu, X. P. (2021). Acid-Sensing Ion Channels and Mechanosensation. *Int. J. Mol. Sci.* 22:4810. doi: 10.3390/ijms22094810
- Samanta, A., Hughes, T. E. T., and Moiseenkova-Bell, V. Y. (2018). Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Subcell. Biochem.* 87, 141–165. doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_6
- Sames, K., Halata, Z., Jojovic, M., van Damme, E. J., Peumans, W. J., Delpech, B., et al. (2001). Lectin and proteoglycan histochemistry of feline pacinian corpuscles. *J. Histochem. Cytochem.* 49, 19–28. doi: 10.1177/002215540104900103
- Saxod, R. (1978). “Development of cutaneous sensory receptors in birds,” in *Development of Sensory Systems*, ed. M. Jacobson (Belin-Heidelberg: Springer), 338–417.
- Saxod, R. (1996). Ontogeny of the cutaneous sensory organs. *Microsc. Res. Tech.* 34, 313–333.
- Schecterson, L. C., and Bothwell, M. (1992). Novel roles for neurotrophins are suggested by BDNF and NT-3 mRNA expression in developing neurons. *Neuron* 9, 449–466. doi: 10.1016/0896-6273(92)90183-e
- Schwaller, F., Bégay, V., García-García, G., Taberner, F. J., Moshourab, R., McDonald, B., et al. (2021). USH2A is a Meissner’s corpuscle protein necessary for normal vibration sensing in mice and humans. *Nat. Neurosci.* 24, 74–81. doi: 10.1038/s41593-020-00751-y
- Sedy, J., Szeder, V., Walro, J. M., Ren, Z. G., Nanka, O., Tessarollo, L., et al. (2004). Pacinian corpuscle development involves multiple Trk signaling pathways. *Dev. Dyn.* 231, 551–563. doi: 10.1002/dvdy.20156
- Sedy, J., Tseng, S., Walro, J. M., Grim, M., and Kucera, J. (2006). ETS transcription factor ER81 is required for the Pacinian corpuscle development. *Dev. Dyn.* 235, 1081–1089. doi: 10.1002/dvdy.20710
- Sharif-Naeini, R. (2015). Contribution of mechanosensitive ion channels to somatosensation. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 131, 53–71. doi: 10.1016/bs.pmbts.2014.11.011
- Singhvi, A., and Shaham, S. (2019). Glia-Neuron Interactions in *Caenorhabditis elegans*. *Annu. Rev. Neurosci.* 42, 149–168. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050314
- Sukharev, S., and Sachs, F. (2012). Molecular force transduction by ion channels – diversity and unifying principles. *J. Cell. Sci.* 125, 3075–3083. doi: 10.1242/jcs.092353
- Suzuki, M., Mizuno, A., Kodaira, K., and Imai, M. (2003). Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4. *J. Biol. Chem.* 278, 22664–22668. doi: 10.1074/jbc.M302561200
- Vega, J. A., Esteban, I., Naves, F. J., del Valle, M. E., and Malinovsky, I. (1995). Immunohistochemical localization of laminin and type IV collagen in human cutaneous sensory nerve formations. *Anat. Embryol.* 191, 33–39. doi: 10.1007/bf00215295
- Vega, J. A., García-Suárez, O., Montaña, J. A., Pardo, B., and Cobo, J. M. (2009). The Meissner and Pacinian sensory corpuscles revisited: new data from the last decade. *Microsc. Res. Tech.* 72, 299–309. doi: 10.1002/jemt.20651
- Vega, J. A., Haro, J. J., and Del Valle, M. E. (1996). Immunohistochemistry of human cutaneous Meissner and Pacinian corpuscles. *Microsc. Res. Tech.* 34, 351–361.
- Vega, J. A., López-Muñiz, A., Calavia, M. G., García-Suárez, O., Cobo, J., Otero, J., et al. (2012). Clinical implication of Meissner’s corpuscles. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 11, 856–868. doi: 10.2174/1871527311201070856
- Wai, V., Roberts, L., Michaud, J., Bent, L. R., and Clark, A. L. (2021). The anatomical distribution of mechanoreceptors in mouse hind paw skin and the influence of integrin $\alpha 1 \beta 1$ on meissner-like corpuscle density in the footpads. *Front. Neuroanat.* 15:628711. doi: 10.3389/fnana.2021.628711
- Widera, D., Heimann, P., Zander, C., Imielski, Y., Heidbreder, M., Heilemann, M., et al. (2011). Schwann cells can be reprogrammed to multipotency by culture. *Stem. Cells. Dev.* 20, 2053–2064. doi: 10.1089/scd.2010.0525
- Woo, S. H., Lukacs, V., de Nooij, J. C., Zaytseva, D., Criddle, C. R., Francisco, A., et al. (2015a). Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nat. Neurosci.* 18, 1756–1762. doi: 10.1038/nn.4162
- Woo, S. H., Lumpkin, E. A., and Patapoutian, A. (2015b). Merkel cells and neurons keep in touch. *Trends Cell Biol.* 25, 74–81. doi: 10.1016/j.tcb.2014.10.003
- Woo, S. H., Ranade, S., Weyer, A. D., Dubin, A. E., Baba, Y., Qiu, Z., et al. (2014). Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature* 509, 622–626. doi: 10.1038/nature13251
- Zelená, J. (1994). *Nerves and mechanoreceptors: the role of innervation in the development and maintenance of mammalian mechanoreceptors*. New York, NY: Chapman & Hall.
- Zimmerman, A., Bai, L., and Ginty, D. D. (2014). The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science* 346, 950–954. doi: 10.1126/science.1254229

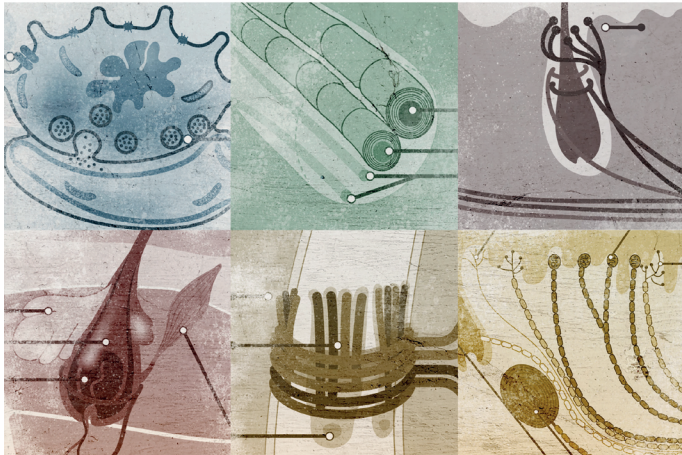
Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher’s Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Suazo, Vega, García-Mesa, García-Piqueras, García-Suárez and Cobo. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

EL TACTO

TOCAR Y SENTIR



José Antonio Vega • Iván Suazo Galdames

PRIMERA EDICIÓN



RIL editores



MÁS UNIVERSIDAD





EL TACTO

TOCAR Y SENTIR

PRIMERA EDICIÓN

José Antonio Vega • Iván Suazo Galdames



RiL editores



MÁS UNIVERSIDAD

152.182 Vega, José Antonio
V El tacto. Tocar y sentir / José Antonio Vega,
Iván Suazo Galdames. -- Santiago : RIL edito-
res • Universidad Autónoma de Chile, 2021.

84 p. ; 21 cm.
ISBN: 978-956-01-0874-6

1 TACTO. 2 SENTIDOS.



EL TACTO.
TOCAR Y SENTIR
Primera edición: marzo de 2021

© José Antonio Vega, Iván Suazo Galdames, 2021
Registro de Propiedad Intelectual
N° 2020-A-8748

© RIL® editores, 2021

SEDE SANTIAGO:
Los Leones 2258
CP 7511055 Providencia
Santiago de Chile
☎ (56) 22 22 38 100
ril@rileditores.com • www.rileditores.com

SEDE VALPARAÍSO:
Cochrane 639, of. 92
CP 2361801 Valparaíso
☎ (56) 32 274 6203
valparaiso@rileditores.com

SEDE ESPAÑA:
europa@rileditores.com • Barcelona

© Universidad Autónoma de Chile, 2021
<http://ediciones.uautonoma.cl> | ediciones@uautonoma.cl
ISBN Universidad Autónoma de Chile 978-956-6109-27-3

Composición, diseño de portada e impresión: RIL® editores
Ilustraciones: Felipe Serrano González

Impreso en Chile • *Printed in Chile*

ISBN 978-956-01-0874-6

Derechos reservados.

1. INTRODUCCIÓN 5

2. LA PIEL: EL ÓRGANO
MÁS GRANDE DEL CUERPO11

3. EL ORIGEN DE LOS ESTÍMULOS
TÁCTILES: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS 23

4. LAS VÍAS NERVIOSAS DE CONDUCCIÓN
Y LOS MECANISMOS CORTICALES DEL TACTO 55

5. ASPECTOS PSICOSOCIALES DEL TACTO 71

6. REFERENCIAS..... 77



José Antonio Vega Álvarez

Licenciado y Doctor (con Premio Extraordinario) en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo (España). Formación postdoctoral en las universidades de Brno y Praga (República Checa), «La Sapienza» y «Tor Vergata» de Roma, Messina y Harvard, especializándose en sistema nervioso periférico y factores de crecimiento de la familia de las neurotrofinas. Coautor de más de 350 artículos científicos y 50 capítulos en libros. Ha dirigido 40 proyectos de investigación nacionales e internacionales y 53 tesis doctorales. Actualmente, catedrático de Anatomía y Embriología Humana del Departamento de Morfología y Biología Celular de la Universidad de Oviedo y dirige el grupo de investigación SINPOS (Sistema nervioso periférico y órganos de los sentidos) dentro del Cluster de Biomedicina del Campus del Excelencia Internacional, y Coordinador del Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Oviedo. Investigador Asociado de la Universidad Autónoma de Chile. Ha impartido docencia como profesor contratado, en las Universidades de Messina, «Federico II» de Nápoles, Roma «La Sapienza» y Roma «Tor Vergata», Sassari, Barí, y CEU-San Pablo de Madrid.



Iván Suazo Galdames

Doctor en Morfología por la Universidad Federal de São Paulo (Brasil), máster en Neurociencias y Biología del Comportamiento por la Universidad Pablo de Olavide (España) y Cirujano Dentista por la Universidad de Chile (Chile). Ha sido profesor de Morfología en universidades chilenas y extranjeras, es miembro del grupo de investigación SINPOS (Sistema nervioso periférico y órganos de los sentidos) de la Universidad de Oviedo. Tiene más de un centenar de publicaciones en revistas científicas internacionales y ha sido profesor de programas de máster y doctorado en su especialidad. Actualmente es vicedirector de Investigación y Doctorados de la Universidad Autónoma de Chile y editor en jefe de la *International Journal of Medical and Surgical Sciences* y de la *European Journal of Health Research*.

1. INTRODUCCIÓN





[1.]

De los sentidos aristotélicos clásicos (vista, oído, tacto, olfato y gusto), el del tacto es quizás el menos conocido; y ello a pesar de que el órgano en que reside, la piel, es el más extenso del cuerpo y en consecuencia el de mayor interacción con el medio externo. Pero definir el tacto no resulta fácil. Quizás porque es el único sentido multimodal y capaz de detectar diferentes tipos de estímulos específicos o cualidades de un objeto (forma, tamaño, rugosidad, dureza, vibración).

Al plantear escribir un libro sobre el sentido del tacto que pudiera servir como texto de consulta para los especialistas en neurología, investigadores del sistema nervioso, estudiantes de ciencias de la salud, etcétera, y al mismo tiempo como divulgación sobre este sentido, se acordó que era importante abordar el máximo posible de aspectos. Por ello, en un primer apartado se hace una revisión sencilla

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

sobre la **estructura y funciones de la piel**, ya que en ella es donde se encuentran los órganos sensoriales responsables de detectar las diferentes cualidades de la sensibilidad que se integran en el tacto.

A continuación, se realiza un estudio pormenorizado de las formaciones sensitivas cutáneas, los **corpúsculos sensitivos**, que de una forma más o menos específica detectan la consistencia, las vibraciones, o las rugosidades de los objetos. A veces resultará difícil discernir entre tacto y otras sensaciones; por ejemplo, una pinza sobre un pliegue de piel comienza siendo mecánica, pero si la presión aumenta se produce el dolor del pellizco. A pesar de ello, en este manual la descripción se centrará en los receptores mecánicos, los **mecanorreceptores**. Y aunque ocasionalmente se mencionen, no se analizarán los receptores que se relacionan con el dolor (nociceptores), con la temperatura (termoceptores) o con la humedad (higroceptores). Durante las dos últimas décadas se han ido dilucidando los mecanismos físicos y moleculares por los que un estímulo mecánico (presión o estiramiento de la piel, por ejemplo) se transforma en un impulso eléctrico que tras un largo recorrido alcanzará la corteza cerebral para interpretarse.

Una vez que se transforma la fuerza en estímulo eléctrico (potencial de receptor) en los corpúsculos sensitivos, en los mecanorreceptores, este debe ser conducido hasta el cerebro para su interpretación. Y ello se realiza por medio de una cadena de tres neuronas que uniéndose entre ellas alcanzan la corteza cerebral. Cuando con una mano se toca un

objeto redondo, de superficie con pequeñas excavaciones, con cierto grado de humedad, el cerebro es capaz de diferenciar, solo por el tacto, que se trata de una naranja y no de una pelota de tenis, aunque esta tuviera el mismo tamaño, consistencia y peso. La parte del cerebro a la que llega la información la transfiere a otras zonas cerebrales donde dicha información se interpreta. Este tercer gran apartado del libro es lo que constituye **las vías nerviosas del tacto y los mecanismos corticales del tacto**.

Por último, se han dedicado unas páginas a uno de los aspectos más cotidianos y menos estudiados del tacto: su **papel afectivo y social**. En todos los primates y en los humanos el sentido del tacto desempeña un importante rol en la socialización y formación de las estructuras sociales y de convivencia. Incluso todos hemos utilizado en alguna ocasión la expresión «hacer las cosas con tacto» para referirse a la capacidad de convencer sin causar daños en la relación con nuestros congéneres.

La riqueza y variedad del universo táctil, que incluye aspectos tan dispares como la percepción de un soplo, de un golpe contundente o el contacto erótico, son, en realidad, la interpretación por el cerebro de las fuerzas mecánicas que actúan sobre la piel. Y, sin embargo, el cerebro las diferencia y por ello reacciona de manera diferente ante cada una de ellas. Lo que denominamos tacto, o lo que el cerebro percibe como tal, es, pues, una integración compleja de lo que transmiten distintos tipos de órganos sensoriales presentes en la piel, que en conjunto se denominan corpúsculos sensitivos. En

1. INTRODUCCIÓN

palabras de Zimmerman y colaboradores (2014), «Like individual instruments in an orchestra, each LTMR subtype conveys a specific feature of the forces acting on the skin, collectively culminating in a musical symphony of neural impulses that the brain translates as a touch» (Al igual que los

instrumentos individuales en una orquesta, cada subtipo de corpúsculo transmite una característica específica de las fuerzas que actúan sobre la piel, culminando colectivamente en una sinfonía musical de impulsos neuronales que el cerebro traduce como un toque).





2. LA PIEL: EL ÓRGANO MÁS GRANDE DEL CUERPO



[2.]

La totalidad de la superficie del cuerpo de los vertebrados está cubierta por piel. En la especie humana es el órgano más grande del cuerpo y, aunque existen grandes variaciones de unos individuos a otros, en un adulto de talla y peso medios posee una superficie en torno a los dos metros cuadrados y pesa unos cinco kilogramos. Junto con sus anexos (pelos, uñas y glándulas sebáceas y sudoríparas), conforma el **sistema tegumentario**.

Su espesor (entre 0,5 mm y 4 mm) y pigmentación también presentan grandes variaciones regionales anatómicas y étnicas. En función de la presencia o no de pelo, se clasifica en **piel con pelo** (pilosa, hirsuta) y **piel glabra** (lampiña). La primera es la que está recubierta, en mayor o menor medida, por vello y se relaciona con el tacto afectivo; la segunda se localiza en zonas de mayor fricción, como las plantas de los pies, las palmas de las manos y los dedos (donde es más gruesa), los labios y zonas erógenas, y está relacionada con el tacto discriminador (McGlone y Reilly, 2010; McGlone y cols., 2014).

LA PIEL EN CIFRAS

- Mide entre **1,5 y 2 metros cuadrados** y pesa entre **3 y 5 kilogramos**.
- Se **renueva cada 4-8 semanas**.
- El **espesor de la piel no es el mismo** en todas las partes del cuerpo. La piel más fina, que tiene un grosor de 0,5 mm, se halla en las bolsas testiculares, la de los párpados mide 4 mm y la de la planta de los pies puede alcanzar 1 cm.
- **Color:** la zona del cuerpo con más melanocitos (células que pigmentan la piel) es el pene y la zona con menos es el abdomen. Hay menos de un gramo de diferencia entre la cantidad de melanina que pigmenta a un blanco y a un negro.
- Posee **miles de estructuras sensitivas** que registran sensaciones de dolor, temperatura y tacto.

2.1. ESTRUCTURA DE LA PIEL

La piel humana está formada por **tres capas** de superficie a profundidad:

1. **Epidermis:** representa la superficie del cuerpo y, por lo tanto, la barrera entre el cuerpo y el exterior. Consta de varios estratos de células, no tiene vasos sanguíneos y se nutre

por difusión desde las capas más profundas. A pesar de ello, cada 40-48 días aproximadamente se renueva por completo.

2. **Dermis:** es la capa intermedia, gruesa, fuerte y elástica. Tiene una gran cantidad de vasos sanguíneos y abundantes nervios y corpúsculos sensitivos de los que depende la sensibilidad general, incluido el tacto.
3. **Hipodermis:** también denominada tejido subcutáneo. Es rica en células capaces de almacenar grasa que, al ser un buen aislante, mantiene la temperatura corporal.

La **epidermis** está formada por un tejido epitelial estratificado plano queratinizado, en el que se distinguen cinco capas o estratos que en base a su mayor o menor desarrollo permiten clasificar la piel en gruesa o fina. Los cinco estratos desde la profundidad a la superficie se denominan: basal, espinoso, granuloso y córneo; en algunas regiones, especialmente donde la piel es más gruesa, entre los dos últimos se dispone el estrato lúcido (**figura 1**).

Estrato basal o germinativo: está formado por una sola capa de células y es el responsable de la regeneración permanente de la piel. En él se encuentran alojadas las células de Merkel, que desempeñan funciones sensitivas, y los cuerpos de unas células ramificadas, responsables de la coloración de la piel, denominadas melanocitos.

Estrato espinoso: llamado así porque sus células tienen expansiones semejantes a espinas. Está formado por varias hileras de células que se

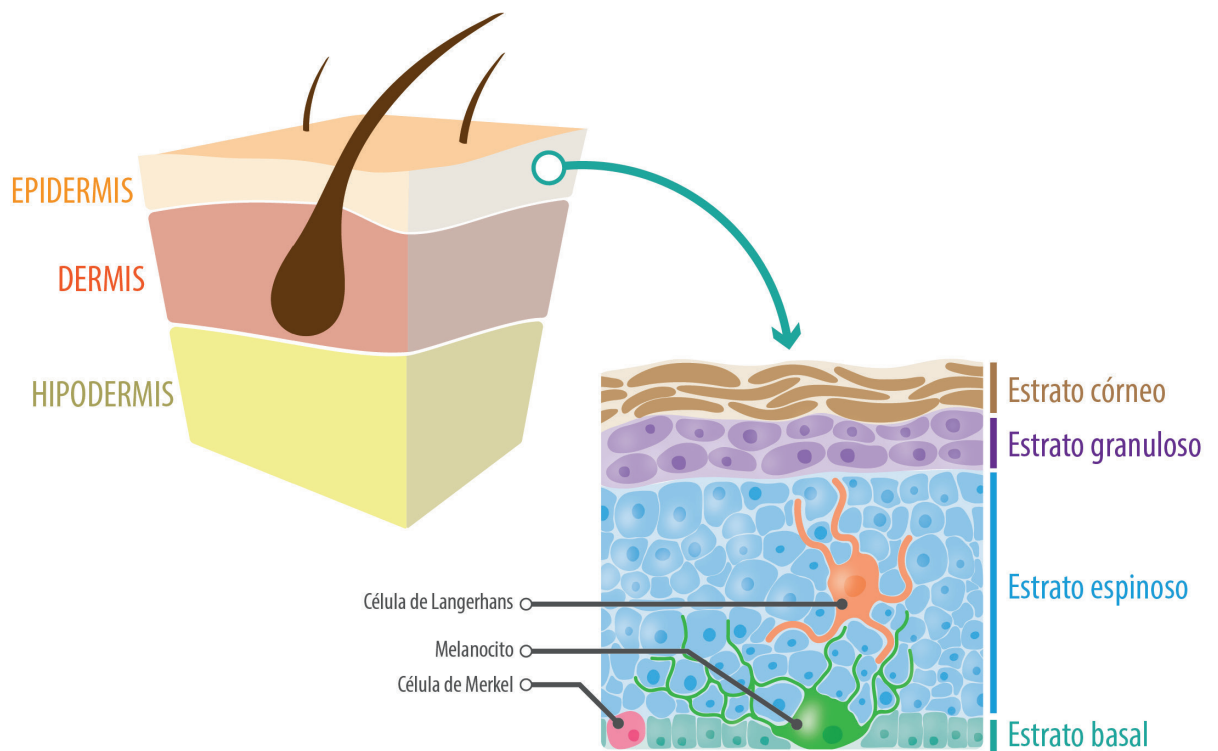


FIGURA 1.- Esquema de la estructura de la piel (izquierda) y de la epidermis (derecha), en la que se aprecian los diferentes tipos celulares epidérmicos.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

aplanan a medida que se aproximan a la superficie y también contiene células ramificadas con funciones inmunitarias, llamadas células de Langerhans.

Estrato granuloso, cuyas células presentan gránulos (de queratohialina) en su interior que le dan el aspecto típico. En esta capa es donde mueren las células epidérmicas.

Estrato lúcido, formado por varias capas de células que contienen eleidina.

Estrato córneo, constituido por células muertas llenas de queratina que se descaman con facilidad.

En marzo de 2019, investigadores del Centro de Investigación de Proteínas de la Fundación Novo Nordisk en el Universidad de Copenhague, liderados por el Dr. Matthias Mann, crearon el primer atlas de la piel humana, *Atlas de proteómica de la piel*, y caracterizaron en ella, mediante la denominada espectrometría de masas, casi 11.000 proteínas, muchas de ellas desconocidas en la piel sana. Conocer la composición molecular de la piel humana sana permitirá compararla con la piel enferma y descubrir nuevas vías de tratamiento y posiblemente la recuperación de la psoriasis, el eccema –enfermedades autoinmunes– y otras afecciones entre las 3.000 enfermedades cutáneas conocidas.

La epidermis de la **piel gruesa** (palmas de las manos y plantas de los pies) se caracteriza por presentar un estrato córneo grueso y poseer estrato lúcido, que no existe en la piel fina. La observación a simple vista de la superficie de la piel gruesa permite apreciar la presencia de surcos y elevaciones originados por la disposición de las papilas en la dermis subyacente. Estos pliegues son más visibles en las palmas de las manos y en los dedos, y constituyen las **huellas digitales**. En la **piel fina** el espesor del estrato córneo es menor, cubre todo el cuerpo, menos las palmas de las manos y las plantas de los pies, y contiene menos glándulas sudoríparas que la piel gruesa. Estructuralmente se caracteriza por la ausencia de estrato lúcido, presencia de pelos y glándulas sebáceas.

Los estratos de la epidermis, por tanto, contienen distintos tipos de células, con funciones diferentes. En la epidermis hay principalmente queratinocitos, células de Merkel (con función sensitiva, como se verá más adelante), melanocitos (células productoras de melanina, responsable de la coloración de la piel) y células de Langerhans (macrófagos epidérmicos pertenecientes al sistema inmunitario de la piel).

La **dermis**, o corion, es la capa de la piel sobre la que se apoya la epidermis. Está formada por tejido conjuntivo y en ella se diferencian dos zonas: papilar y reticular. La **dermis papilar** es la que está en contacto con la epidermis y forma protrusiones, denominadas papilas dérmicas, que determinan una ondulación en la epidermis. En las papilas dérmicas

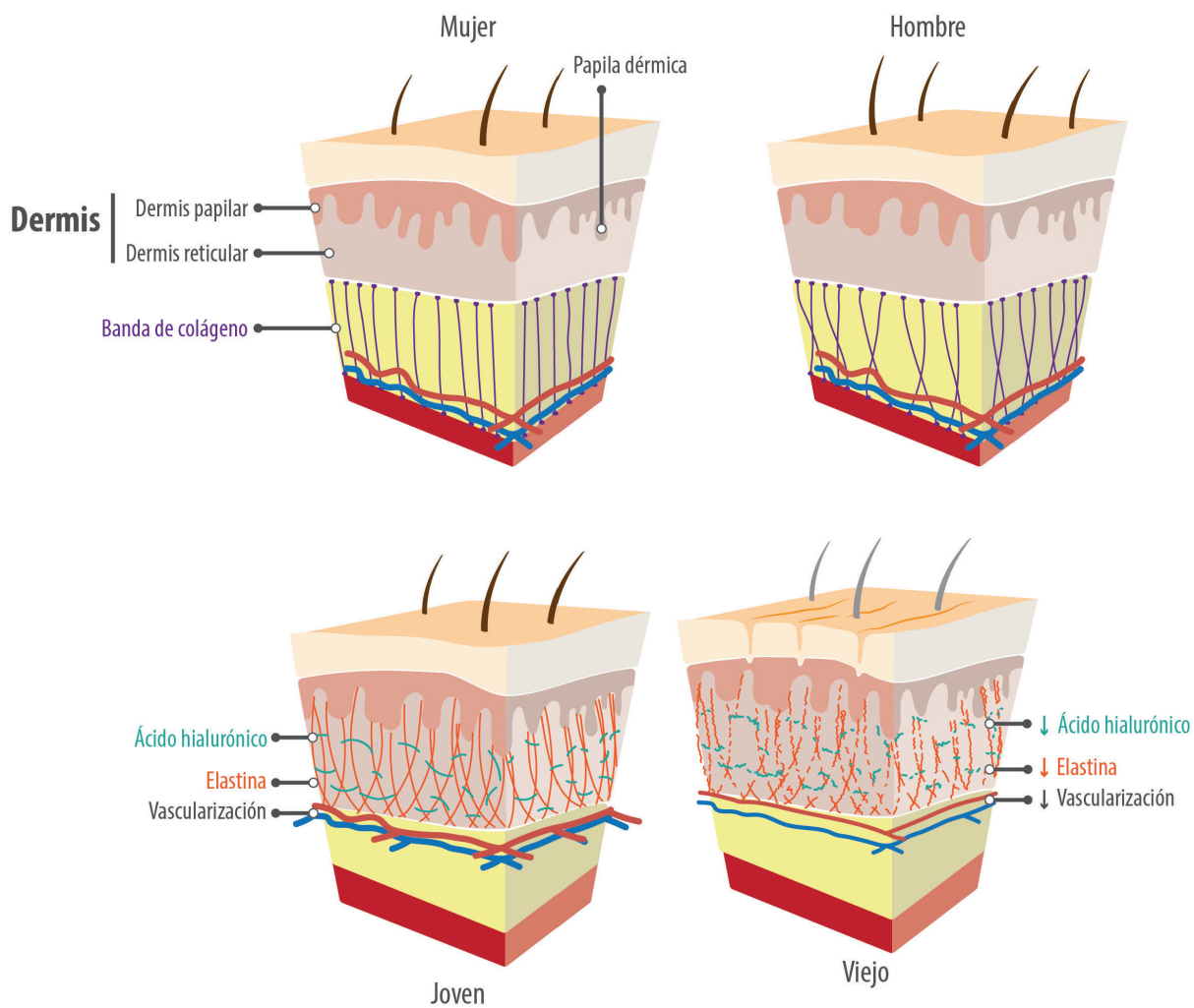


FIGURA 2.- Esquema de la estructura de la piel de la mujer y del hombre (arriba) y de la piel joven y vieja. En esta última el sistema reticular de elastina y el ácido hialurónico de la dermis, así como una reducción en la vascularización, llevan a la pérdida de elasticidad y a la aparición de arrugas.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

hay nervios, corpúsculos sensitivos y una densa red capilar. Está formada por tipos celulares heterogéneos (fibroblastos, macrófagos, histiocitos), fibras de colágeno y de elastina y moléculas que los mantienen unidos a todos (ácido hialurónico y sulfato de condroitina). La **dermis reticular** es la más gruesa y las fibras de colágeno se entretrejen con otros haces fibrosos (elásticos y reticulares) formando una red. También posee abundantes vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas. La composición relativa de la dermis varía tanto en función del sexo como de la edad (**figura 2**).

Aunque los datos anteriores pueden aceptarse con carácter general, la piel no es igual en todas las regiones del cuerpo y, además de las diferencias en el grosor y la presencia o ausencia de pelo, hay notables diferencias en el color.

Los factores que influyen en la coloración de la piel son los pigmentos **caroteno** y **melanina** y la sangre contenida en los capilares (la palidez de la piel coincide con poca sangre en los capilares dérmicos y el color rojo con la situación contraria). El caroteno es un pigmento amarillento presente en el estrato córneo y en los adipocitos de la dermis; y la melanina es el pigmento más importante de la piel, su color varía desde el amarillo pardo hasta el negro y se encuentra almacenada en los melanosomas de los melanocitos de la capa basal de la epidermis. Las zonas de pigmentación más intensa son axilas, escroto, pene, labios mayores de la vulva, pezón, areola mamaria y región perianal. Los melanosomas funcionan absorbiendo luz ultravioleta. La

exposición al sol intensifica la pigmentación melánica, por oscurecimiento de la melanina existente y por incremento en la síntesis de nueva melanina. La incapacidad de los melanocitos para sintetizar melanina conlleva a un déficit de esta, lo que resulta en despigmentación cutánea regional (vitiligo) o de la piel de todo el cuerpo (albinismo).

2.2. LOS ANEXOS CUTÁNEOS: PELOS, UÑAS Y GLÁNDULAS

Los anejos de la piel, también llamados **faneras**, son los pelos, las uñas y las glándulas sudoríparas y sebáceas.

Los pelos, compuestos por células epiteliales queratinizadas, organizadas de una forma particular que tienen dos partes bien diferenciadas: el pelo propiamente dicho, es decir, el tallo visible, y la raíz situada en el espesor de la dermis. En la especie humana existen dos variedades de pelo: vello y pelos gruesos.

El pelo grueso está constituido por tres capas: médula, corteza y cutícula, mientras que el vello carece de médula (**figura 3**). La parte principal del pelo la constituye la corteza, y la mayoría del pigmento del pelo coloreado se encuentra en los espacios intercelulares y dentro de las células corticales. El aumento de espacios aéreos entre las células, junto a la pérdida del pigmento, genera el **pelo canoso**. La raíz del pelo es la porción que se inserta en la piel, en el interior del folículo piloso. La región inferior del folículo se ensancha y forma el bulbo piloso, el

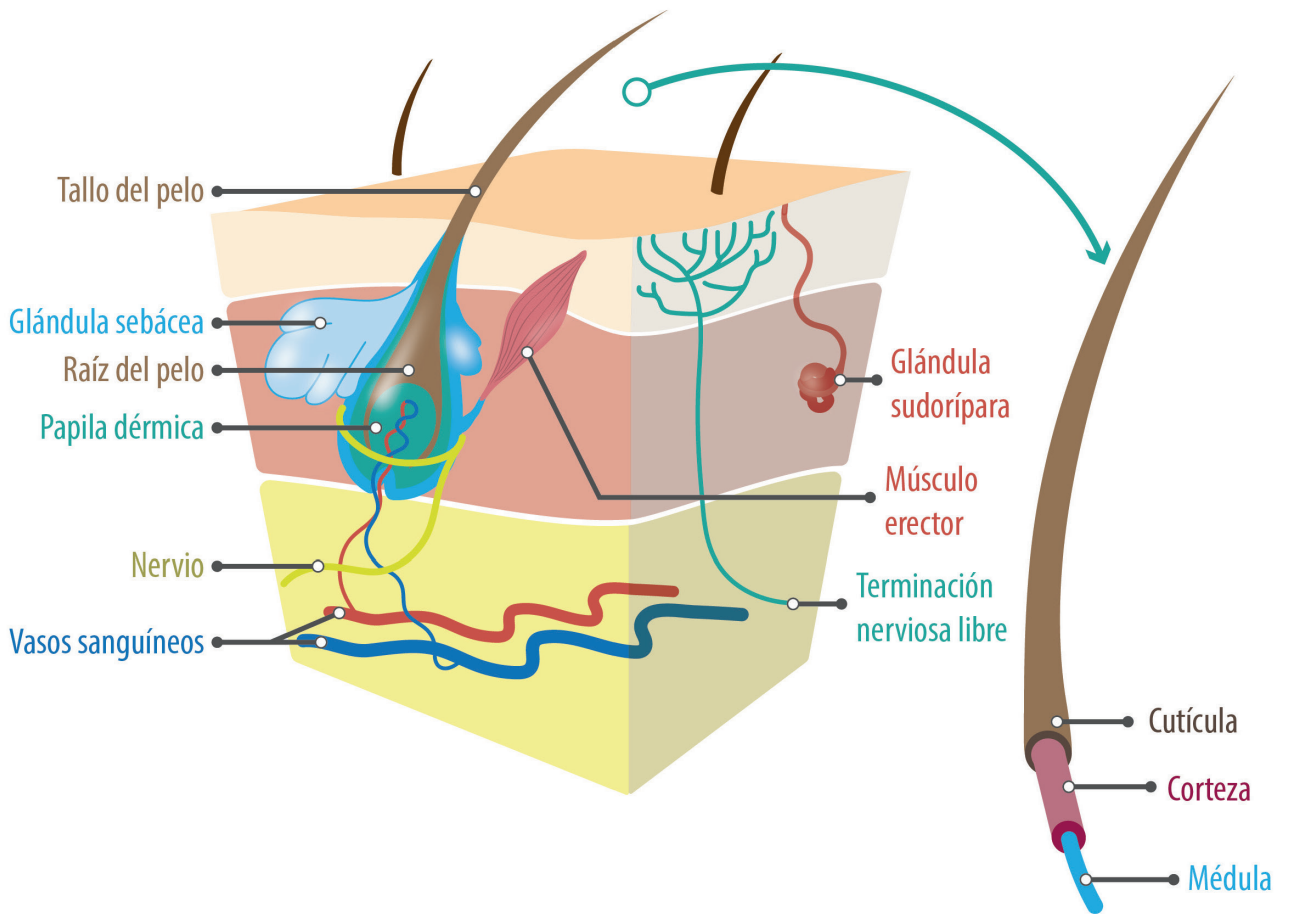


FIGURA 3.- Esquema de la localización y estructura de los pelos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas en la piel (izquierda) y de la estructura básica del tallo de un pelo.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

cual se invagina en su extremo inferior mediante una proyección cónica de la dermis, denominada papila pilosa; esta contiene los vasos sanguíneos que aportan los nutrientes a las células en crecimiento del bulbo piloso. En relación con los pelos existe un complejo sistema de fibras nerviosas, esenciales para el tacto afectivo, que se denomina complejo piloneural y que se describirá en detalle en las páginas que siguen. Además, extendiéndose entre la unión dermo-epidérmica y la raíz de los pelos, especialmente en el vello, existen unos músculos lisos, de contracción involuntaria, denominados **músculos erectores de los pelos**, que son los responsables de la producción de la denominada «piel de gallina» ante el frío y situaciones de estrés.

El crecimiento del pelo es cíclico, alternando períodos de crecimiento con épocas de reposo. La duración de las fases varía con la edad y la región corporal. Pueden modificarse por múltiples factores fisiológicos o patológicos. Se distinguen: la fase catágena (es la disminución o supresión completa de la mitosis de la raíz), la fase telógena (constituye la fase de reposo del ciclo) y la fase anágena o de crecimiento.

Las **uñas** son, en realidad, epidermis muy modificada sobre la región dorsal de las últimas falanges de los dedos. Están constituidas por láminas córneas (queratina dura), convexas, translúcidas, con ligeras estrías longitudinales. Se consideran en ellas tres porciones: raíz o zona proximal, cuerpo o placa ungueal y borde libre en la zona distal. La raíz está situada por debajo de la piel, que se invagina

en una depresión; tiene por encima el repliegue ungueal cuyo borde libre es la cutícula. Esta porción proximal de la uña se denomina matriz. El cuerpo o placa ungueal es la parte visible más extensa, que va desde el borde anterior, conocido como borde libre, hasta la raíz, y descansa en el lecho ungueal. Lateralmente se engasta en los surcos o repliegues laterales. Cerca de la raíz hay una zona blanca de forma semilunar, llamada lúnula. La uña descansa sobre una base epidérmica blanda, donde se consideran dos porciones: la anterior o lecho, y la posterior o matriz, que le da origen. Finalmente, el borde libre es la porción distal de la uña, que sobresale más allá del extremo distal del dedo y presenta, por debajo, el repliegue subungueal (hiponiquio).

Las **glándulas sebáceas** no existen en las palmas de las manos ni en las plantas de los pies y son numerosas en la cara y el cuero cabelludo. Generalmente forman parte integral del folículo piloso (pilosebáceo) y vacían su contenido en el canal folicular a través de un corto conducto. Son andrógeno dependientes, es decir, dependen de las hormonas masculinas, y poseen células productoras de lípidos. Por ello, aunque tienen actividad funcional desde el nacimiento, al acercarse a la pubertad y aumentar los niveles de andrógenos, aumentan de tamaño, elevan la producción de sebo y dan lugar a un estado oleoso de la piel. Cuando se produce un aumento excesivo de la producción sebácea se produce la seborrea y cuando la secreción disminuye aparece una sequedad de la piel que se denomina xerodermia.

2. LA PIEL: EL ÓRGANO MÁS GRANDE DEL CUERPO

Las **glándulas sudoríparas** se encuentran en la hipodermis de casi toda la piel, excepto en labios y tímpano (la membrana que se encuentra en el fondo del conducto auditivo externo). Son de dos tipos: **apocrinas** y **ecrinas**. Las apocrinas están restringidas a las axilas, la región anogenital, la areola mamaria y el conducto auditivo externo (glándulas ceruminosas) y a los párpados (glándulas de Moll). Son estimuladas por las hormonas sexuales y aparecen en la pubertad. Las glándulas sudoríparas apocrinas producen un líquido viscoso que contiene cromógenos y proteínas. Responden a estímulos tales como el miedo y el dolor; su secreción es inodora, pero se vuelve odorífera cuando se combina con las bacterias cutáneas. Las glándulas ecrinas se abren directamente en la piel mediante un conducto tortuoso y se distribuyen por toda la superficie corporal, excepto en los labios, el glande, la superficie interna del prepucio y los labios menores. Son más densas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, donde sus conductos se abren en las elevaciones como agujeritos.

2.3. ¿QUÉ FUNCIONES CUMPLE LA PIEL?

Se trata de un órgano con gran actividad funcional y metabólica, con capacidad de regenerarse, es impermeable, resistente y flexible, transpira y se mantiene siempre activo. De manera resumida, podría afirmarse que realiza las siguientes funciones:

1. **Protege:** actúa como una barrera protectora frente a posibles agentes nocivos exteriores, tales como la luz (rayos UVA) o las temperaturas extremas. Además, mediante complejos inmunológicos evita enfermedades, y en condiciones de normalidad sobre la epidermis crecen en simbiosis bacterias y hongos.
2. **Regula la temperatura corporal:** por su capacidad de evaporar agua elimina sustancias nocivas y mantiene regulada la temperatura del cuerpo. Además, permite la salida selectiva de agua, iones y algunas sustancias imprescindibles para el cuerpo a través de sudor, contribuyendo al mantenimiento de la hidratación.
3. **Sintetiza Vitamina D:** al exponerse directamente al sol, la piel es capaz de generar esta vitamina, que no abunda en los alimentos, que participa en el mantenimiento de la salud ósea.
4. **El sentido del tacto:** en la dermis de la piel se encuentran las formaciones nerviosas sensitivas, o corpúsculos sensitivos, donde se origina el tacto que posteriormente interpretará el cerebro en sus diferentes cualidades.

ENFERMEDADES COMUNES DE LA PIEL

- **Urticaria:** es una alteración alérgica de la piel caracterizada por la aparición repentina o reiterada de manchas, ronchas u otras manifestaciones, que son lesiones cutáneas elevadas de bordes irregulares que se acompañan de inflamación y prurito.
- **Psoriasis:** es una enfermedad crónica y recurrente de la piel, que se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas (rojas y que descaman) y pápulas sobre la superficie cutánea. Las lesiones suelen estar ligeramente elevadas sobre la superficie normal de la piel y se diferencian de forma clara de la piel normal; su color va del rojo al castaño rojizo. Suelen estar cubiertas por pequeñas escamas blancogrisáceas que se adhieren a la erupción subyacente y que, si se quitan, dejan una superficie eritematosa con puntos hemorrágicos. La extensión de la enfermedad puede variar desde algunas lesiones pequeñas a la afección generalizada de la mayor parte de la superficie cutánea. Afecta de forma característica los codos, las rodillas, el cuero cabelludo y el pecho.
- **Dermatitis:** este término se refiere a una inflamación de la piel. Los síntomas son enrojecimiento, dolor y exudación de la zona cutánea afectada. En los casos de larga duración es característica la formación de costras, y la sequedad y descamación de la piel.
- **Dermatitis seborreica:** es una enfermedad cutánea extraordinariamente frecuente que se acompaña a veces de acné en la cara. El cuero cabelludo, además de ser muy grasiento, experimenta una intensa descamación y picor, por lo cual el paciente se rasca a menudo y puede infectárselo. Su consecuencia más frecuente es la calvicie, aparecida en las edades relativamente tempranas.
- **Micosis:** es una enfermedad producida por hongos. Causa mucha molestia porque genera mucha picazón e irritación de la piel.
- **Onicomycosis:** son las afecciones en las uñas. Produce deformaciones por engrosamiento y resquebrajamiento.
- **Dermatomycosis:** se presenta entre los dedos, produciendo grandes ampollas y grietas; se controla rápidamente, pero suele salir nuevamente en épocas calurosas y muy sudorosas.
- **Candidiasis:** es una infección producida por un hongo, que normalmente se aloja en la vagina (órgano sexual femenino). Se multiplica rápidamente y produce mucha picazón. El tratamiento se basa en el uso de óvulos vaginales antimicóticos.
- **Tiña:** es una infección en forma de anillo. Los hongos atacan los folículos pilosos del cuero cabelludo o de la barba. Se presentan erupciones molestas y desagradables, comenzando con erupciones rojas, que cada vez se hacen más grandes y rojas, acompañadas de mucha picazón.

3. EL ORIGEN DE LOS ESTÍMULOS TÁCTILES: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS





[3.]

El sistema somatosensorial, es decir, el que recoge la sensibilidad general de la piel, los músculos, los tendones y las articulaciones, así como de los órganos internos, comienza en unas estructuras capaces de detectar los diferentes tipos de sensibilidad y de convertirlas en impulsos eléctricos. Los **mecanorreceptores**, que son el objeto de este capítulo, detectan el tacto fino, vibración, presión y grado de rugosidad; los **nociceptores**, el dolor; los **termorreceptores**, la temperatura; los **higroceptores**, la humedad. Todos estos receptores se encuentran en la piel. Pero los músculos y las articulaciones tienen su propio aparato sensor, representado por los husos neuromusculares y los órganos tendinosos, que informan al sistema nervioso central sobre el grado de contracción y/o elongación de músculos y tendones, así como sobre la posición de las diferentes partes del cuerpo en el espacio y respecto a otras partes del propio cuerpo. Las sensibilidades originadas en músculos y tendones se denomina **propiocepción**.

3.1. CLASIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD

Existen diferentes clasificaciones de la sensibilidad. Una de las más extendidas es la de Sherrington, que la divide de acuerdo con el origen embrionario del tejido donde se localiza el receptor y comienza la vía sensitiva que la conduce al cerebro. Así, se denomina sensibilidad **exteroceptiva** a la originada en la piel y mucosas próximas a ella, **propioceptiva** a la de los músculos, tendones y articulaciones e **interoceptiva** a la sensibilidad visceral. Pero desde un punto de vista práctico, esta clasificación carece de importancia.

La **clasificación clínica**, basada en la división de Head, tiene mayor interés. Diferencia entre la **sensibilidad especial** (la que corresponde a los sentidos de la vista, oído, equilibrio, olfato y gusto, que asientan en órganos específicos y poseen receptores muy diferenciados y agrupados) y la **general** o **somatosensorial** (dentro de la cual se incluye el sentido del tacto). Esta, a su vez, se subdivide en:

1. Sensibilidad **protopática**, termoalgésica o paleosensibilidad: es la sensibilidad al dolor, temperaturas extremas, y filogenéticamente es la más antigua de todas.
2. Sensibilidad **epicrítica** o **discriminativa**: aunque suele equipararse a la táctil, en realidad abarca algunos aspectos más. Es la que permite reconocer los objetos por el tacto (estereognosia), la localización de las zonas de piel donde se produce un contacto (topognosia), las temperaturas próximas a la corporal.

3. Sensibilidad **profunda consciente**: es la que se origina en los receptores de los músculos y articulaciones y es consciente. Incluye aspectos tales como la barestesia (presión), kinestesia (movimiento), barognosia (peso), disposición del cuerpo en el espacio y de cada una de las partes del cuerpo respecto a él.
4. Sensibilidad **profunda inconsciente**: al igual que la anterior, tiene su origen en las articulaciones y los músculos, pero no es consciente de ella. Es la responsable del mantenimiento del equilibrio al caminar, por ejemplo. A diferencia de las demás, no llega al cerebro, sino que se queda en el cerebelo y otros núcleos nerviosos del tronco del encéfalo.
5. Sensibilidad **visceral**: a pesar de ser de las más importantes en la práctica clínica diaria, es la menos conocida. Con carácter general puede asumirse que se origina en las paredes de las vísceras y sus vías de conducción al cerebro son las mismas que las de la sensibilidad protopática.

Los estímulos originados en la piel del tronco y extremidades, por un lado, y de la cara por otro, se hacen conscientes y se interpretan en áreas, más o menos específicas de la corteza cerebral, y la conducción desde el origen hasta el cerebro se realiza gracias a una cadena de tres neuronas denominadas neurona periférica, neurona central y neurona talámica. Más adelante veremos el porqué de estos nombres.

3.2. DEFINICIÓN DEL TACTO

El **sentido del tacto** es uno de los cinco sistemas básicos que permite la relación con el entorno y percibir algunas cualidades de nuestro medio. Puede definirse como **la detección de los estímulos mecánicos que impactan en la piel, incluidos los inocuos y los nocivos**. Mediante él, se pueden percibir la dureza, presión, suavidad o aspereza, vibración. El sentido del tacto es vital para la supervivencia. Algunos científicos creen que, sin sus funciones, sería imposible para los seres humanos sobrevivir, al contrario de lo que ocurre con la vista, el oído, el gusto o el olfato.

El tacto es un sentido polimodal que activa un amplio rango de mecanorreceptores y vías nerviosas en función del lugar y el modo de estimulación. Pero la información táctil no solo vehicula estímulos externos (la dimensión sensitivo-discriminativa del tacto), sino que también es esencial para el desarrollo cognitivo y de la socialización (dimensión afectivo-emocional del tacto; Keyzers y cols., 2010; Morrison y cols., 2010). Los estímulos táctiles no dolorosos estimulan mecanorreceptores de bajo umbral que llegan a la médula espinal vía fibras mielinizadas A β y fibras amielínicas C táctiles (Abraira y Ginty, 2013); las primeras inervan todo el cuerpo y son las responsables de la dimensión sensorio-discriminativa del tacto; las de tipo C solo existen en la piel vellosa (están ausentes en la piel glabra), y de ellas depende el componente afectivo-social del tacto (Gordon y cols., 2013).

3.3. LOS ÓRGANOS SENSORIALES DEL TACTO: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS CUTÁNEOS

La piel es el órgano que cuenta con mayor superficie de contacto con el medio externo (McGlone y Reilly, 2010) y en ella se localizan las estructuras del sistema nervioso periférico encargadas de detectar diferentes tipos de estímulos.

Las fibras nerviosas que inervan la piel pueden terminar en ella aisladas (transcurren tanto por la dermis como por la epidermis; son fibras C amielínicas y fibras A δ con capa fina de mielina) o establecer contacto con células específicas mediadoras de la recepción y transducción de estímulos (fibras A β). Dentro de estas últimas se encuentran los complejos axón-célula de Merkel y los distintos morfotipos de corpúsculos sensitivos (Reed-Geaghan y Maricich, 2011; Abraira y Ginty, 2013) (figura 4).

Los corpúsculos sensitivos, en realidad, son diferenciaciones de las fibras nerviosas que llegan a ellos, y tienen sus mismos componentes: el axón, las células de Schwann y capas de tejido conectivo (endoneuro, perineuro, epineuro) (Vega y cols., 2009). Funcionalmente son órganos especializados que se localizan en el inicio de las vías sensitivas que conducen al sistema nervioso central la somatosensibilidad y están formados por tres elementos básicos: a) la terminación (zona dendrítica) de la prolongación periférica del axón de las neuronas de los ganglios sensitivos; b) las células gliales similares a las que envuelven a los axones en los nervios,

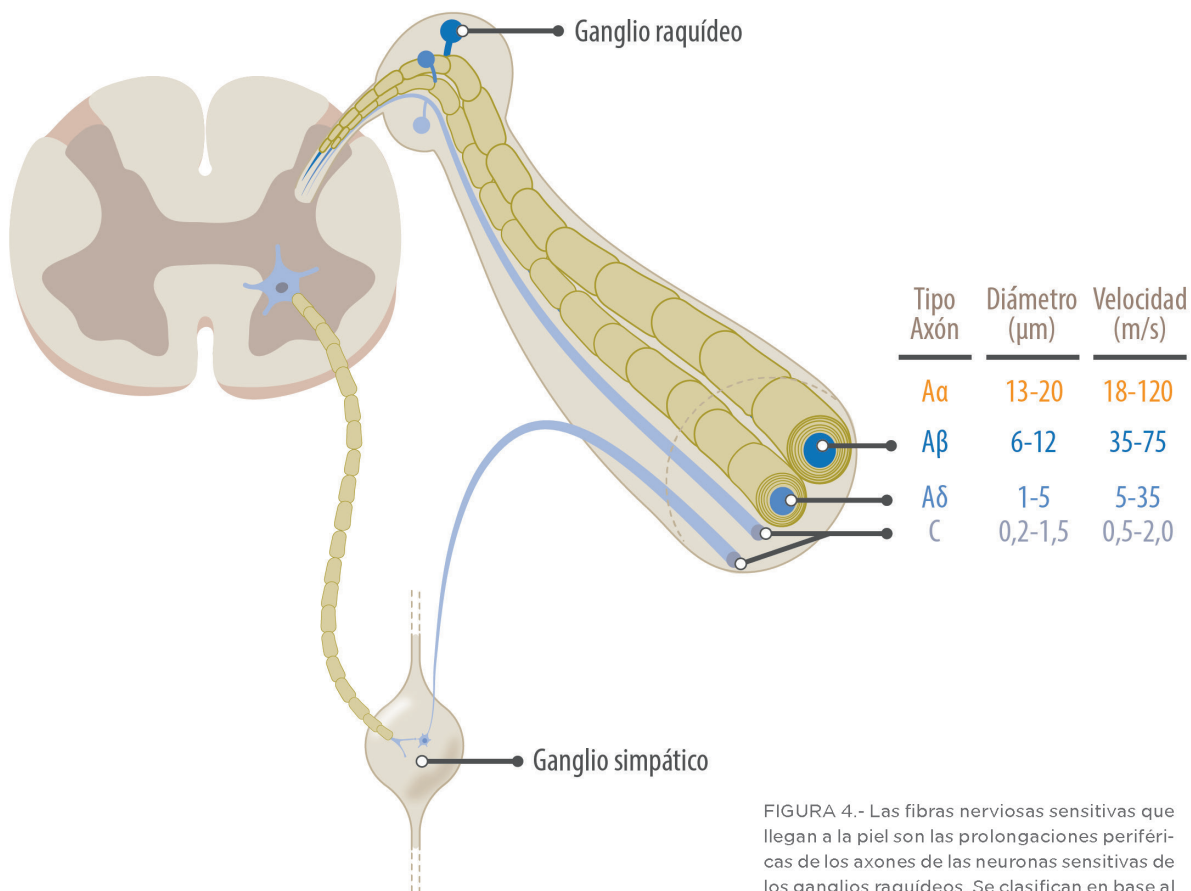


FIGURA 4.- Las fibras nerviosas sensitivas que llegan a la piel son las prolongaciones periféricas de los axones de las neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos. Se clasifican en base al diámetro de los axones y la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos. Las fibras nerviosas gruesas nacen de neuronas sensitivas grandes y tienen una vaina de mielina gruesa; las finas nacen de neuronas sensitivas pequeñas y tienen poca vaina de mielina o carecen de ella. Por otro lado, a mayor calibre y mayor espesor de la vaina de mielina mayor es la velocidad de conducción.

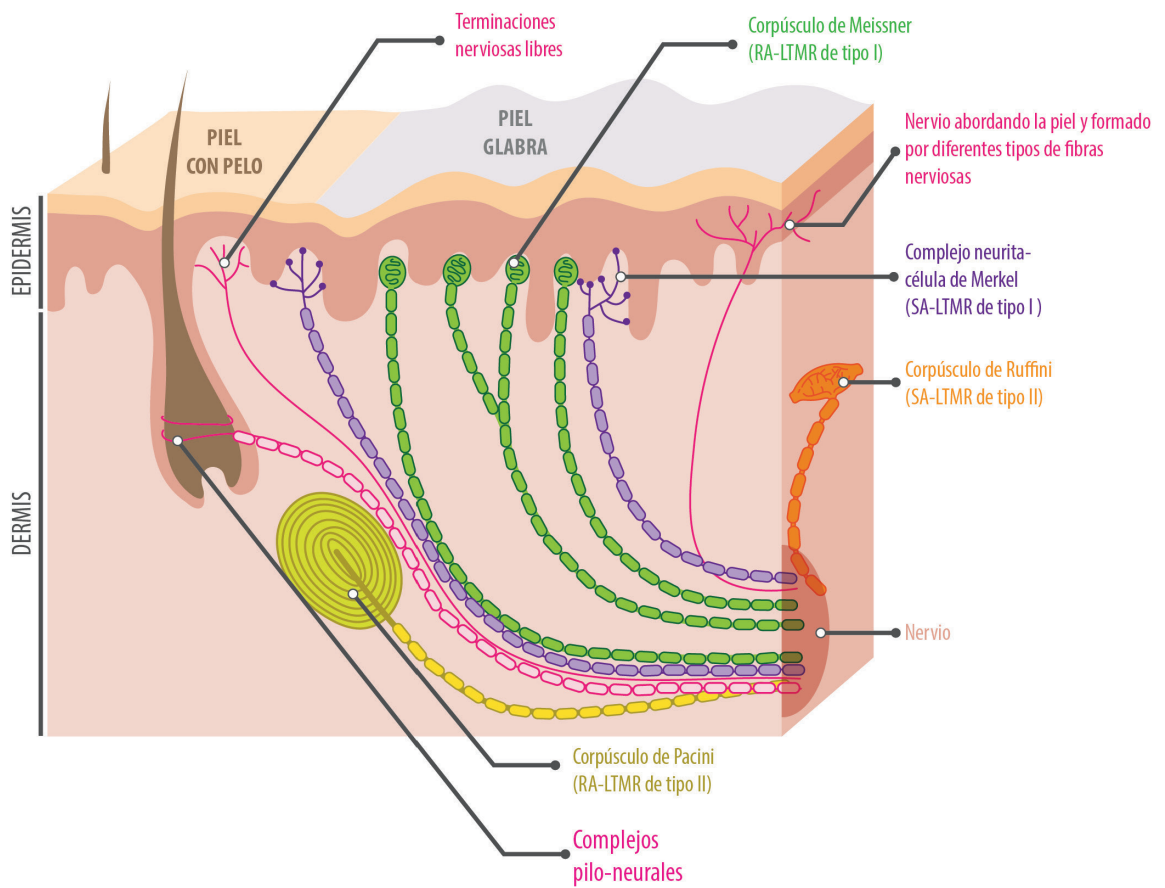


FIGURA 5.- Esquema de los dos tipos de piel de los vertebrados, piel glabra y piel con pelo, mostrando los diferentes tipos de formaciones sensitivas (terminaciones nerviosas libres, discos del Merkel y corpúsculos sensitivos) presentes en ellas.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

dispuestas de forma variable dentro del corpúsculo, y que no forman mielina; y c) las células endoneurales y perineurales que forman una cápsula más o menos desarrollada, y que puede estar ausente en algunos tipos de corpúsculos (Zelená, 1994; Malinovsky, 1996).

Los corpúsculos sensitivos relacionados con las diferentes cualidades de sensibilidad que configuran el tacto, junto con las neuronas sensitivas a las que están conectados, detectan los estímulos no dolorosos que impactan sobre la piel y reciben la denominación genérica de mecanorreceptores de bajo umbral (*low threshold mechanoreceptors*, LTMR; Abraira y Ginty, 2013; Zimmerman *et al.*, 2014) (figura 5). A su vez, los LTMR pueden ser de adaptación lenta (*slowly adapting* LTMR: SA-LTMR) y rápida (*rapidly adapting* LTMR: RA-LTMR). En la piel glabra se han identificado cuatro tipos de LTMR: SA-LTMR de tipo I, que se corresponden con los complejos neurita-célula de Merkel; SA-LTMR de tipo II, que forman los corpúsculos de Ruffini; RA-LTMR de tipo I, en relación con los corpúsculos de Meissner; y RA-LTMR de tipo II, correspondientes a axones los corpúsculos de Pacini (Rice and Albrecht, 2008; Zimmerman *et al.*, 2014). Los SA-LTMR de tipo I están involucrados en el tacto fino, los SA-LTMR de tipo II en la detección del estiramiento y los RA-LTMR están sintonizados con la vibración y el desplazamiento a través de la piel (Olson *et al.*, 2016).

En distintas partes de la piel, la densidad de terminaciones nerviosas y corpúsculos sensitivos es diferente. Hay zonas, como por ejemplo las yemas

de los dedos, en que la densidad es muy grande, lo que hace que estas regiones sean muy sensibles. En otros lugares, como por ejemplo en la espalda, en que la densidad es muy baja, no se tiene mucha sensibilidad.

MECANOSENSIBILIDAD MEDIADA POR FIBRAS A δ Y FIBRAS C

Aunque clásicamente se venía admitiendo que las fibras A δ y C funcionan exclusivamente como nociceptores en respuesta a estímulos mecánicos y térmicos nocivos, una gran parte de ellas (denominadas A δ -LTMR y C-LTMR) tienen umbrales por debajo del rango nociceptivo. Los estudios neurofisiológicos han puesto de manifiesto que los componentes afectivos agradables del tacto se transmiten a través de un grupo de aferentes mecanorreceptores amielínicos de bajo umbral, denominados fibras C táctiles; estas fibras responden a estímulos mecánicos inocuos y se activan con mayor intensidad mediante la estimulación de tipo caricia suave y lenta, y a las temperaturas próximas a la de la piel (Olausson y cols., 2010; Ackerley y cols., 2014; McGlone y cols., 2014).

3. EL ORIGEN DE LOS ESTÍMULOS TÁCTILES: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS

3.3.1. Desarrollo de los corpúsculos sensitivos

El inicio del desarrollo de los corpúsculos sensitivos lo marca la llegada a la piel de los axones de las neuronas de los ganglios raquídeos. Inmediatamente después, alrededor de ellos se disponen células de Schwann rudimentarias emigradas desde la cresta neural. En estadios más avanzados del desarrollo, por interacciones recíprocas entre axón y célula de Schwann, se produce una atracción de células conjuntivas periféricas hacia el corpúsculo en formación.

El trabajo de Feito y cols. (2018) ha demostrado que en la especie humana el desarrollo de los corpúsculos de Meissner comienza alrededor del séptimo mes de la gestación, pero no completan su maduración hasta los dos años de vida postnatal. Sin embargo, los corpúsculos de Pacini comienzan a formarse a partir de la semana doce de gestación y están completamente maduros en el momento del nacimiento.

3.3.2. Tipos de formaciones nerviosas sensitivas

3.3.2.1. Terminaciones nerviosas libres

Las terminaciones libres son, como su propio nombre indica, la terminación en la dermis de las proyecciones periféricas de los diferentes tipos de LTMR sin formar ninguna estructura diferenciada.

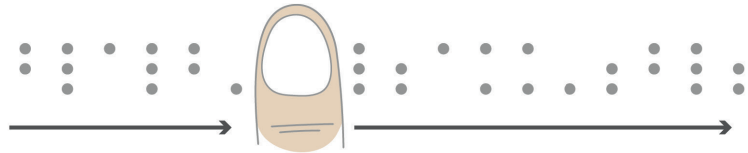
Muy raramente terminales de esta categoría se introducen en los estratos más basales de la epidermis (fibras intraepidérmicas).

Estructuralmente están formadas por un axón rodeado por células de Schwann no mielinizantes y pueden presentarse como terminaciones únicas o arborizadas (figura 6). Desde un punto de vista funcional, su inclusión en las categorías RA o SA de LTMR depende del tipo de axón que las forme.

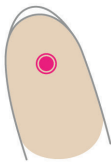
3.3.2.2. Discos táctiles de Merkel

En 1875, Friedrich S. Merkel describió en la epidermis de los vertebrados un tipo celular al que denominó *tastzellen* o «células táctiles», y que en la actualidad es conocido como células de Merkel. Normalmente, estas células están asociadas a una fibra nerviosa sensitiva, formando los denominados complejos célula de Merkel-neurita o discos de Merkel (figura 7).

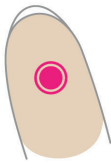
Se localizan en la capa basal de la epidermis y están unidas a los queratinocitos por medio de protuberancias citoplasmáticas y desmosomas. En la mayoría de los casos muestran una forma ovalada irregular, ocasionalmente forma de «media luna», y su eje mayor mide unas 10-15µm. Al microscopio electrónico, las células de Merkel aparecen como células grandes y pálidas, con núcleos lobulados y protuberancias citoplasmáticas. Y su citoplasma presenta gránulos que contienen sustancias químicas (neurotransmisores y neuropéptidos) (Maksimovic



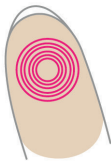
Célula de Merkel



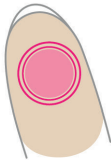
Corpúsculo de Meissner



Corpúsculo de Ruffini



Corpúsculo de Pacini



Los campos de piel que recoge cada tipo de corpúsculo sensitivo, así como la agudeza con que discriminan, son dos de las principales características funcionales de los mismos.

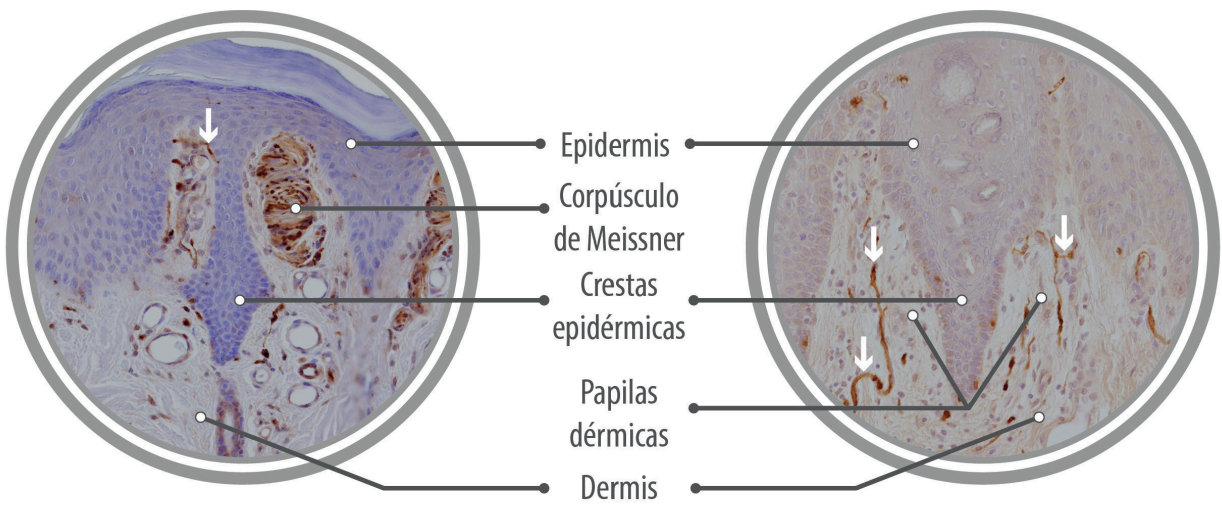


FIGURA 6.- Fotografías de terminaciones nerviosas libres (flechas) en la dermis de la piel digital humana. Algunas se encuentran en íntimo contacto con el estrato basal de la epidermis.

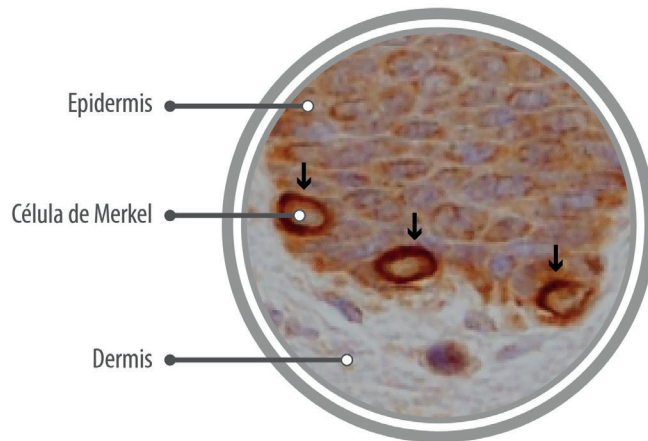
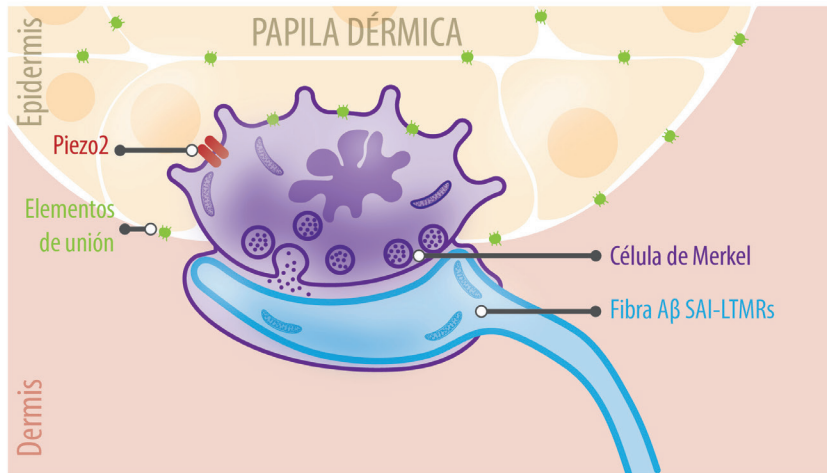


FIGURA 7.- Esquema de la unión entre una célula de Merkel y una fibra Aβ (superior) y fotografía de piel digital humana con tres células de Merkel en el estrato basal de la epidermis (flechas) marcadas con un anticuerpo contra la mecanoproteína Piezo2.

3. EL ORIGEN DE LOS ESTÍMULOS TÁCTILES: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS

et al., 2013) que intervienen en el paso del estímulo nervioso de la célula de Merkel a la fibra nerviosa.

En la piel glabra humana las células de Merkel se localizan en la capa basal de la epidermis, aisladas o formando grupos de entre 4-40 células en las denominadas *epidermal pegs* o «clavijas epidérmicas», pequeñas protrusiones epidérmicas en la dermis que se disponen rodeando las papilas dérmicas. En las yemas de los dedos, palmas de las manos y plantas de los pies, hay grupos de células de Merkel de hasta 10 complejos en la base de las crestas epidérmicas. Estos grupos se conocen como «puntos de contacto». En el caso de la piel con pelo, se disponen en la región abombada del folículo, situada debajo de la glándula sebácea.

Respecto a su origen embrionario, aunque durante décadas se pensó que provenían de la cresta neuronal, en la actualidad se ha demostrado sin lugar a ninguna duda que las células de Merkel provienen de queratinocitos basales del epitelio de la piel (Morrison y cols., 2009; Van Keymeulen y cols., 2009).

Los discos de Merkel forman una asociación sinapsis-like entre las células de Merkel y fibras nerviosas A β que forman una dilatación discoide en la zona de contacto con las células de Merkel (Zimmerman y cols., 2014), que funciona SA I-LTMR responden al tacto y la presión sostenida (Woo y cols., 2015). Son capaces de transmitir la localización espacial y detectar la velocidad del estímulo táctil de manera muy precisa (Abraira y Ginty, 2013). Permiten discriminar las características físicas de

una estructura (por ejemplo: si es duro o blando) o el grado de presión ejercida sobre la piel (por ejemplo, cuando se sostiene un bolígrafo). Estudios efectuados en la última década han demostrado su participación en la detección de la forma, textura y curvatura de los objetos (Maricich y cols., 2012; Roudaut y cols., 2012).

En los últimos años, experimentos con animales modificados genéticamente han demostrado que las células de Merkel, y no las terminaciones nerviosas asociadas a ellas, son imprescindibles para la correcta transducción del tacto, aunque estas últimas participarían de forma indirecta. Estos datos se han corroborado con el descubrimiento del canal iónico Piezo2, que juega un papel fundamental en el tacto. Mutaciones en el gen que codifica para Piezo2 (figura 7), tanto en animales de experimentación como en humanos, causan un déficit completo de tacto (Xiao *et al.*, 2014).

Las células de Merkel pueden dar lugar a diferentes patologías de diversa etiología. Una de ellas es el carcinoma de células de Merkel, una enfermedad rara y maligna, que por lo general tiene un mal pronóstico. Se presenta a modo de placa o masa subcutánea, sin manifestaciones epidérmicas, aunque en la piel perilesional pueden aparecer ulceraciones. El tumor compromete el espesor de la dermis y con frecuencia se extiende a la grasa subcutánea y el músculo esquelético adyacente. Aproximadamente el 80% de los casos se deben a un virus conocido como poliomavirus de célula de Merkel, descubierto en 2008.

Por otro lado, las mutaciones en el gen que codifica para el canal iónico Piezo2 son las responsables de los síndromes de Marden-Walker y de Gordon, que se caracterizan por una afectación de la propiocepción y la sensación táctil, junto con numerosas alteraciones esqueléticas (Mahmud et al., 2017).

3.3.2.3. Corpúsculos de Meissner

Los corpúsculos de Meissner fueron descritos por primera vez por Meissner y Wagner en 1852. Solo existen en humanos y primates, aunque corpúsculos Meissner-like se han descrito en varias especies de mamíferos. Son típicos de la piel glabra y se concentran

en zonas cutáneas especialmente sensibles al tacto fino (yemas de los dedos, palma de la mano, planta de los pies, labios y piel genital masculina y femenina) y ocasionalmente en la lengua y el paladar (Zelena, 1994). Se localizan justo por debajo de la epidermis, en las papilas dérmicas, y tienen forma ovalada con un eje mayor perpendicular a la superficie de la piel. Su morfología y tamaño son variables, oscilando entre las 80-150 x 20-40 μm , y su número y tamaño se reducen con la edad (García-Piqueras y cols., 2019b).

Los corpúsculos de Meissner están formados por un axón, células gliales no mielinizantes (denominadas células laminares y consideradas como células de Schwann modificadas y especializadas) y una cápsula de fibroblastos de origen endoneural (Vega y cols., 2009).

El axón normalmente es único, aunque ocasionalmente se pueden encontrar 1 o 2 axones accesorios; el axón principal es una fibra A β , mientras que los accesorios son fibras C o A δ (Paré y cols., 2001). La vaina de mielina que envuelve al axón se pierde al entrar en el corpúsculo (figura 8).

El axón siempre está en relación con las células laminares que se disponen como pilas de láminas aplanadas (se describen clásicamente en «pila de monedas») habitualmente dispuestas paralelas a la piel. Entre las células laminares y el axón se dispone una matriz extracelular de composición química muy compleja (García-Piqueras y cols., 2019a, 2019c) y aislando al corpúsculo hay una cápsula de origen endoneural (García-Piqueras y cols., 2020).

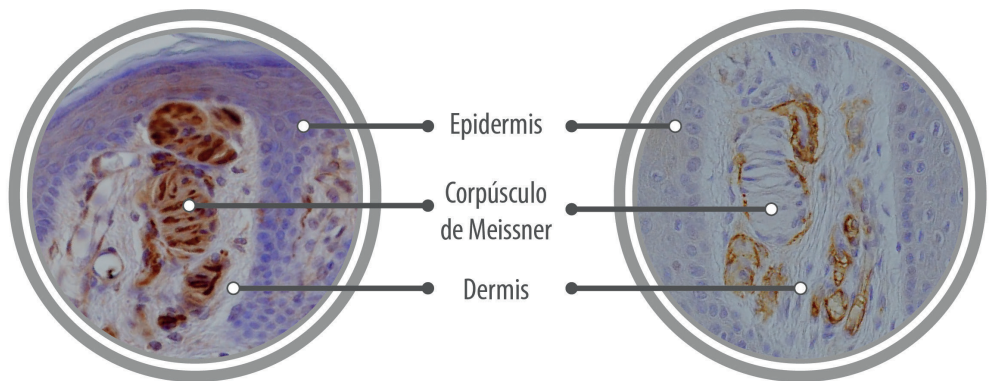
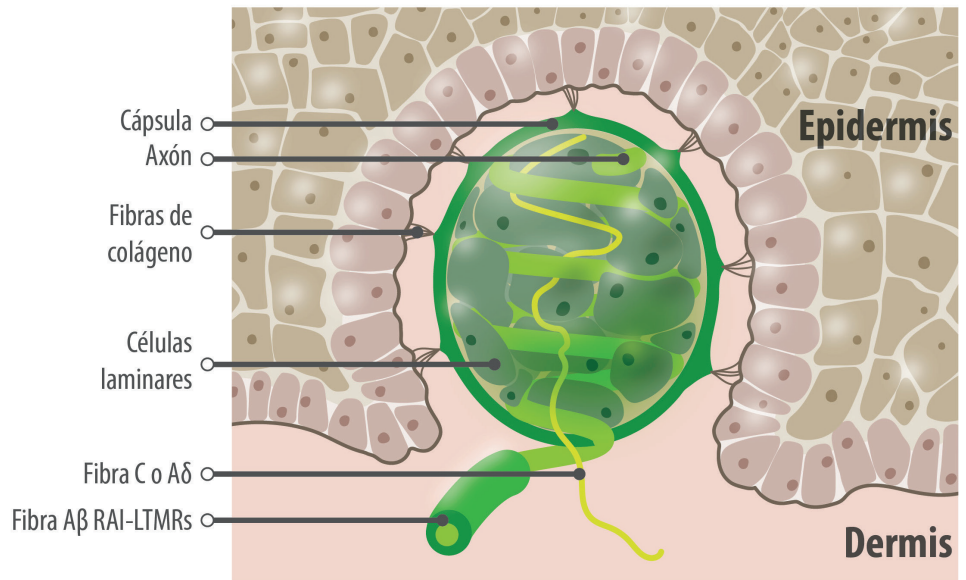


FIGURA 8.- Esquema de un corpúsculo de Meissner (superior) y fotografías de dos corpúsculos de Meissner de piel digital humana (CM) marcadas con anticuerpos contra el neurofilamento para marcar el axón (izquierda) y la proteína CD34 para marcar la cápsula (derecha).

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

Funcionalmente son RA I-LTMR que detectan el tacto fino. Son sensibles a la deformación dinámica de la piel (Johnson, 2001). Durante muchos años, se pusieron en relación exclusivamente con la detección y discriminación de vibración de baja frecuencia (Johnson y cols., 2000), pero también son responsables de la detección del deslizamiento de los objetos sobre la piel. Los corpúsculos de Meissner también se ha propuesto que funcionan como nociceptores, ya que los axones accesorios expresan neuropéptidos relacionados con la nocicepción (Paré y cols., 2001).

Los corpúsculos de Meissner sobreviven a la denervación, incluso durante más de diez años, pero las células laminares denervadas carecen de algunos antígenos o cambian el patrón de expresión de algunos otros. En los últimos años ha ganado interés en histopatología el estudio de los corpúsculos de Meissner, estos pueden estar ausentes o reducidos en número en pacientes con diabetes y HIV-positivos. Un estudio en monos con neuropatía diabética experimental demostró que los corpúsculos de Meissner son hipertóxicos en los primeros años de hiperglucemia, después son normales si bien están en mayor número, aunque son anormales y no tienen un patrón inmunohistoquímico normal.

Además, se ha encontrado una notable reducción en el número de corpúsculos en pacientes de Charcot-Marie-Tooth debida a diferentes mutaciones. En la esclerosis sistémica se produce degeneración axónica que se asocia a reducción en la densidad y anomalías estructurales de los corpúsculos de Meissner. Hallazgos similares se han encontrado en el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endrocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos). En algunas enfermedades del sistema nervioso central también se han descrito anomalías en los corpúsculos de Meissner. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson hay una reducción en la densidad de corpúsculos de Meissner. Reducciones en el número de corpúsculos de Meissner atrofia muscular espinobulbar, en la ataxia de Friedreich y en algunas patologías psiquiátricas (ver Vega y cols., 2012; García-Suárez et al., 2019).

3.3.2.4. Corpúsculos de Ruffini

Los corpúsculos o terminaciones de Ruffini fueron descritos por primera vez en 1894 por Angelo Ruffini en la dermis de la piel humana, tanto glabra como pilosa, como «un corpúsculo

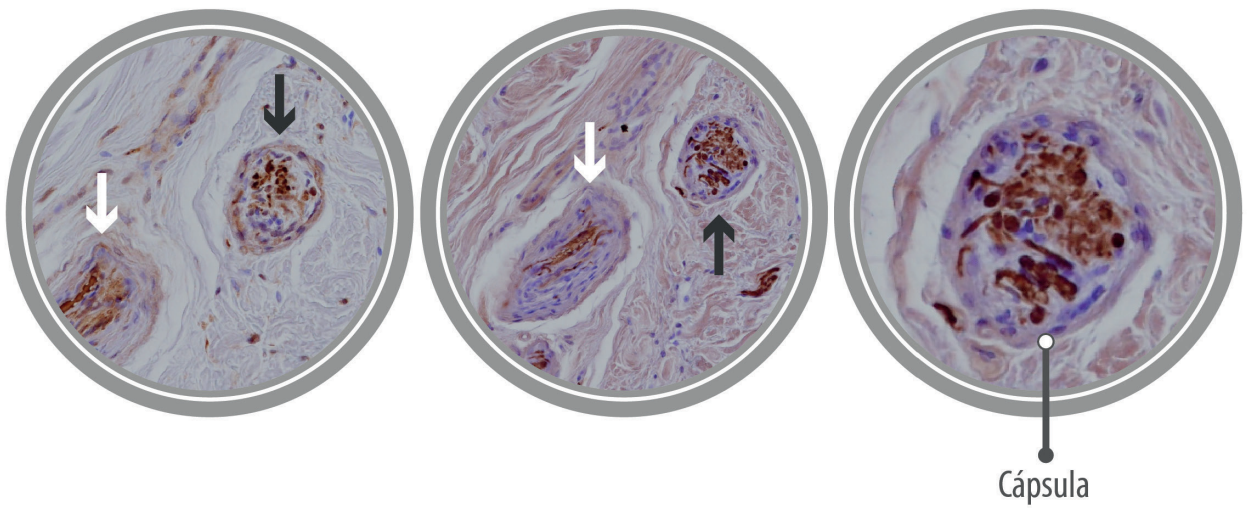


FIGURA 9.- Fotografías de dos corpúsculos de Ruffini en la dermis de la piel glabra humana, en sección longitudinal (flecha blanca) y transversal (flecha negra). La imagen de la izquierda muestra la distribución en ovillo del axón (inmunohistoquímica para la detección del neurofilamento) y la central la de las células Schwann-like que rodean el axón (inmunohistoquímica de la proteína S100). La foto de la derecha es una magnificación del campo de la foto central para apreciar mejor los detalles.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

neural diferenciado de los corpúsculos de Pacini y Meissner», los cuales presentan una estructura mucho más definida. Estas estructuras son formaciones elongadas, con forma de huso, una longitud de hasta 2 mm y una dimensión transversal aproximada de 150 μm en su porción central o ecuatorial y 40 μm en los extremos o polos (figura 9).

Su parte central está constituida por las ramificaciones arborescentes de un terminal axónico A β rodeado por células gliales sin ningún tipo de organización y fibras de colágeno que tienen continuidad en ambos polos del corpúsculo con el tejido circundante. Rodeando y aislando el corpúsculo hay una cápsula formada por 4 o 5 capas de células de origen endoneural (Halata, 1993).

Antiguamente, se creía que los corpúsculos de Ruffini simplemente servían para detectar la temperatura. Sin embargo, recientes descubrimientos apuntan a que estos receptores también podrían jugar un papel en la detección de estímulos táctiles (estiramiento, rugosidad) y representan los SA II-LTMR. No obstante, existe una discordancia manifiesta entre los estudios fisiológicos y los histológicos. Electrofisiológicamente, en la piel existen abundantes SA tipo II-LTMR (Wu y cols., 1998), pero histológicamente son escasos (Paré y cols., 2003; Olson y cols., 2016). Por ello se ha puesto en duda la correlación entre corpúsculos de Ruffini y mecanorrecepción de adaptación lenta y es probable que existan otras formaciones nerviosas responsables o corresponsables de la misma (Fleming y Luo, 2013).

Los corpúsculos de Ruffini se regeneran tras una lesión nerviosa tal y como se ha demostrado en algunos modelos animales. No obstante, los corpúsculos regenerados tienen una distribución diferente a la original y es probable que la regeneración se deba, al menos en parte, a la reinervación de los mismos corpúsculos degenerados.

3.3.2.5. Corpúsculos de Pacini

Los corpúsculos de Pacini fueron descubiertos por Vater y Lechman en 1741, posteriormente «redescubiertos» y descritos en detalle por Pacini en 1831. Se trata de formaciones ovoideas de gran tamaño (hasta 5 \times 3 mm) distribuidas por varios órganos, incluida la piel, en la cual se sitúan en la dermis profunda o generalmente en la hipodermis (Zelena, 1994) (figura 10).

Al microscopio óptico muestran un aspecto típico en «bulbo de cebolla», debido a una serie de formaciones laminares, más o menos concéntricas, dispuestas en torno al axón. Dentro de las formaciones laminares se distinguen dos compartimentos denominados núcleo interno y núcleo externo; ambos se encuentran rodeados por una cápsula fibrosa de grosor variable. En la parte central del núcleo interno se dispone el axón correspondiente a una fibra A β que mantiene al comienzo de su

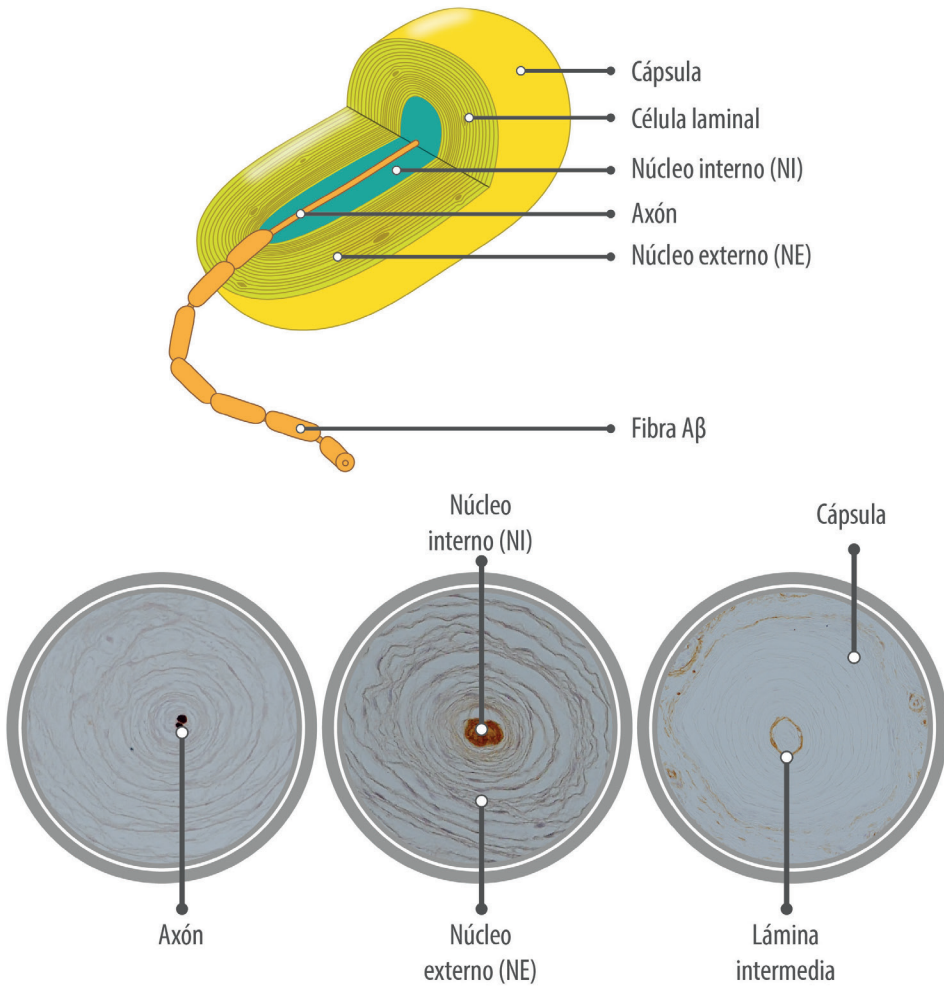


FIGURA 10.- Esquema de un corpúsculo de Pacini mostrando el axón, las células laminares del núcleo interno (color celeste), del núcleo externo (color verde) y de la cápsula (amarillo). Los espacios entre las células laminares están ocupados por matriz extracelular (azul claro). Las fotografías corresponden a corpúsculos de Pacini de la piel glabra humana, mostrando la disposición del axón (inmunorreacción para la detección del neurofilamento), el núcleo interno axón (inmunorreacción para la detección de la proteína S100 neurofilamento) y la lámina intermedia (inmunorreacción para la detección la proteína CD34). NE: núcleo externo; NI: núcleo interno.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

trayecto intracorpúscular uno o dos segmentos de mielina, luego se rodea directamente por las prolongaciones de las células laminares (Bell y cols. 1994). Ocasionalmente, pueden contener axones accesorios de fibras C. Las láminas o lamelas que rodean directamente el axón forman el núcleo interno y son células de Schwann modificadas, con disposición muy compacta y entre ellas se dispone una compleja matriz extracelular (García-Piqueras y cols., 2019a, 2019c).

El núcleo externo está formado por células aplanadas que rodean por completo al núcleo interno, formando capas separadas entre sí por un compartimento con diferentes componentes de la matriz extracelular. Entre los núcleos interno y externo se dispone un estrato celular intermedio cuyos elementos celulares son fibroblastos endoneurales modificados (García-Piqueras y cols., 2017). Finalmente, por fuera se dispone la **cápsula**, al igual que el núcleo externo, procede del perineuro.

Funcionalmente, los corpúsculos de Pacini son los representantes de los RA II-LTMR y responden a estímulos de presión y vibratorios comprendidos entre los 20 y los 1500 Hz, con una sensibilidad máxima en los 200-400 Hz.

La patología más frecuente de los corpúsculos de Pacini es la hipertrofia/hiperplasia, también llamada neuroma paciniano o pacinoma. Este tipo de corpúsculos también se puede encontrar en neuromas traumáticos o en fibromatosis superficial. Otro tumor que ha sido en ocasiones relacionado con los corpúsculos de Pacini es el neurofibroma (neurofibroma tactoide o paciniano).

3.3.2.6. El aparato nervioso de los pelos

Una de las características distintivas de la piel de los mamíferos es el pelo. Ya sean pelos gruesos (como los de la barba) o finos (vello) poseen órganos mecanosensoriales especializados y abundantes. Todos los mamíferos, incluidos los humanos, dependemos de la piel con vello para una variedad de sensaciones táctiles, que van desde los intercambios sociales hasta nuestra capacidad para detectar la presencia de objetos extraños.

Los folículos pilosos se dividen en tres tipos en base a la longitud, grosor y presencia de torceduras en el tallo del pelo. En la piel peluda de los mamíferos, hay tres tipos principales de pelos: pelos protectores, pelos punzón/auchene (*awllauchene hairs*) y pelos en zigzag (Schlake, 2007). Pero además de diferenciarse por la abundancia relativa y

3. EL ORIGEN DE LOS ESTÍMULOS TÁCTILES: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS

la longitud, también lo hacen por sus patrones de inervación por alguno de los subtipos de LTMR de tipo A β , A δ y C (Li y cols., 2011).

Los pelos protectores están inervados por A β LTMR, los de tipo punzón/auchene por A δ LTMR (también denominados *D-hair receptors*) y los pelos en zigzag por fibras C. Las terminaciones periféricas de estas fibras nerviosas están dispuestas como empalizadas (terminaciones lanceoladas sensibles al movimiento y a la vibración de baja frecuencia) o como collares o anillos (terminaciones circunferenciales) (Zimmerman y cols., 2014). Además, pueden encontrarse células de Merkel y corpúsculos Pacini-like en asociación con los folículos.

Los diferentes tipos de LTMR terminan de una forma compleja a diferentes niveles del pelo (figura 11). El eje del folículo piloso está invadido por terminales lanceolados y circunferenciales pertenecientes a A β RA-LTMR, A δ -LTMR y C-LTMR; el cuello tiene terminaciones nerviosas libres que funcionan como LTMR. Los SAI-LTMR de la piel con pelo se asocian con complejos de células de Merkel y A β SAI-LTMR (los denominados *touch domes*; Woodbury y Koerber, 2007), localizados en la unión epidérmica/dérmica. También se han identificado propiedades de respuesta SAII en la piel peluda de roedores (Zimmermann y cols., 2014). En mamíferos no humanos, los *D-hair receptors* son los mecanorreceptores más sensibles de la piel peluda, y prácticamente no hay evidencia de su existencia en la piel peluda humana (Adriaensen y cols., 1983). Una población de axones LTMR

amielínicos, llamados C-LTRM, es relativamente común en la piel humana, aunque su función es poco conocida y se ha relacionado con sensaciones agradables (Olausson y cols., 2010).

3.3.2.7. Otros tipos de corpúsculos sensitivos

En la dermis de la piel de los vertebrados, además de los morfotipos de corpúsculos sensitivos descritos en las páginas precedentes, existen otros muchos de difícil filiación, entre ellos destacan los corpúsculos o bulbos de Krause. Se encuentran en la dermis, tanto en piel glabra como pilosa. Son los de menor tamaño, redondeados y con forma de maza, y algunos autores los consideran variaciones de los corpúsculos de Meissner. Se han relacionado clásicamente con la detección del frío y actualmente se cree que pueden participar también en la mecanosensibilidad.

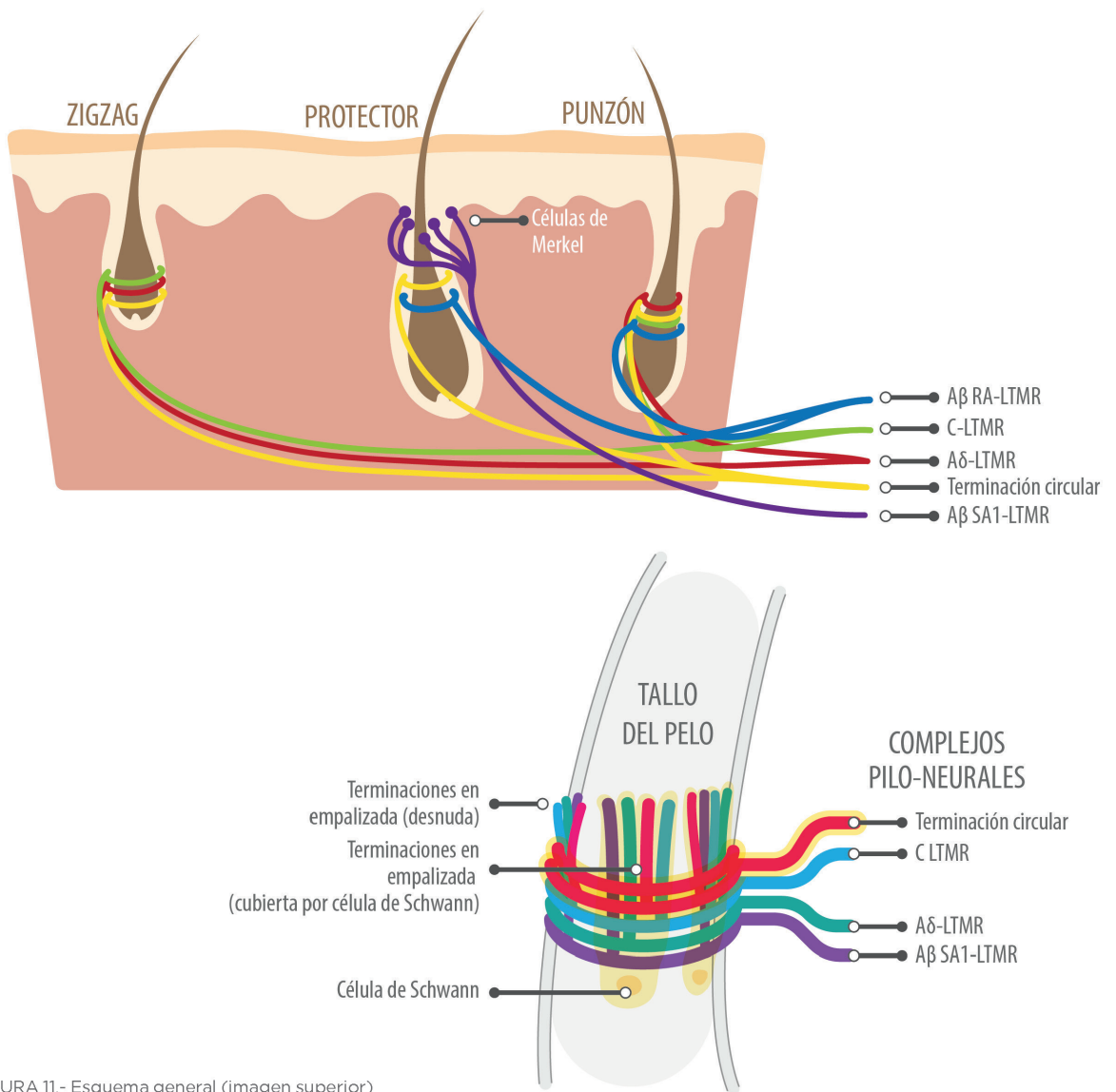


FIGURA 11.- Esquema general (imagen superior) y detalle (imagen inferior) de los complejos patrones de inervación de los folículos pilosos.

EL POTENCIAL DE LA BIOPSIA CUTÁNEA EN EL DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO

Los corpúsculos sensitivos representan la parte del sistema nervioso periférico de los vertebrados más fácilmente accesible para su estudio debido a su localización superficial en la piel. Una simple biopsia cutánea puede facilitar material para analizar, no solo la morfología, sino también la composición proteica de las formaciones sensitivas, especialmente los corpúsculos de Meissner y Pacini. En este capítulo se realiza una puesta al día sobre las proteínas estructurales y funcionales de los corpúsculos sensitivos de los vertebrados, especialmente humanos, y se detallan los cambios en las mismas que se producen tras lesiones nerviosas periféricas, así como en algunas patologías, degenerativas y no degenerativas, del sistema nervioso central. En los últimos años, la histopatología de los corpúsculos de Meissner, y en menor medida los corpúsculos de Pacini, procedentes del material de biopsias cutáneas, han ido ganando aceptación, ya que pueden aportar datos importantes en algunas enfermedades neurológicas (ver García-Suárez y cols., 2019).

Por ello es importante conocer no solo las variaciones numéricas o morfológicas, sino también de su composición proteica de los corpúsculos sensitivos para poder establecer si las variaciones en ellos son reflejo de lo que sucede en los nervios o en el sistema nervioso central. Existen revisiones, relativamente recientes, que recomendamos a los interesados en el tema (Pawson y cols., 2000; Vega y cols., 1996, 2009, 2012).

Representación esquemática de un corpúsculo de Meissner y las proteínas detectadas en los axones principal (amarillo) y accesorios (rojo), así como en las células laminares (azul).

Representación esquemática de un corpúsculo de Pacini y las proteínas detectadas en los axones principal (amarillo), las del núcleo interno (azul), las del núcleo externo (rojo) y las de la lámina intermedia (gris).

3.4. ¿CÓMO SE ORIGINAN LOS ESTÍMULOS TÁCTILES EN LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS?

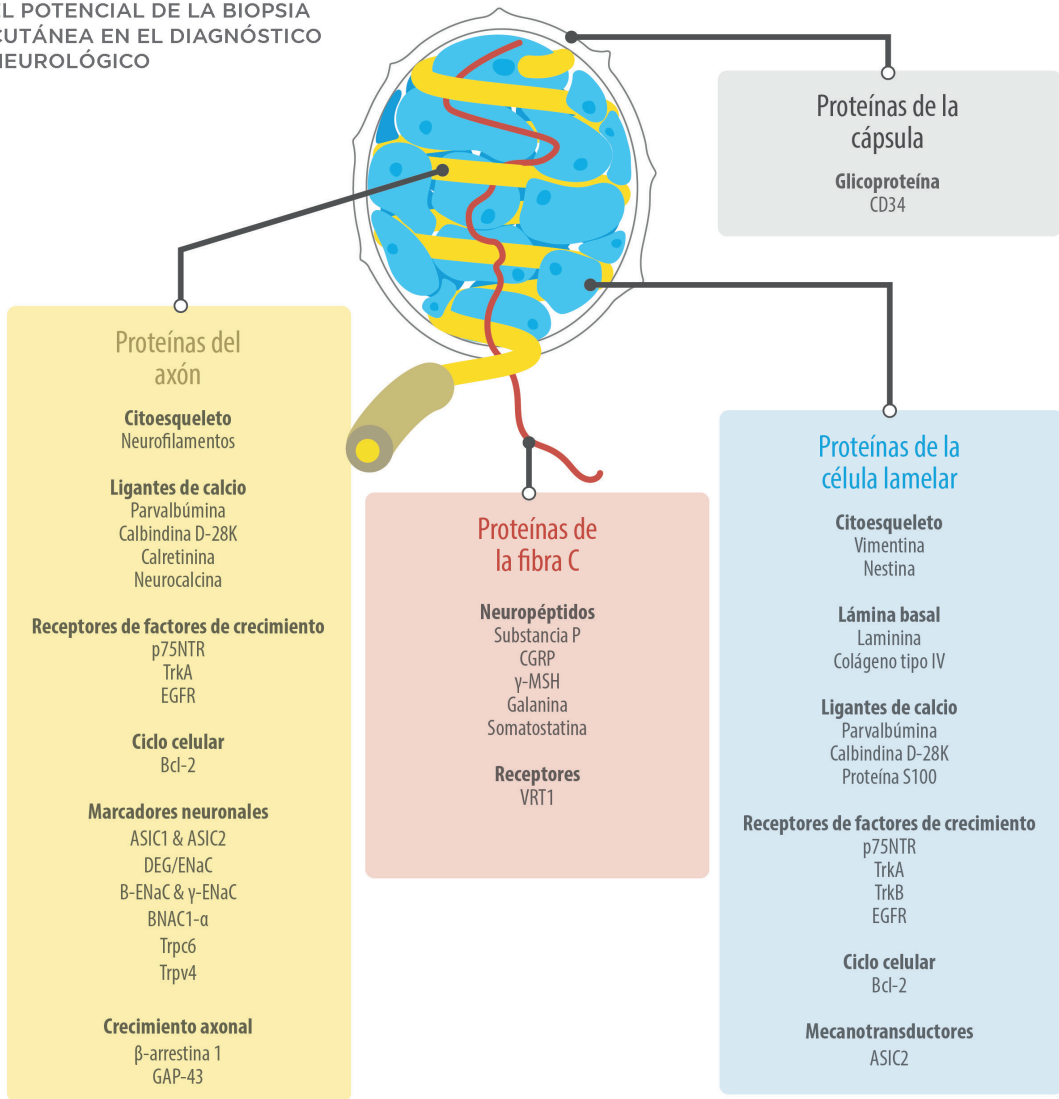
El estudio de los mecanismos moleculares implicados en la conversión de un estímulo mecánico en una señal eléctrica (potencial de acción), la **mecanotransducción**, está suponiendo un campo de investigación muy activo en las últimas décadas. Actualmente se considera que la detección de los estímulos mecánicos en la piel, especialmente del tacto, se produce a través de la activación de canales iónicos presentes a nivel de las membranas celulares, ello sin perjuicio de que puedan existir algunos mecanismos neuroquímicos mediados por neurotransmisores. Con carácter general se acepta que deformaciones en la membrana de las diferentes células que forman los mecanorreceptores desencadenan la apertura de canales que regulan flujos de iones y que es esta respuesta uno de los mecanismos básicos, si no el único, de la mecanotransducción.

Los canales iónicos mecanosensibles son complejos multiproteicos formados por varias subunidades (funcionales y/o reguladoras), y a las proteínas que los forman y que son capaces de responder a estímulos mecánicos se las engloba bajo el término genérico de mecanoproteínas. Por lo tanto, para actuar como mecanotransductoras (convertidoras de fuerzas mecánicas en impulsos eléctricos), las células de los corpúsculos deben de expresar canales iónicos capaces de ser activados

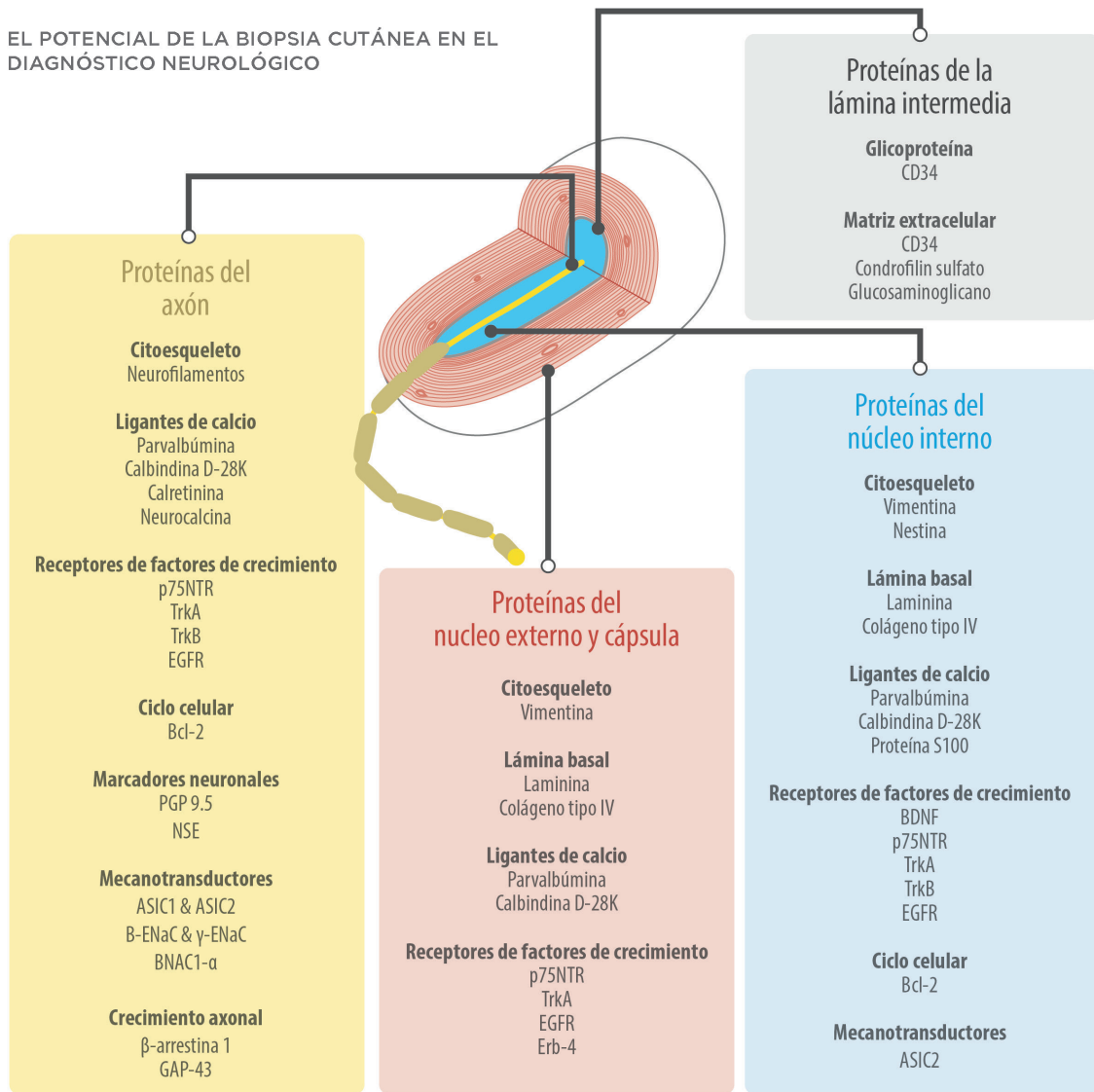
por la fuerza o el desplazamiento. En este proceso participan la membrana plasmática, las proteínas del citoesqueleto y la matriz extracelular (figuras 12 y 13).

Existen evidencias experimentales de que miembros de **cinco familias de canales iónicos** podrían ser candidatos a participar en los procesos de la mecanotransducción: la familia de las degenerinas/canales epiteliales de Na^+ (DEG/ENa⁺C), la de los canales de receptor de potencial transitorio (*transient receptor potential*, TRP), los canales de dos dominios de potasio (K_{2P} ; TERK1, TREK, TRAAK), los canales MscS-like y los canales de la familia Piezo (tabla 1).

EL POTENCIAL DE LA BIOPSIA CUTÁNEA EN EL DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO



EL POTENCIAL DE LA BIOPSIA CUTÁNEA EN EL DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO



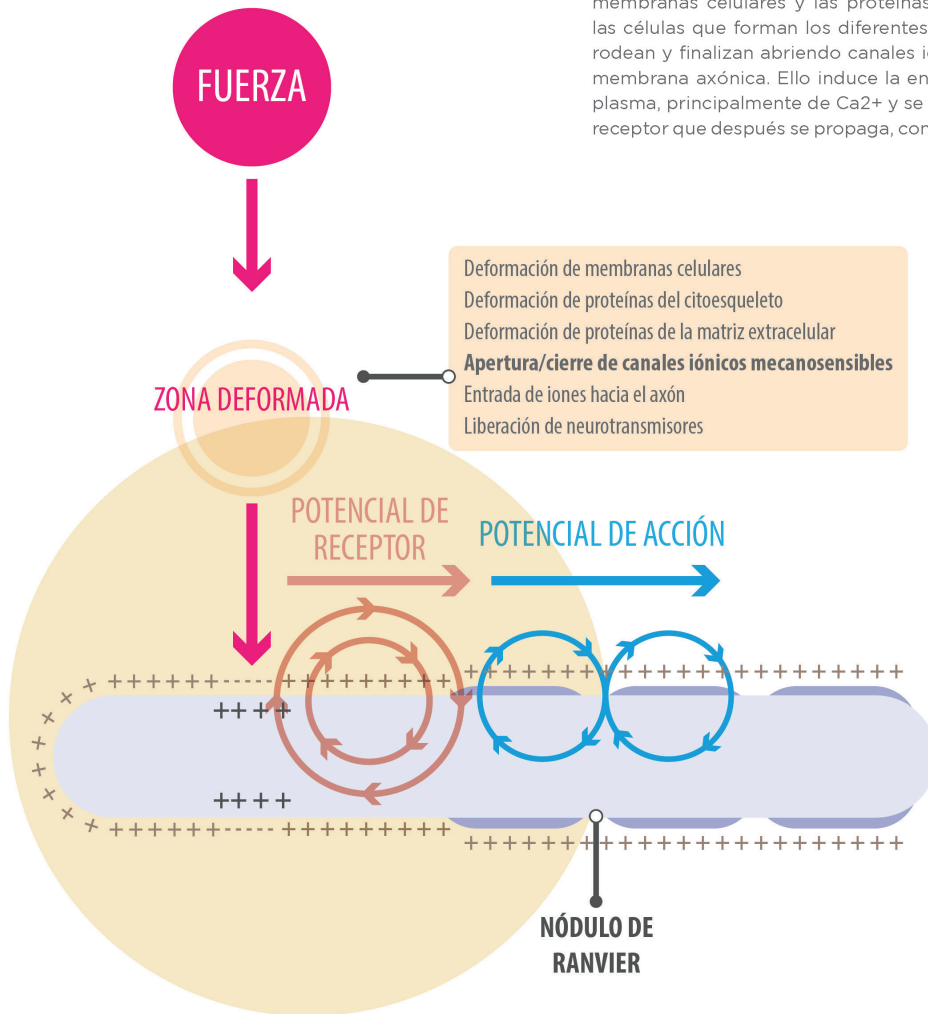
- Proteínas del axón**
- Citoesqueleto**
Neurofilamentos
 - Ligantes de calcio**
Paralbúmina
Calbindina D-28K
Calretinina
Neurocalcina
 - Receptores de factores de crecimiento**
p75NTR
TrkA
TrkB
EGFR
 - Ciclo celular**
Bcl-2
 - Marcadores neuronales**
PGP 9.5
NSE
 - Mecanotransductores**
ASIC1 & ASIC2
B-ENaC & γ -ENaC
BNAC1- α
 - Crecimiento axonal**
 β -arrestina 1
GAP-43

- Proteínas de la lámina intermedia**
- Glicoproteína**
CD34
 - Matriz extracelular**
CD34
Condrolin sulfato
Glucosaminoglicano

- Proteínas del núcleo externo y cápsula**
- Citoesqueleto**
Vimentina
 - Lámina basal**
Laminina
Colágeno tipo IV
 - Ligantes de calcio**
Paralbúmina
Calbindina D-28K
 - Receptores de factores de crecimiento**
p75NTR
TrkA
EGFR
Erb-4

- Proteínas del núcleo interno**
- Citoesqueleto**
Vimentina
Nestina
 - Lámina basal**
Laminina
Colágeno tipo IV
 - Ligantes de calcio**
Paralbúmina
Calbindina D-28K
Proteína S100
 - Receptores de factores de crecimiento**
BDNF
p75NTR
TrkA
TrkB
EGFR
 - Ciclo celular**
Bcl-2
 - Mecanotransductores**
ASIC2

FIGURA 12.- Mecanismos implicados en la mecanotransducción: la fuerza que deforma un corpúsculo sensitivo, hasta llegar a la membrana del axón, tiene que modificar las membranas celulares y las proteínas del citoesqueleto de las células que forman los diferentes sistemas laminares lo rodean y finalizan abriendo canales iónicos presentes en la membrana axónica. Ello induce la entrada de iones al axoplasma, principalmente de Ca^{2+} y se origina el potencial de receptor que después se propaga, como potencial de acción.



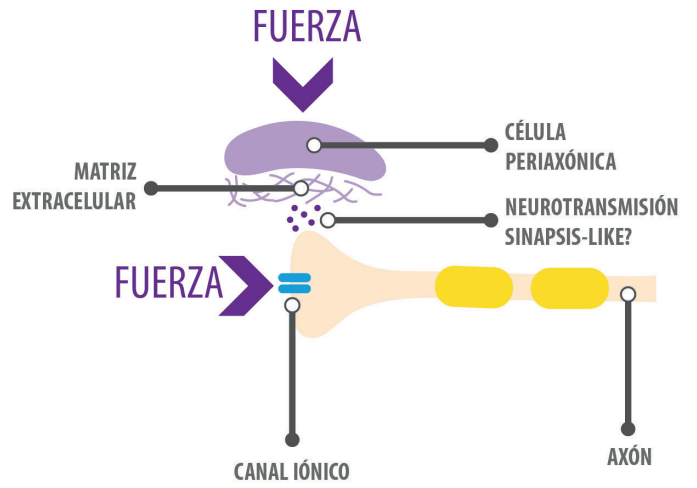
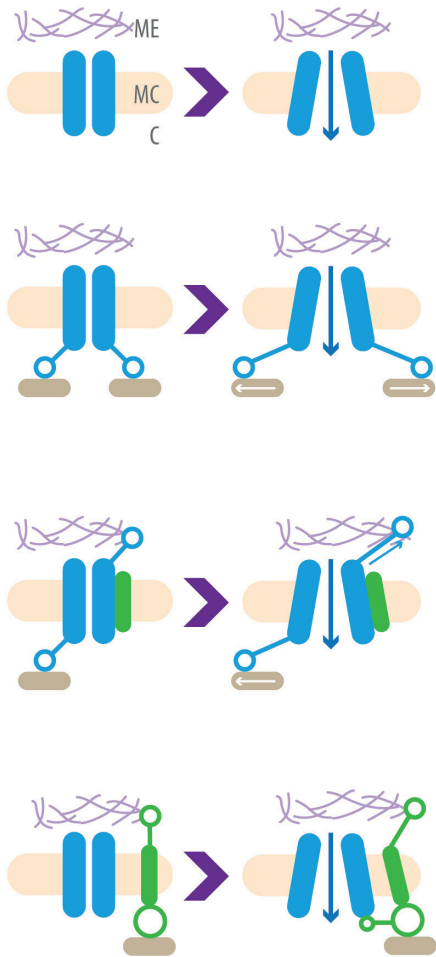


FIGURA 13.- Posibles mecanismos de activación de los canales iónicos en las membranas celulares (izquierda) y mecanismo biológico de transmisión de la fuerza para generar un potencial de receptor en un corpúsculo sensitivo.

3. EL ORIGEN DE LOS ESTÍMULOS TÁCTILES: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS

ENa ⁺ C/Degenerin	β-ENa ⁺ C, γ-ENa ⁺ C ASIC1, ASIC2, ASIC3
TRP	TRPA1, TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM3, TRPM4, TRPM7
Two-Pore domain K ⁺	TREK1, TRAAK2, TREKS
Piezo	Piezo1, Piezo2

TABLA 1.- Potenciales canales iónicos mecanosensibles en las células de los eucariotas.
Basada en Del Valle y cols. (2012) y Gu y Gu (2014).

Las DEG/ENa⁺C son proteínas que pueden funcionar como mecanosensoras en un amplio rango de células y se han detectado en las neuronas mecanosensitivas de los ganglios sensitivos y en los propios corpúsculos sensitivos. Además, los animales deficientes en algunas DEG/ENa⁺C presentan alteraciones sensoriales específicas como disminución de la sensibilidad al tacto ligero.

Dentro de la superfamilia DEG/ENa⁺C, los canales ASIC (*acid-sensing ion channels*) pertenecen a la familia de los canales de sodio cerebrales (BNaC). Cada canal está formado por cuatro subunidades que pueden ser idénticas o no. Se han descrito cuatro genes que codifican para siete isoformas: ASIC1 o ACCN2 (isoformas 1a, 1b y 1b2), ASIC2 o ACCN1 (isoformas 2a y 2b), ASIC3 y ASIC 4, algunas de las cuales se han detectado en las neuronas mecanosensitivas y los mecanorreceptores cutáneos. Los animales con alteraciones en algunos de estos canales presentan defectos en la mecanosensación, ya sea por disminución o por incremento.

La superfamilia de canales iónicos TRP consta de siete familias: TRPC (*canonical*), TRPV (*vannilloid*), TRPM (*melastatin*), TRPP (*polycystin*), TRPML (*mucoipin*), TRPA (*ankyrin*) y TRPN (*NOMPC-like*, solo presente en invertebrados y peces). Constituyen canales iónicos relacionados con una gran variedad de estímulos. Las proteínas TRP implicadas en canales activados, directa o indirectamente, por estímulos mecánicos incluyen: TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM3, TRPM4, TRPM7, TRPP1, TRPP2 y TRPA1. La mayoría de ellos están presentes en las neuronas mecanosensitivas y, algunas, en los corpúsculos sensitivos.

También algunos canales activados por potasio, como TREK/TRAAK y el canal de K⁺ relacionado con TWIK (*Tandem pore domain weak inward rectifying K⁺ channel*)/Canal relacionado con TWIK activado por ácido araquidónico, se activan directamente por estiramiento de la membrana celular y se han detectado en neuronas sensitivas de ganglio raquídeos.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

Mecanoproteínas	Tipo de neurona	Especie
ASIC1	Pequeña	Ratón
	Pequeña, intermedia y grande	Rata
ASIC2	Intermedia y grande	Ratón
	Intermedia y grande	Rata
ASIC3	Intermedia y grande	Ratón
	Intermedia y grande	Rata
TRPV2	Grande	Ratón
TRPV4	Grande	Rata, ratón, humano y pollo
TRPC1	Pequeña	Ratón
TRPC3	Pequeña	Ratón
TRPC6	Pequeña	Ratón
TREK	Intermedia y grande	Rata
Piezo 1 y 2	Todas las neuronas	Ratón

TABLA 2.- Expresión y localización de mecanoproteínas en los DRG. Modificada de Del Valle y cols. (2012).

Mecanoproteínas	Tipo de mecanorreceptor	Especie
α -ENaC	Ausente	Rata, ratón
β -ENaC	Corpúsculos de Ruffini	Rata
	Corpúsculos de Pacini	Rata, ratón
	Corpúsculos de Meissner	Rata
	Folículos pilosos	Rata
γ -ENaC	Corpúsculos de Pacini	Rata, ratón
	Corpúsculos de Meissner	Rata
	Folículos pilosos	Rata

3. EL ORIGEN DE LOS ESTÍMULOS TÁCTILES: LOS CORPÚSCULOS SENSITIVOS


Mecanoproteínas	Tipo de mecanorreceptor	Especie
ASIC1	Corpúsculos de Pacini	Humano
ASIC2	Corpúsculos de Meissner	Ratón, humano, macaco
	Folículos pilosos	Ratón
	Complejo de neurita-célula de Merkel	Ratón
	Corpúsculos de Pacini	Ratón, humano
ASIC3	Corpúsculos de Meissner	Ratón
	Terminaciones en empalizada	Ratón
	Complejo de neurita-célula de Merkel	Ratón
	Corpúsculos de Pacini: Ausente	Humano
	Corpúsculos de Ruffini	Ratón
TRPV4	Corpúsculos de Meissner	Ratón, humano
	Corpúsculos de Pacini	Humano
	Folículos pilosos	Ratón
	Complejo de neurita-célula de Merkel	Ratón
TRPC6	Corpúsculos de Meissner	Humano
Piezo2	Complejo de neurita-célula de Merkel	Ratón, humano
	Corpúsculos de Meissner	

TABLA 3.- Expresión y localización de mecanoproteínas en los mecanorreceptores cutáneos. Modificada de Del Valle y cols. (2012).

Pero de todos los canales iónicos mecanosensibles identificados hasta ahora solo los de la familia Piezo, en especial Piezo2, se ha demostrado que intervienen directamente en la mecanotransducción. Los animales deficientes Piezo2 presentan un déficit casi total en la percepción del tacto fino y en la propiocepción, sin presentar otras deficiencias somatosensoriales.

En las tablas 2 y 3, basadas en Del Valle y cols. (2012), se resumen los candidatos a mecanoproteínas en las neuronas sensitivas y en los corpúsculos sensitivos.





4. LAS VÍAS NERVIOSAS DE CONDUCCIÓN Y LOS MECANISMOS CORTICALES DEL TACTO





[4.]

La sensibilidad táctil se conduce hacia el cerebro, junto con otras modalidades de sensibilidad, por medio de una cadena de tres neuronas, que sinaptan entre ellas y se extienden desde los corpúsculos sensitivos de la piel hasta la corteza cerebral. Como se ha comentado previamente en los corpúsculos sensitivos se produce la mecanotransducción, es decir, la conversión de los estímulos mecánicos en impulsos eléctricos (el potencial de acción). Los cuerpos de los axones que forman los corpúsculos, como se ha comentado reiteradamente, están en los ganglios sensitivos raquídeos. Después el estímulo se conduce hasta unos núcleos del sistema nervioso central situados en el límite entre la médula espinal y el tronco del encéfalo y se establece una sinapsis. Los axones de las neuronas que forman dichos núcleos cruzan al lado contrario del encéfalo y llegan a un núcleo situado en el espesor de los hemisferios cerebrales denominado tálamo, donde se establece una nueva sinapsis. Finalmente, los axones de las neuronas del tálamo alcanzan la corteza cerebral donde

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

los estímulos táctiles se reconocen y se interpretan. Por tanto, la sensibilidad de la mitad del cuerpo se analiza en el hemisferio cerebral del lado contrario. Por otro lado, la localización de los cuerpos de las neuronas que forman la cadena de conducción en los ganglios raquídeos, núcleos del tronco del encéfalo y en el tálamo, hace que se denominen neurona periférica, neurona central y neurona talámica (figura 14).

Por otro lado, las vías nerviosas que conducen la sensibilidad táctil son diferentes para el territorio del tronco, extremidades y parte posterior de la piel de la cabeza, y para la cara. En otras palabras, son diferentes las vías de conducción del tacto en la espalda o en la cara; por ello se expondrán en dos apartados diferentes.

4.1. VÍAS NERVIOSAS DE CONDUCCIÓN

4.1.1. Territorio de los nervios raquídeos

La primera neurona (periférica) tiene su soma localizado en los ganglios raquídeos. Se trata de neuronas pseudomonopolares cuya prolongación periférica, formando parte de los nervios, llega a los receptores cutáneos del tacto que se describieron en el capítulo anterior; la prolongación central entra en la médula espinal por la raíz posterior de los nervios raquídeos. Las neuronas táctiles suelen ser de tamaño intermedio y representan en torno al 20% de la población total (cerca del 70% son neuronas

nociceptivas y el 10% restante propioceptivas). Por el tamaño de los somas de las que proceden y sus características estructurales, las fibras que forman el cordón posterior de la médula espinal son en su mayoría de tipo A β , en completa consonancia con el hecho de que forman corpúsculos sensitivos en la piel.

Las neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos se originan a partir de células de la cresta neural. A medida que el embrión crece, un subconjunto de ellas da lugar a neuronas somatosensoriales. Todas las neuronas somatosensoriales requieren para su especificación la expresión de neurogenina 1 o 2 (Ngn1/2). Y las que expresan Ngn2 son aferentes A- β y A- δ con cuerpos celulares de gran diámetro y axones mielinizados; estas neuronas se convertirán en mecanorreceptores de bajo umbral o en propioceptores. Los factores de transcripción que especifican mecanorreceptores incluyen MafA y c-Maf, que facilitan la especificación de las neuronas mecanosensoriales mediante el mantenimiento de la expresión de los receptores para las neurotrofinas Ret y Gfra2. Las neuronas mecanorreceptivas adquieren sensibilidad al tacto poco después de su especificación, pero requieren maduración postnatal para adquirir las propiedades fisiológicas de adultos (Jenkins y Lumpkin, 2017).

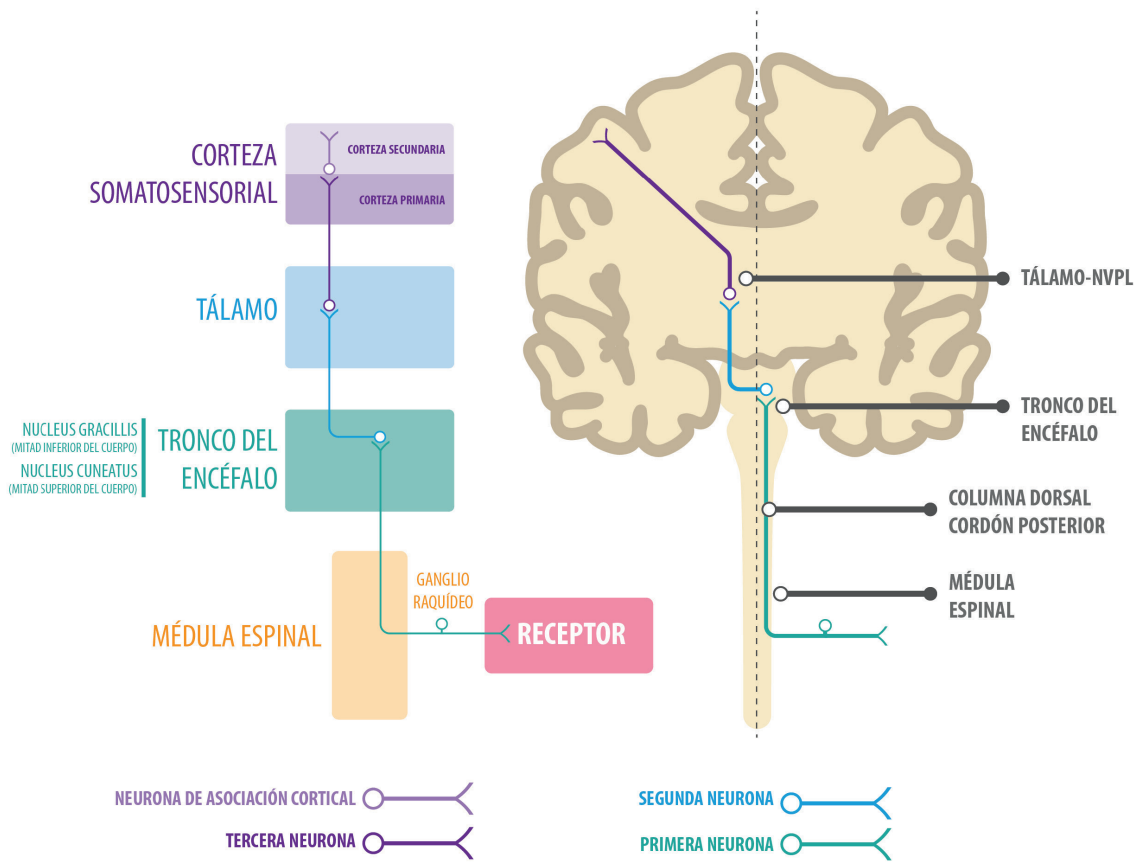


FIGURA 14.- Esquema básico de las vías sensitivas a la corteza cerebral. Están formadas por una cadena de tres neuronas: la primera siempre se encuentra en un ganglio raquídeo, la tercera en el tálamo del lado contrario y, consecuentemente, el axón de la segunda neurona es cruzado.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

La prolongación central de la neurona periférica entra en la médula espinal por el surco posterolateral y comienza a ascender a lo largo de toda ella, formando los cordones posteriores de la médula hasta alcanzar la parte baja del tronco del encéfalo. Es decir, los cordones posteriores de la médula espinal están formados por las prolongaciones centrales de axones de neuronas de las primeras neuronas y no por axones de neuronas centrales como ocurre en otros tipos de sensibilidades. Dentro del cordón posterior, las fibras están ordenadas (somatotopía): las más mediales, es decir, las más próximas a la línea media, son las que tienen un origen más bajo (coxígeas y sacras) y las más externas las que tienen origen más alto (cuello). En la región cervical el cordón posterior está dividido en dos fascículos de Goll o grácil el interno, y de Bourdach o cuneiforme el externo; por el primero va la sensibilidad táctil de las extremidades inferiores y el tronco (*fasciculus gracillis*); por el segundo el de las extremidades superiores y el cuello (*fasciculus cuneatus*).

El soma de la segunda neurona se encuentra en los núcleos de Goll (*nucleus gracillis*) y Bourdach (*nucleus cuneatus*). Se localizan en la parte baja del tronco del encéfalo a los lados del ángulo inferior del suelo del ventrículo rombencefálico (IV ventrículo) y determinan dos relieves identificables a simple vista. Los axones de neuronas de ambos núcleos forman el fascículo bulbo-talámico que cruza la línea media en la parte baja de la protuberancia y se cruzan con el del lado contrario formando una

X denominada decusación de las sensibilidades o *decussatio lemniscorum*, que se incorpora al lemnisco medial y alcanza el núcleo ventral posterolateral del tálamo. En este núcleo nervioso está el soma de la tercera neurona, cuyos axones se proyectan a través del brazo anterior de la cápsula interna del cerebro sobre la circunvolución retrorolandica o *gyrus postcentralis*.

4.1.2. Territorio del trigémino

En el territorio de la cara, inervado por el nervio trigémino, se mantiene la estructura de cadena de tres neuronas, pero, lógicamente, la localización de las mismas cambia.

La primera neurona está en el ganglio del trigémino (ganglio de Gasser). La prolongación periférica de sus axones entra por la cara lateral de la protuberancia, formando la raíz gruesa del nervio, y llega a la porción protuberancial del núcleo en maza (*nucleus sensibilis* o sensitivo principal). Dentro de él se consideran dos porciones: la dorsomedial, que recibe aferencias de la cavidad oral, y la ventrolateral, que recibe inputs de las tres divisiones trigémino; de la primera se origina el fascículo trigémino-talámico dorsal y el fascículo trigémino-talámico ventral, respectivamente, que alcanzan el núcleo ventral posterolateral del tálamo. Los axones de las neuronas de este núcleo alcanzan finalmente el analizador cortical primario del tacto.

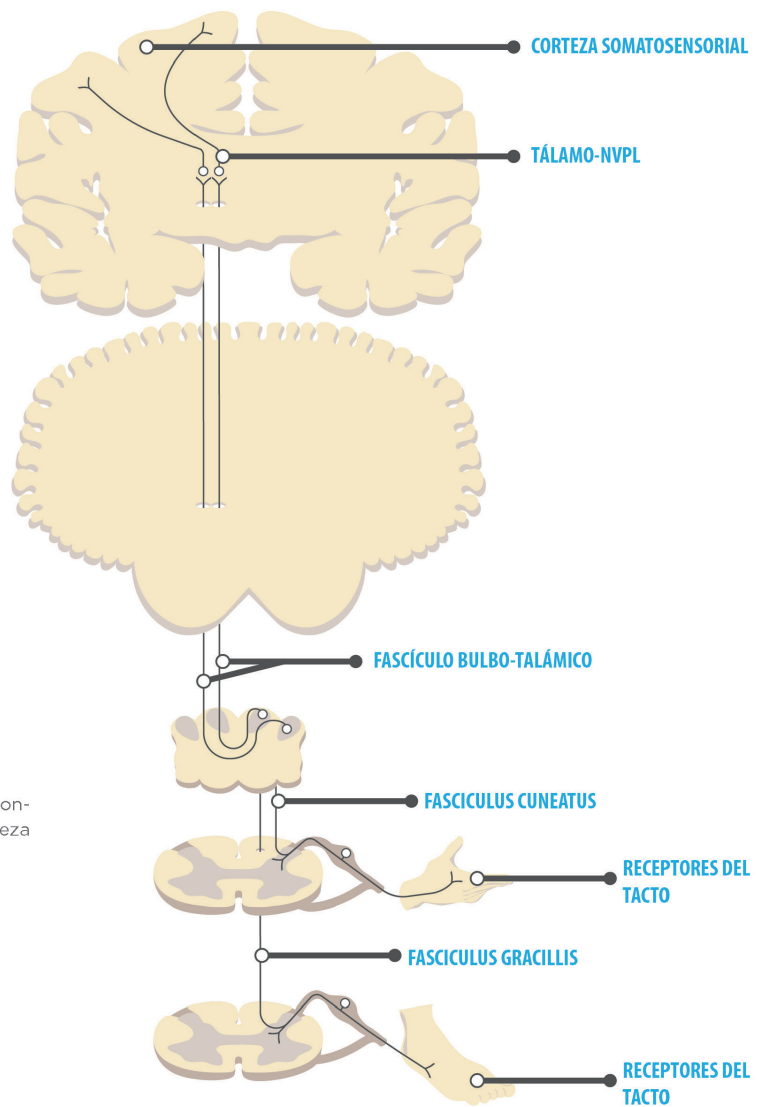


FIGURA 15.- Esquema de la vía que conduce la sensibilidad del tacto a la corteza cerebral.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

La vía de conducción que se describe en los párrafos anteriores es la que puede encontrarse históricamente en todos los libros de neuroanatomía. Esta vía, que puede denominarse «vía directa», no hace ningún tipo de sinapsis en la médula espinal, como sí sucede con la vía que conduce los estímulos nociceptivos. Según el modelo clásico que acabamos de describir, los LTMR proyectan la prolongación central de sus axones, a través de los cordones posteriores o las columnas dorsales de la médula espinal, a núcleos de *gracillis* y *cuneatus* de la parte baja del tronco del encéfalo.

Sin embargo, estudios recientes realizados en roedores también atribuyen un papel importante a las neuronas del asta posterior de la médula espinal en la conducción de la sensibilidad y procesamiento del tacto. Ello cambia radicalmente el conocimiento establecido desde hace casi un siglo y medio.

Según el nuevo concepto propuesto por Abaira y Gingy (2013), el asta posterior de la médula espinal (y los núcleos sensitivos del trigémino en el tronco del encéfalo) reciben las proyecciones centrales de los LTMR que inervan la piel. Por lo tanto, todos los tipos de fibras nerviosas de los LTMR, con sus propiedades específicas de umbrales de excitación, velocidades de conducción, patrones de picos y cinética de adaptación, convergen en el asta posterior. Sorprendentemente, esta convergencia de las entradas LTMR sobre las neuronas del asta se produce de una manera somatotópica, columnar, y estas columnas son probablemente los lugares clave de la integración y procesamiento

de LTMR. En 1952 Bror Rexed estableció que el asta posterior de la médula espinal está dividido en láminas diferenciadas por su citoarquitectura que se numeran de la I a la VI desde la superficie a la parte central (figura 16).

Las arborizaciones centrales de los LTMR terminan en las láminas que están relacionadas con su clase funcional: las fibras en la lámina más externa (lámina I) y las fibras A β en las láminas más profundas (lámina VI). Por tanto, las neuronas de proyección del asta posterior que transmiten información táctil residen principalmente en las láminas profundas y representan dos poblaciones neuronales principales: neuronas postsinápticas de la columna posterior y neuronas táctiles espinocervicales del tracto, con características anatómicas y fisiológicas únicas. En base a esta concepción de las vías nerviosas de conducción del tacto es evidente que los cordones posteriores o columnas dorsales de la médula espinal no estarían compuestas exclusivamente por las prolongaciones centrales de los A β LTMR, sino también por los axones de las neuronas de proyección de las neuronas de las láminas profundas del asta posterior de la médula (denominadas neuronas postsinápticas del cordón posterior).

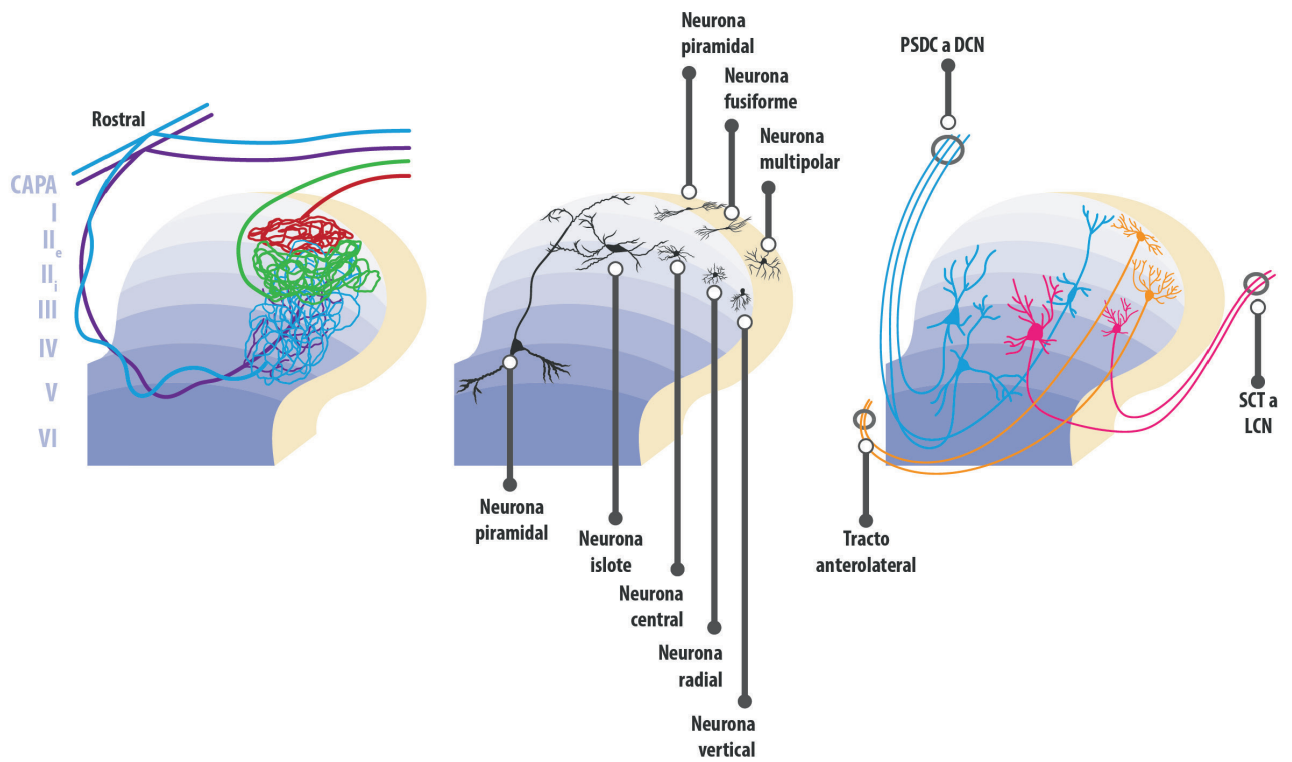


FIGURA 16.- Estructura y terminaciones de los LTMR en el asta posterior de la médula espinal. Tomada de Abraira y Ginty. La imagen de la izquierda muestra las terminaciones y organización columnar de A β RA- (fibras azules), A β SA- (fibras moradas), A δ - (fibras verdes) y C-LTMR (fibras rojas). Estas unidades de procesamiento de LTMR representan inputs en varias interneuronas (B) y neuronas de proyección (C), cuyos cuerpos celulares y dendritas residen en el asta posterior.

¿POR QUÉ NOS FROTAMOS CUANDO NOS DAMOS UN GOLPE O CUANDO NOS PICA LA PIEL?

En 1962 Ronald Melzack y Patrick Wall publicaron un artículo de revisión y opinión sobre la teoría de control del dolor que reescribieron para la revista *Science* en 1965, con el título *Pain mechanisms: a new theory. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response*. En este segundo artículo los autores exponían una nueva interpretación de los mecanismos del dolor. Este artículo se convirtió en un clásico para los neurobiólogos y es considerado un hito en los conocimientos sobre el dolor. A partir de ese momento comenzó a hablarse de la *gate control theory*, castellanizada como Teoría de la compuerta y Teoría de la puerta de entrada. Y aunque con posterioridad se han hecho revisiones y modificaciones a la misma, sus postulados básicos son ampliamente aceptados por la comunidad científica (ver Sufka y Price, 2002). La *gate control theory* plantea, de manera resumida, que la información sensorial que puede dar lugar al dolor se modula y modifica por el sistema nervioso central y no se transmite directa y simplemente a lo

largo de una vía y se basa en que la señal de tacto que enviamos al sistema nervioso cuando frotamos la zona interfiere con la señal de dolor, o de picor, y hace que esta sea menor. Las neuronas C nociceptivas (de baja velocidad de conducción) envían la información a la médula espinal, donde se transmite a otras neuronas de proyección cuyos axones transportan la señal al sistema nervioso central (son las equivalentes a las segundas neuronas de la vía de conducción del dolor). Por su lado, las neuronas A β LTMR del tacto (de conducción rápida) también transmiten información a las neuronas de proyección. Pero además en el asta posterior de la médula existen neuronas que no proyectan fuera de ella que se denominan interneuronas y que tienen por función inhibir y desactivar las neuronas de proyección, de forma que no envíen la señal al sistema nervioso central.

La clave del mecanismo está en que la interneurona inhibidora puede ser controlada por las fibras C y las fibras A β : las fibras C la desactivan (haciendo que la neurona de proyección transmita el estímulo) y las fibras A β la activan (haciendo que no se transmita o lo haga de forma más débil). Por tanto, cuando se recibe un estímulo nociceptivo o un prurito se pone activa la fibra C y su señal

es enviada por la neurona de proyección al sistema nervioso central donde se procesa como dolor. Sin embargo, si simultáneamente se recibe un estímulo de tacto, como ocurriría cuando frotamos la zona después del golpe o un rascado leve cuando hay prurito, la fibra A β activa la interneurona inhibidora, aunque la fibra C la esté desactivando, por lo que la señal no se transmite y no se percibe dolor. A ello hay que sumar el hecho de la diferencia en la velocidad de conducción de ambos tipos de fibras, que consiente en que las fibras A β bloqueen las neuronas de transmisión incluso antes que llegue el estímulo nociceptivo.

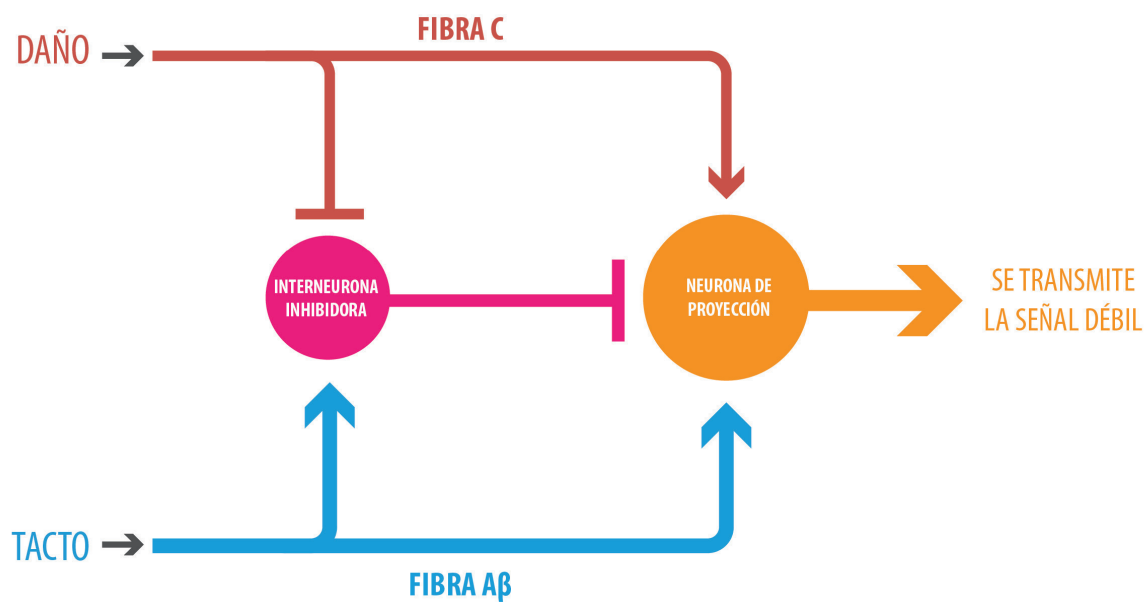
Sobre la base de la *gate control theory* se han ideado algunos tratamientos del dolor, de los que el más conocido es la estimulación eléctrica transcutánea de nervios periféricos (TENS), orientado a cerrar la puerta del sistema nervioso a los impulsos nociceptivos.

4.2. ORGANIZACIÓN DE LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL

En general, las señales de todas las modalidades de sensibilidad terminan en la corteza cerebral por detrás del surco central o cisura de Rolando. Casi la mitad anterior del lóbulo parietal está encargada de recibir e interpretar las señales somatosensoriales y la mitad posterior de efectuar su interpretación en niveles de complejidad funcional todavía más elevados.

La corteza somatosensorial está situada en el lóbulo parietal de los hemisferios cerebrales por detrás de la cisura central o de Rolando y está formada por tres áreas. La primera se localiza en la circunvolución parietal ascendente y corresponde a la porción alargada, es el **área somatosensorial primaria SI** (áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 y 2, en sentido anteroposterior). Está especializada en el análisis de la información procedente de los mecanorreceptores (también de los propioceptores y en menor medida de los nociceptores y los termorreceptores); es importante destacar que funcionalmente el área somatosensorial SI está organizada en columnas de neuronas que alternan los campos receptivos de los LTMR de adaptación rápida y adaptación lenta (figura 17). Recibe información directa de los núcleos talámicos ventral posterolateral y ventral posteromedial. En ella se observa, al igual que en el tálamo, una organización somatotópica que en el hombre se denomina homúnculo; en él, el tamaño con el que se representan

¿POR QUÉ NOS FROTAMOS CUANDO NOS DAMOS UN GOLPE O CUANDO NOS PICA LA PIEL?



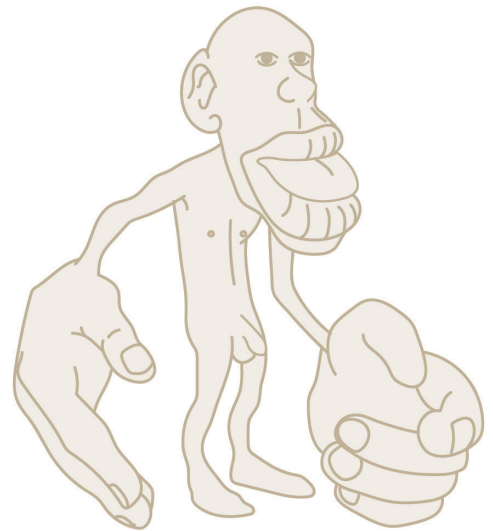
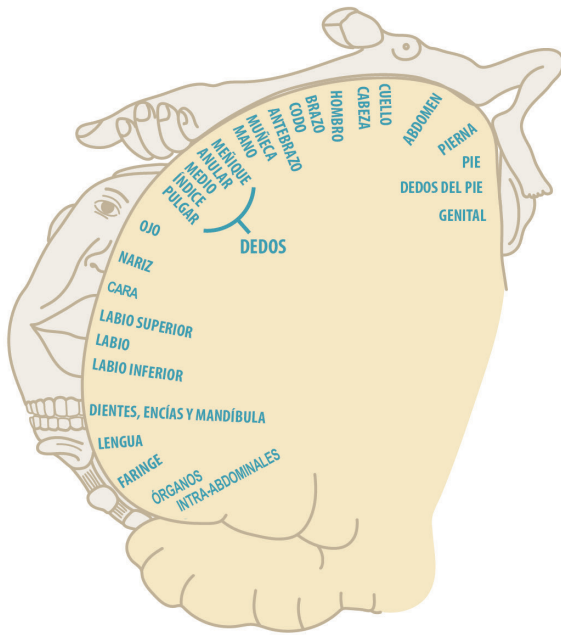
EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

las diferentes partes del cuerpo es proporcional a la zona de corteza que ocupan en el área SI (figura 18).

En el lóbulo parietal se localizan las áreas de la sensibilidad somática I (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann, localizadas en la circunvolución parietal ascendente o giro post central) y área de la sensibilidad somática II (áreas 5, 7, 39 y 40 de Brodmann). El motivo de dividir las áreas es que en cada una de ellas se encuentra una orientación espacial separada y característica de las diferentes partes del cuerpo. SI se proyecta a la **corteza somatosensorial secundaria SII** (área 40 de Brodmann) y al lóbulo parietal posterior (áreas 5 y 7). El área SII tiene también organización somatotópica, pero se cree que recibe información sensitiva de ambos lados del cuerpo a partir de ambos tálamos. Las **áreas 5 y 7 de Brodmann** de la corteza cerebral, situadas detrás del área sensitiva somática SI y por encima de SII, son **áreas de asociación sensitiva**, dado que reciben información de diferentes áreas corticales y núcleos cerebrales (SI y SII, de los núcleos ventrobasales del tálamo, de otras áreas del tálamo, de las cortezas visual y auditiva), que se vinculan con motivaciones y oportunidades particulares para la acción. Gracias a esta zona de la corteza, se pueden reconocer e identificar los estímulos y objetos del perimundo, ya que permite la evaluación y comprensión de las características generales de estos.

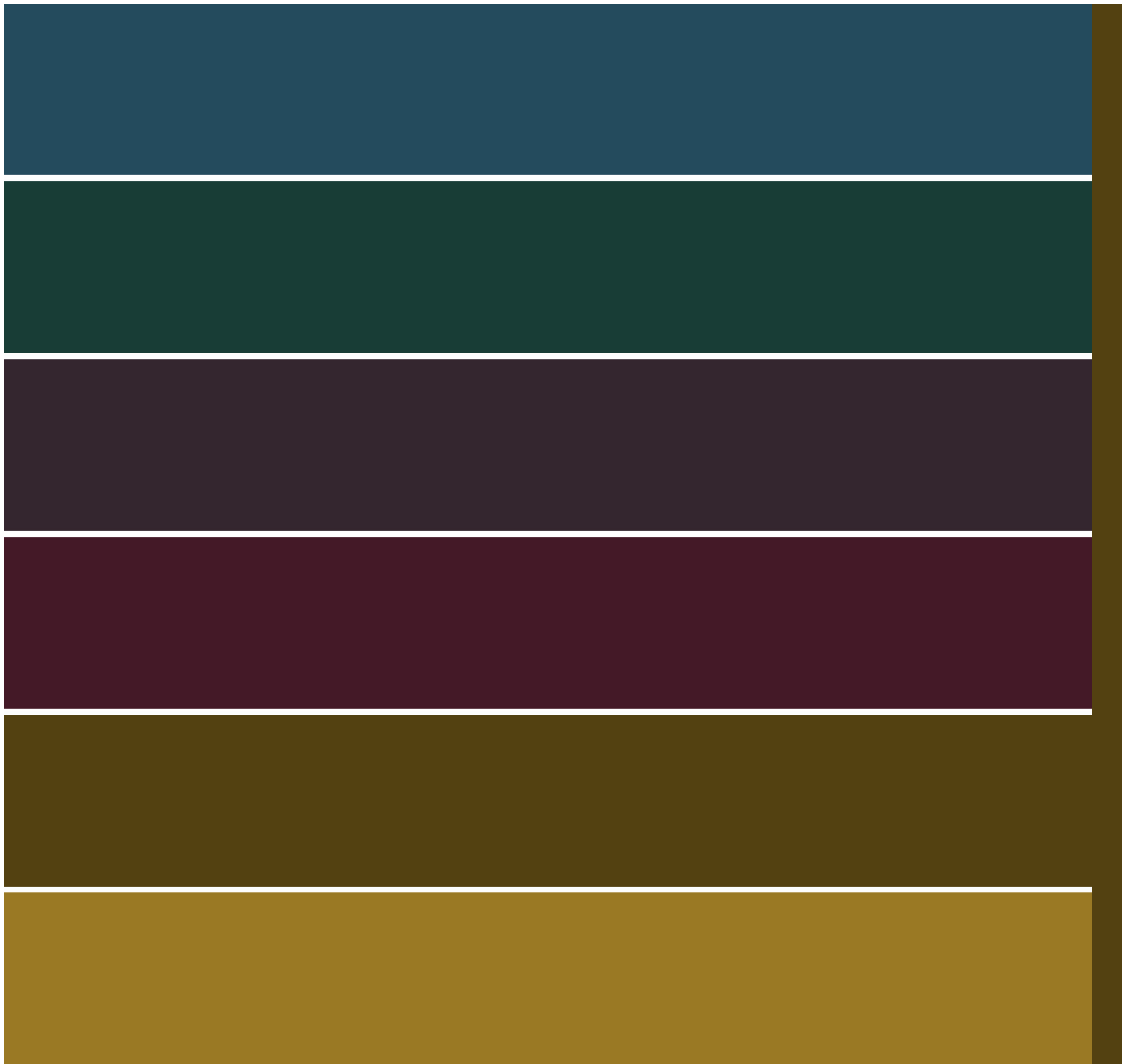
Las lesiones del área somatosensorial primaria conllevan la disminución o pérdida del reconocimiento de los diferentes aspectos de la sensibilidad general (agnosias) e incluye: disminución o pérdida de las sensaciones de dolor y térmicas, alteraciones en la capacidad de percibir la posición del propio cuerpo y de los movimientos y deterioro de las sensaciones y funciones táctiles que impiden.

Los datos sobre la corteza somatosensorial que se acaban de comentar tienen que ver con la sensibilidad táctil discriminativa. Pero ¿dónde se analizan los datos del tacto afectivo? Los datos disponibles indican que el tacto afectivo llega desde el tálamo al opérculo parietal, la corteza insular (lóbulo de la ínsula de Reil) (Morrison y cols., 2010; Masson y cols., 2018), la corteza orbitofrontal (McGlone y cols., 2014), el sulcus temporal superior (Gordon *et al.*, 2013) y la corteza cingulada anterior (Olausson y cols., 2002, 2008). La ínsula y la corteza cingulada anterior han sido identificadas como críticas para la detección de la saliencia, el sulcus temporal superior juega un papel crucial en el procesamiento emocional y la cognición social y la corteza orbitofrontal está involucrada en la percepción de la recompensa (ver Pleger y Villringer, 2013).



LATERAL ● ——— ○ **MEDIAL**

FIGURA 18.- Proyección sobre la corteza SI de las diferentes partes de la mitad del cuerpo del lado contrario (izquierda) y forma homuncular de cómo nos siente nuestro cerebro.





5. ASPECTOS PSICOSOCIALES DEL TACTO





[5.]

La capacidad discriminativa de la experiencia táctil, mediada por fibras mielínicas A β y A δ , es crucial para el control sensorial y la exploración de los objetos que nos circundan. Pero no explica algunas de las experiencias somatosensoriales más importantes de la vida diaria: la transmisión de información afectiva y social. El contacto social es capital para el desarrollo humano, dando forma a la recompensa social, el apego, la comunicación cognitiva y la regulación emocional a lo largo de toda la vida. Este componente socio-afectivo del tacto se relaciona con las fibras C amielínicas.

La evidencia reciente apunta a la existencia de subsistemas somatosensoriales para el tacto discriminativo y afectivo (McGlone y cols., 2014), y a lo largo de la última década se han realizado notables avances en la conceptualización e incluso cuantificación de la dimensión táctil afectiva (Olausson y cols., 2002, 2010; Ackerley y cols.,

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

2014). A diferencia de la naturaleza directa del tacto discriminativo, el rango del tacto afectivo es menos específico y abarca desde la sensación de un orgasmo agradable a sensaciones insoportablemente desagradables. Y todo ello se complica por los condicionamientos del contexto, el género y la sexualidad, la cultura y otros factores individuales, interpersonales y sociales (Morrison y cols., 2010; Ellingsen y cols., 2016).

La distinción fundamental entre ambos sistemas táctiles, discriminativo y afectivo, puede resumirse así: el primero detecta propiedades en el entorno extrapersonal (es decir, forma, textura, etcétera) que exploran de forma activa, mientras que el segundo media el tacto recibido pasivamente de otras personas. Los circuitos neuronales de ambos tipos de tacto se superponen en la zonas cerebrales relacionadas con la recompensa y la interocepción, lo que permite que el tacto emocional funcione como medio de unión entre la estimulación extrapersonal y el mundo intrapersonal propio (Jönsson y cols., 2015).

Desde un punto de vista funcional, el tacto tiene una importancia capital dentro de los procesos de formación del sistema nervioso central, y su maduración sigue un proceso de alimentación y retroalimentación, pues la organización del sistema somatosensorial central se encuentra influenciada por el patrón espacio-temporal de activación de los receptores cutáneos (Nicolélis y cols., 1996). En base a estos datos se acepta que la maduración del sistema nervioso central y la del sistema nervioso periférico van en paralelo (Lauronen y cols., 2006; Pihko y cols., 2009).

El tacto es la modalidad sensorial que primero se desarrolla, convirtiéndose en una especie de almacén sensorial en el que se percibe el propio cuerpo y el sentido de «sí mismo» (Bremner y Spence, 2017). Los estudios disponibles sugieren que los mecanismos más básicos del proceso somatosensorial ya están presentes desde edades muy tempranas. En el séptimo mes de gestación ya existe una madurez nerviosa suficiente para conducir impulsos periféricos a la corteza, y los cambios más significativos a partir de este momento se deben a una disminución de la latencia, principalmente por la mielinización de las vías, y el proceso de sinaptogénesis (Pihko y Lauronen, 2004). Pero se cree que los mecanismos básicos del procesamiento somatosensorial se desarrollan antes (para una revisión ver Nevalainen y cols., 2014). Un estudio en niños pretérmino demostró que la respuesta a estímulos sensitivos es inespecífica hasta las 35-37 semanas de gestación (Fabrizi y cols., 2011), mientras que estudios de comportamiento realizados en neonatos sugieren que ya existe algún tipo de discriminación táctil para formas y texturas a estas edades (Sann y Streri, 2008).

En los primeros meses de vida posnatal, el tacto es básico para la formación de vínculos familiares (Gordon y cols., 2010). En los seres humanos, el 65% de las interacciones entre madres y bebés implican comunicación táctil, que se asocia con reducciones inmediatas de las respuestas al estrés. Además, se ha observado que es más efectivo en las relaciones madre-hijo el tacto dinámico que el estático. La evidencia clínica y experimental apunta

5. ASPECTOS PSICOSOCIALES DEL TACTO

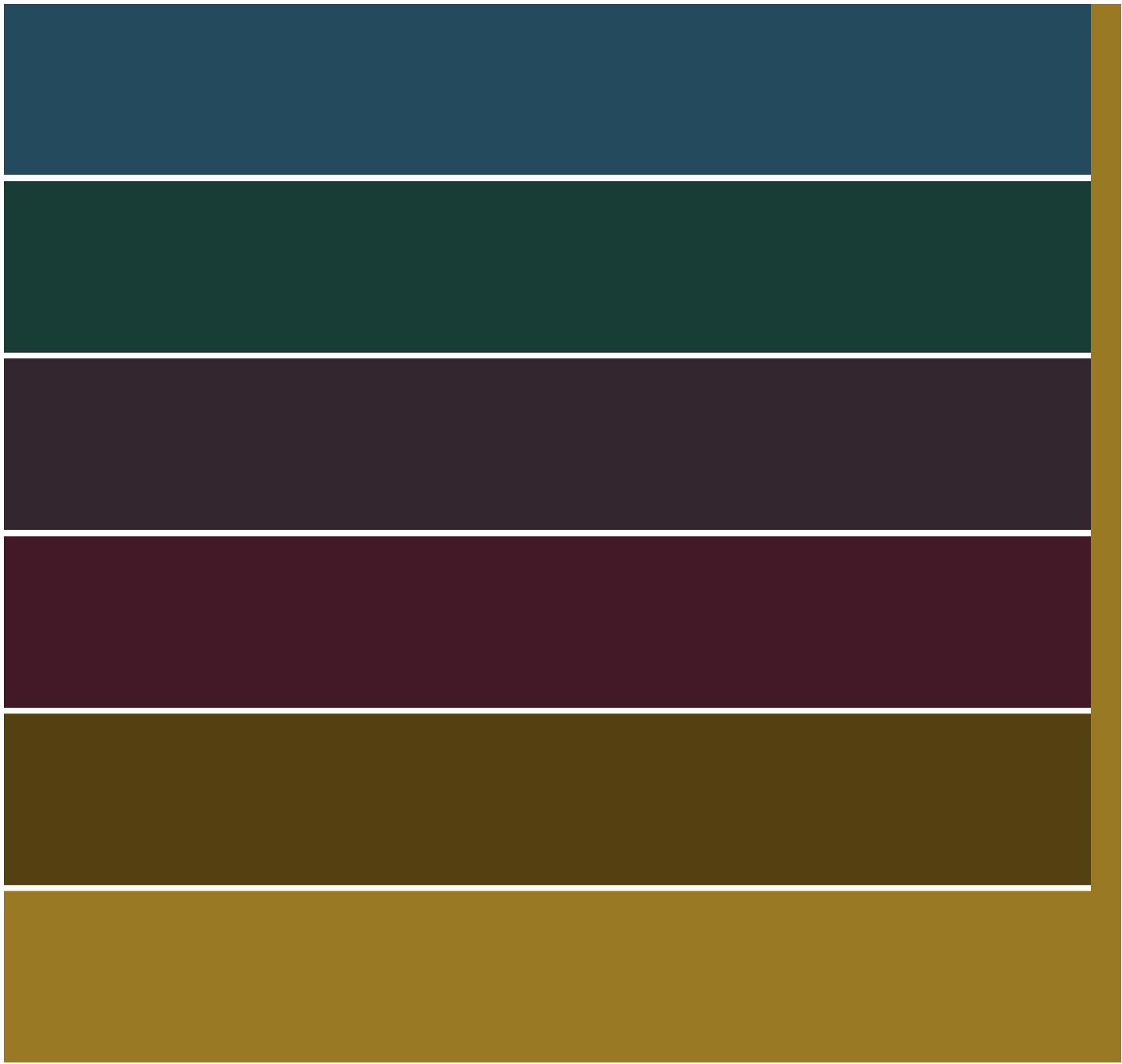
a la importancia de las interacciones táctiles madre-bebé para la promoción de la salud mental y física. Además, algunos estudios indican que cuando las habilidades cognitivas sociales de los padres están comprometidas se traducen en relaciones táctiles alteradas, lo que tiene implicancia para la regulación emocional del bebé (Crucianelli y cols., 2019).

Pero la importancia del tacto no se limita a las fases iniciales de la vida. Estudios basados en el análisis de campos magnéticos evocados, realizados en sujetos con edades comprendidas entre el nacimiento y la vida adulta, indican que existe una maduración progresiva de las respuestas corticales a los estímulos táctiles desde el nacimiento hasta los dos años de vida, con un punto de inflexión significativo a los seis meses de vida, a partir del cual la maduración de la vía somatosensorial es más lenta (Pihko y cols., 2009); a los dos años las respuestas a estímulos táctiles ya son similares a las de los adultos (Lauronen y cols., 2006). Así, los mecanismos cerebrales asociados con los dos componentes del tacto están completamente maduros en los niños en edad escolar, pero continúan madurando durante algún tiempo, especialmente en mujeres (Björnsdotter y cols., 2014).

A medida que los niños alcanzan la madurez sexual y comienza la transición a la edad adulta, los cambios en su mundo social táctil continúan dando forma al cerebro y al comportamiento. La respuesta al tacto social se ve fuertemente influenciada por la sexualidad y la atracción romántica que se desarrolla durante esta etapa, con clara asimetría de género.

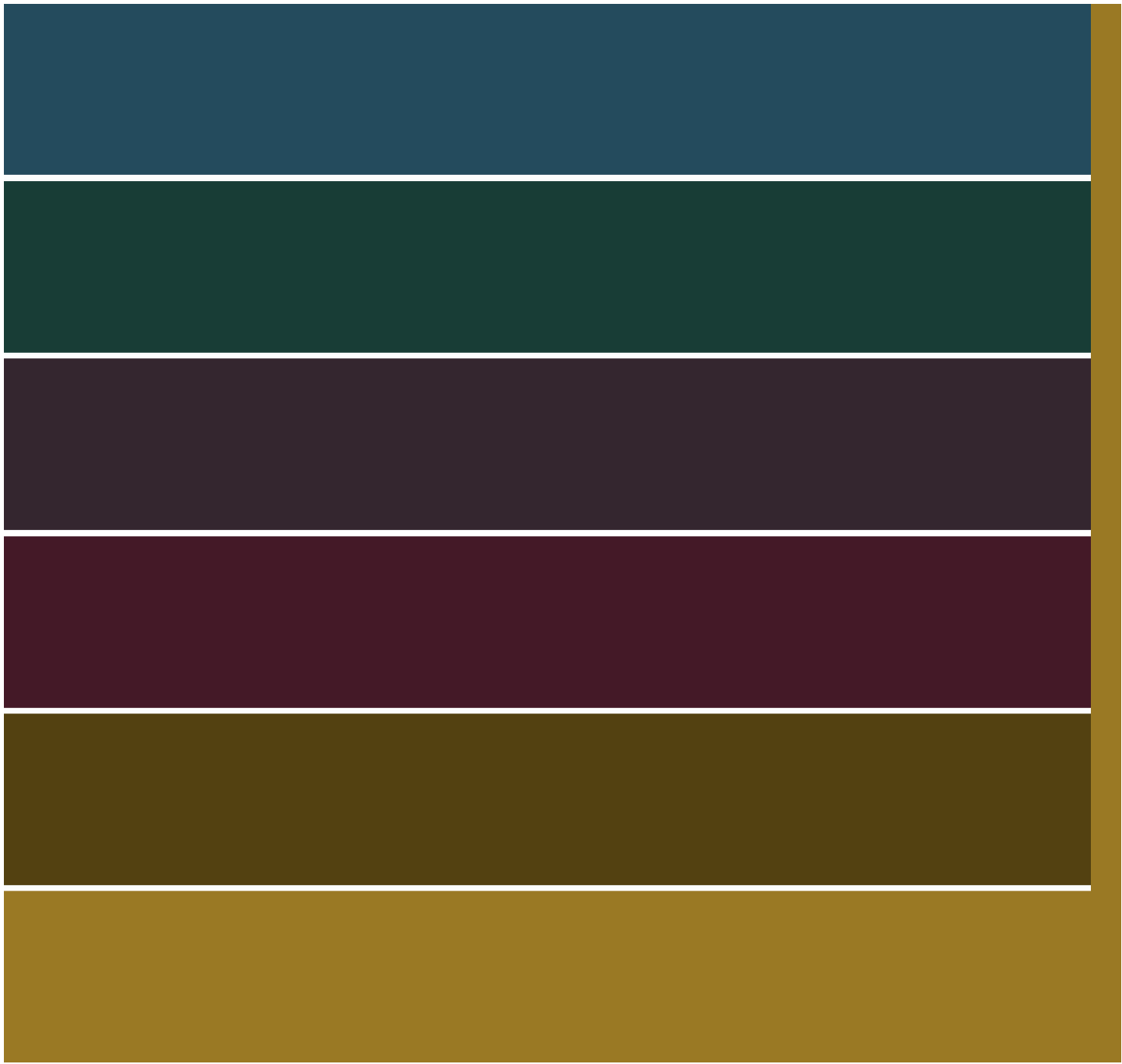
Con el avance de la vida adulta, los dos sistemas táctiles comienzan a disociarse y, mientras las habilidades táctiles discriminatorias disminuyen con la edad, el tacto afectivo-social aumenta progresivamente con el envejecimiento (Casco y cols., 2019).

Los niños con autismo exhiben respuestas conductuales generalmente negativas al tacto (Casco y cols., 2016; Foss-Feig y cols., 2012; Schauder y cols., 2015). El trastorno del espectro autista (TEA) es una condición asociada al desarrollo neurobiológico, que se manifiesta durante los tres primeros años de vida y que perdurará a lo largo de todo el ciclo vital. Los síntomas fundamentales son deficiencias persistentes en la comunicación y en interacción sociales y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades.





6. REFERENCIAS



[6.]

- Abraira VE, Giny DD. The sensory neurons of touch. *Neuron*. 2013; 79:618-39.
- Ackerley R, Backlund Wasling H, Liljencrantz J, *et al*. Human C-tactile afferents are tuned to the temperature of a skin-stroking caress. *J. Neurosci*. 2014; 34:2879-83.
- Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, *et al*. Response properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves. *J Neurophysiol*. 1983; 49:111-22.
- Bell J, Bolanowski S, Holmes MH. The structure and function of Pacinian corpuscles: a review. *Prog Neurobiol*. 1994; 42:79-128.
- Björnsdotter M, Gordon I, Pelphey KA, Olausson H, Kaiser MD. Development of brain mechanisms for processing affective touch. *Front Behav Neurosci*. 2014; 8:24.
- Bremner AJ, Spence C. The development of tactile perception. *Adv Child Dev Behav*. 2017; 52:227-68.
- Cascio CJ, Lorenzi J, Baranek GT. Self-reported pleasantness ratings and examiner-coded defensiveness in response to touch in children with ASD: effects of stimulus material and bodily location. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46:1528-37.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

- Cascio CJ, Moore D, Francis McGloneb D. Social Touch and Human Development. *Dev Cogn Neurosci*. 2019; 35:5-11.
- Crucianelli L, Wheatley L, Filippetti ML, *et al*. The Mindfulness of Maternal Touch: An Investigation of Maternal Mind-Mindedness and Mother-Infant Touch Interactions. *Dev Cogn Neurosci*. 2019; 35:47-56.
- Del Valle ME, Cobo T, Cobo JL, *et al*. Mechanosensory neurons, cutaneous mechanoreceptors, and putative mechanoproteins. *Microsc Res Tech* 2012; 75:1033-43.
- Ellingsen DM, Leknes S, Løseth G, *et al*. The neurobiology shaping affective touch: expectation, motivation, and meaning in the multisensory context. *Front Psychol*. 2016; 6.
- Fabrizi L, Slater R, Worley A, *et al*. A shift in sensory processing that enables developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr Biol*. 2011; 21:1552-8.
- Feito J, García-Suárez O, García-Piqueras J, *et al*. The development of human digital Meissner's and Pacinian corpuscles. *Ann. Anat*. 2018; 219:8-24.
- Fleming MS, Luo W. The anatomy, function, and development of mammalian A β low-threshold mechanoreceptors. *Front Biol (Beijing)*. 2013; 8.
- Foss-Feig JH, Heacock J, Cascio CJ. Tactile responsiveness patterns and their association with core features in autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6:337-44.
- García-Piqueras J, Cárcaba L, García-Mesa Y, *et al*. Chondroitin Sulfate in Human Cutaneous Meissner and Pacinian Sensory Corpuscles. *Anat Rec (Hoboken)* 2019a; 302:325-31.
- García-Piqueras J, Cobo R, Cárcaba L, *et al*. The Capsule of Human Meissner Corpuscles: Immunohistochemical Evidence. *J Anat*. 2020; 236:854-61.
- García-Piqueras J, García-Mesa Y, Cárcaba L, *et al*. Ageing of the somatosensory system at the periphery: age-related changes in cutaneous mechanoreceptors. *J Anat*. 2019b; 234:839-52.
- García-Piqueras J, García-Mesa Y, Feito J, *et al*. Class I and Class II small leucine-rich proteoglycans in human cutaneous pacinian corpuscles. *Ann Anat*. 2019c; 224:62-72.
- García-Piqueras J, García-Suárez O, Rodríguez-González MC, *et al*. Endoneurial CD34-positive cells define an intermediate layer in human digital Pacinian corpuscles. *Ann Anat*. 2017; 211:55-60.
- García-Suarez O, García-Mesa Y, García-Piqueras J, *et al*. The Cutaneous Biopsy for the Diagnosis of Peripheral Neuropathies: Meissner's Corpuscles and Merkel's Cells. In: *Desmystifying Polyneuropathy. Recent advances and New Directions*. P. Bozzetto-Ambrosi Ed. IntechOpen. 2019; 267-78.
- Gordon I, Voos AC, Bennett RH, *et al*. Brain mechanisms for processing affective touch. *Hum Brain Mapp*. 2013; 34:914-22.
- Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, *et al*. Oxytocin, cortisol, and triadic family interactions. *Physiol Behav*. 2010; 101:679-84.
- Gu Y, Gu C. Physiological and pathological functions of mechanosensitive ion channels. *Mol Neurobiol*. 2014; 50:339-47.
- Halata Z. Sensory innervation of the hairy skin (light and electron-microscopic study). *J Invest Dermatol*. 1993; 101:75S-81S.
- Jenkins BA, Lumpkin EA. Developing a sense of touch. *Development*. 2017; 144:4078-90.
- Johnson KO. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11:455-61.
- Johnson KO, Yoshioka T, Vega-Bermudez F. Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand. *J Clin Neurophysiol*. 2000; 17:539-58.

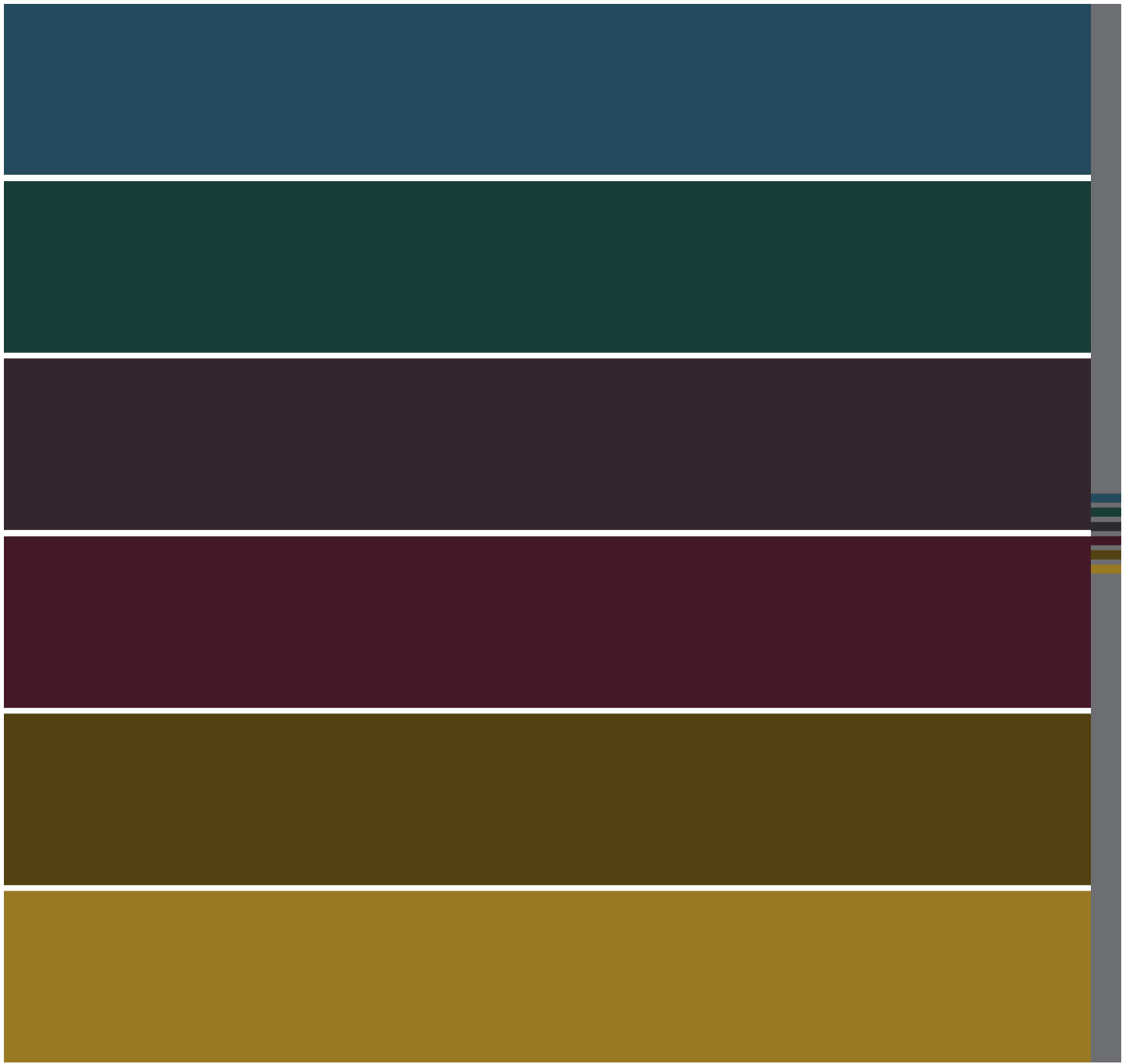
6. REFERENCIAS

- Jönsson EH, Wasling HB, Wagnbeck V, *et al.* Unmyelinated tactile cutaneous nerves Signal erotic sensations. *J Sex Med.* 2015; 12:1338-45.
- Keysers C, Kaas JH, Gazzola V. Somatosensation in social perception. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11:417-28.
- Lauronen L, Nevalainen P, Wikström H, *et al.* Immaturity of somatosensory cortical processing in human newborns. *Neuroimage.* 2006; 33:195-203.
- Li L, Rutlin M, Abaira VE, *et al.* The functional organization of cutaneous low-threshold mechanosensory neurons. *Cell.* 2011; 147:1615-627.
- Mahmud AA, Nahid NA, Nassif C, *et al.* Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures. *Clin Genet.* 2017; 91:470-5.
- Maksimovic S, Baba Y, Lumpkin EA. Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-tuch receptor. *Ann NY Acad Sci.* 2013; 1279:13-21.
- Malinovsky L. Sensory nerve formations in the skin and their classification. *Microsc Res Tech.* 1996; 34:283-301.
- Maricich SM, Morrison KM, Mathes EL, *et al.* Rodents rely on Merkel cells for texture discrimination tasks. *J Neurosci.* 2012; 32:3296-300.
- Masson HL, Van De Plas S, Daniels N, *et al.* The multidimensional representational space of observed socio-affective touch experiences *Neuroimage.* 2018; 175:297-314.
- McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34:148-59.
- McGlone F, Wessberg J, Olausson H. Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron* 2014; 82:737-55.
- Melzack R, Wal, PD. On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain* 1962; 85:331-356.
- Melzack R, Wal, PD. Pain mechanisms: a new theory. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science.* 1965; 150:971-9.
- Morrison I, Löken LS, Olausson H. The skin as a social organ. *Exp. Brain Res.* 2010; 204:305-14.
- Morrison KM, Miesegeas GR, Lumpkin EA, *et al.* Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage. *Dev Biol.* 2009; 336:76-83.
- Nevalainen P, Lauronen L, Pihko E. Development of Human Somatosensory Cortical Functions - What have We Learned from Magnetoencephalography: A Review. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8:158.
- Nicolelis MA, De Oliveira LM, Lin RC, *et al.* Active tactile exploration influences the functional maturation of the somatosensory system. *J Neurophysiol.* 1996; 75:2192-6.
- Olausson H, Lamarre Y, Backlund H, *et al.* Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci.* 2002; 5:900-4.
- Olausson H, Wessberg J, Morrison I, *et al.* The neurophysiology of unmyelinated tactile afferents. *Neurosci. Biobehav Rev.* 2010; 34:185-91.
- Olson W, Dong P, Fleming M, *et al.* The specification and wiring of mammalian cutaneous low-threshold mechanoreceptors. *Wiley Interdiscip. Rev Dev Biol.* 2016; 5:389-404.
- Paré M, Behets C, Cornu O. Paucity of presumptive Ruffini corpuscles in the index finger pad of humans. *J Comp Neurol.* 2003; 456:260-6.
- Paré M, Elde R, Mazurkiewicz JE, *et al.* The Meissner corpuscle revised: a multiafferented mechanoreceptor with nociceptor immunochemical properties. *J Neurosci.* 2001; 21:7236-46.
- Pawson L, Slepecky NB, Bolanowski SJ. Immunocytochemical identification of proteins within the Pacinian corpuscle. *Somatosens Mot Res.* 2000; 17:159-70.

EL TACTO. TOCAR Y SENTIR

- Pihko E, Lauronen L. Somatosensory processing in healthy newborns. *Exp Neurol.* 2004; 190 Suppl1: S2-7.
- Pihko E, Nevalainen P, Stephen J, *et al.* Maturation of somatosensory cortical processing from the birth to adulthood revealed by magnetoencephalography. *Clin Neurophysiol.* 2009; 120:1552-61.
- Pleger B, Villringer A. The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol.* 2013; 103:76-97.
- Reed-Geaghan EG, Maricich SM. Peripheral Somatosensation: A Touch of Genetics. *Curr Opin Genet Dev.* 2011; 21:240-8.
- Rice FL, Albrecht PJ. Cutaneous Mechanisms of Tactile Perception: Morphological and Chemical Organization of the Innervation to the Skin. In: *The Senses: A Comprehensive Reference*; Basbaum, A., Kaneko, A., Shepherd, G., Westheimer, G., Eds.; Academic Press: San Diego, USA, 2008; 6:1-32.
- Roudaut Y, Lonigro A, Coste B, *et al.* Touch sense: functional organization and molecular determinants of mechanosensitive receptors. *Channels (Austin).* 2012; 6:234-45.
- Sann C, Streri A. The limits of newborn's grasping to detect texture in a cross-modal transfer task. *Infant Behav Dev.* 2008; 31:523-31.
- Schneider KB, Muller CL, Veenstra-VanderWeele J, *et al.* Genetic variation in serotonin transporter modulates tactile hyperresponsiveness in ASD. *Re. Autism Spectr Disord.* 2015; 10:93-100.
- Schlacke T. Determination of hair structure and shape. *Seminars in cell & developmental biology.* 2007; 18:267-73.
- Sufka K, Pprice DD. Gate Control Theory Reconsidered. *Brain Mind.* 2002; 3:277-90.
- Van Keymeulen A, Mascré G, Kass Youseff K, *et al.* Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J Cell Biol.* 2009; 187:91-100.
- Vega JA, García-Suárez O, Montañó JA, *et al.* The Meissner and Pacinian sensory corpuscles revisited new data from the last decade. *Microsc Res Tech.* 2009; 72:299-309.
- Vega JA, Haro JJ, Del Valle ME. Immunohistochemistry of human cutaneous Meissner and Pacinian corpuscles. *Microsc Res Tech.* 1996; 34:351-361.
- Vega JA, López-Muñiz A, Calavia MG, *et al.* Clinical implication of Meissner's corpuscles. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012; 11:856-68.
- Woo SH, Lumpkin EA, Patapoutian A. Merkel cells and neurons keep in touch. *Trends Cell Biol.* 2015; 25:74-81.
- Woodbury CJ, Koerber HR. Central and peripheral anatomy of slowly adapting type I low-threshold mechanoreceptors innervating trunk skin of neonatal mice. *J Comp Neurol.* 2007; 505:547-61.
- Wu G, Ekedahl R, Hallin RG. Clustering of slowly adapting type II mechanoreceptors in human peripheral nerve and skin. *Brain.* 1998; 121:265-79.
- Xiao Y, Williams JS, Brownell I. Merkel cells and touch domes: More than mechanosensory functions? *Exp Dermatol.* 2014; 23:692-5.
- Zelená J. Nerves and mechanoreceptors. Chapman & Hall, London. 1994.
- Zimmerman A, Bai L, Ginty DD. The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science.* 2014; 346:950-4.





*No hay algo que conozcamos que no provenga de la percepción de los sentidos,
de la comprensión del alma y del entendimiento de la mente.*

ARISTÓTELES

De los sentidos aristotélicos clásicos (vista, oído, tacto, olfato y gusto) el del tacto es el menos conocido a pesar de que muchos aspectos de la interacción con el entorno son táctiles y digitales. El sentido del tacto es capaz de detectar diferentes cualidades de un objeto (forma, tamaño, rugosidad, dureza) pero también es capaz de desencadenar emociones intensas. La riqueza y variedad del universo táctil, que incluye aspectos tan dispares como la percepción de la superficie pulida de una esfera de metal, de un soplo, de un golpe contundente, o el contacto erótico es, en realidad, la interpretación que hace el cerebro de distintas fuerzas mecánicas que actúan sobre la piel y los receptores sensitivos que hay en ella. Y el cerebro las diferencia y reacciona de manera diferente ante cada una de ellas. Tacto es reconocer un objeto sin la intervención de otros sentidos y el escalofrío que desencadena un soplo sobre el vello; identificar sin emoción una pelota de tenis y la ternura del contacto con un muñeco de peluche. Lo que denominamos tacto, o lo que el cerebro percibe como tal es, pues, una integración compleja de lo que transmiten distintos tipos de órganos sensoriales presentes en la piel. En palabras de Zimmerman y colaboradores: «Al igual que los instrumentos individuales en una orquesta, cada subtipo de órgano sensorial cutáneo transmite una característica específica de las fuerzas que actúan sobre la piel, culminando colectivamente en una sinfonía musical de impulsos neuronales que el cerebro traduce como el tacto».

Las fuerzas transformadas en simple tacto y en emociones táctiles tienen repercusión afectiva y social. El tacto desempeña un importante rol en la socialización y formación de las estructuras sociales y de convivencia; «hacer las cosas con tacto» significa convencer sin causar daños en la relación con nuestros congéneres.

*De todos los sentidos la vista es la más superficial;
el oído, el más orgulloso; el olfato, el más voluptuoso;
el gusto, el más supersticioso e inconstante;
el tacto, el más profundo.*

D. DIDEROT

ISBN 978-956-01-0874-6



9 789560 108746

