




ARTÍCULO ESPECIAL

En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2021


In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2021 Prize in Physiology and Medicine

Francisco J. Sánchez-Muniz¹, Jesús M Culebras², Luis Vicente-Vacas³


¹ *Catedrático Emérito de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España*

 <https://orcid.org/0000-0002-2660-5126>

² *De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Miembro de Número y de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Académico Asociado al Instituto de España. AcProfesor Titular de Cirugía. Director, Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de NUTRICION HOSPITALARIA, España*

 <https://orcid.org/0000-0003-3234-6957>

³ *Editor de Journal of Negative & No Positive Results. España*

 <https://orcid.org/0000-0002-4701-4149>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frasan@ucm.es (Francisco J. Sánchez-Muniz).

Recibido el 18 de diciembre de 2021; aceptado el 28 de diciembre de 2021.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2021. JONNPR. 2021;7(N):nnn-nn. DOI: 10.19230/jonnpr.4650

How to cite this paper:

Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2021 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2021;7(N):nnn-nn. DOI: 10.19230/jonnpr.4650



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.



Es este corto artículo una continuación del homenaje que JONNPR dio a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en previas ediciones de 2017-2020 ⁽¹⁻⁴⁾. Esta iniciativa tiene la finalidad de recordar la importancia que alcanzan en el mundo científico los premios Nobel y poner de manifiesto los méritos que reúnen aquellos a los que el Instituto Karolinska reconoce año a año como merecedores de tan importante galardón. Este año ha recaído sobre los descubrimientos de un aspecto fundamental de la fisiología de los receptores que tiene que ver con aspectos particulares del tacto y del dolor, de importancia indiscutible para la humanidad ⁽⁵⁾.

Este artículo desearía que la información científica no se quede solo en noticia ⁽⁶⁾, y que de alguna forma despierte en nuestros lectores curiosidad y ánimo para profundizar en los descubrimientos que los galardonados con su equipo hicieron en beneficio para la humanidad y la compartan en nuestra revista.

Al igual que en las publicaciones en JONNPR sobre los Premios Nobel de 2019 y 2020 ^(3,4), queremos recordar en la importancia de rescatar del olvido aquellos estudios de Fisiología y Medicina que fueron galardonados con el Nobel entre los años 2000 y el 2016 y queremos anunciar a nuestros lectores que se encuentra en proyecto para su publicación una actualización de la importancia que tuvo y tiene el Premio Nobel concedido en 2016 que recayó en Yoshinori Ohsumi por sus investigaciones sobre la autofagia, un aspecto en el que se encuentran implicados algunos científicos españoles de gran renombre como Ana María Cuervo que hace pensar que en la naturaleza todo tiene un porqué y que el “reciclado”, no es sólo un proceso de limpieza, es un proceso complejo, controlado por genes, que permite la renovación celular y asegurar una vida larga y de calidad ⁽⁷⁾, dando vida a los años más que años a la vida.

La noticia sobre la concesión de los Premios Nobel salió a los medios el primer lunes del mes de octubre, es decir el día 4 pasado y es merecedora de este y otros muchos homenajes. Como en años anteriores resaltaremos la figura de Alfred Nobel y la importancia que tienen estos premios en el contexto de la ciencia de las últimas décadas.

Alfred Nobel nació el 21 octubre de 1833 en Estocolmo (Suecia) y falleció el 10 de diciembre de 1896 en San Remo (Italia) (**Figura 1**).



Figura 1. La medalla del Premio Nobel donde aparece la figura de Alfred Nobel y los años de su nacimiento y defunción

Como hemos señalado de forma repetida en nuestros anteriores homenajes de 2017, 2018, 2019 y 2020 ⁽¹⁻⁴⁾, Nobel, fue ingeniero e inventor, del que se conocen 350 inventos, sobresaliendo por razones evidentes, el de la dinamita, por su enorme importancia en el desarrollo de las vías de comunicación, pero que también por su papel negativo y decisivo originado muchas muertes en las guerras pasadas. A este respecto Alfred fue confundido con su hermano Ludving, y un periódico de la época publicó erróneamente su muerte diciendo que *el mercader de la muerte había muerto*, noticia-que posiblemente indujo a Nobel a crear el premio de la Paz, para paliar parcialmente el mal potencial que podía haber generado para la humanidad por el descubrimiento de la dinamita. Alfred Nobel, posibilitó con su fortuna, la creación de un fondo para poder premiar a aquellas personas que sobresalieran de forma determinante en los campos de la Paz, Literatura, Fisiología o Medicina, Física y Química y muy posteriormente en Economía ⁽⁶⁾. A lo largo de su historia, y quizá para intentar alejarse de la polémica, el Nobel de la Paz se ha entregado, desde 1952, también a reconocidos activistas, como Desmond Tutu, Andrei Sajarov o Teresa de Calcuta. Posteriormente, se han dado también a organizaciones, como el Alto Comisionado para los Refugiados de las Naciones Unidas (Acnur). Al interpretar la instrucción de Nobel de manera más abierta, el Comité Noruego ha incluso entregado en ocasiones anteriores el Nobel de la Paz a activistas



medioambientales, como en 2004 a la keniana Wangari Maathai o compartido al vicepresidente estadounidense Al Gore en 2007, por sus "esfuerzos en propagar el conocimiento sobre el cambio climático creado por el hombre" (9). En el año 2020, el Premio Nobel de la Paz recayó en el Programa Mundial de alimentos, un programa de la Organización de las Naciones Unidas que distribuye alimentos para apoyar proyectos de desarrollo, refugiados de larga duración y personas desplazadas. También proporciona comida de emergencia en caso de desastres naturales o provocados por el hombre, por su esfuerzo en impedir que se utilizara al "hambre" como arma de guerra (10).

Los Premios Nobel, instituidos por el químico e inventor Alfred Nobel en su testamento, y organizados y administrados desde hace más de un siglo por la Fundación Nobel (1-4), constituyen uno de los galardones más prestigiosos del mundo y se concede tal como figura en la página oficial del Premio *For the greatest benefits to humankind*" (traducción libre al castellano "Para mayor beneficio de la humanidad" (5) (Figura 2).

Todos los premios llevan incluida una dotación económica, que este año asciende a 10 millones de coronas suecas (prácticamente 1 millón de euros o 1,14 millones de dólares USA), a repartir en caso de que haya más de un galardonado.

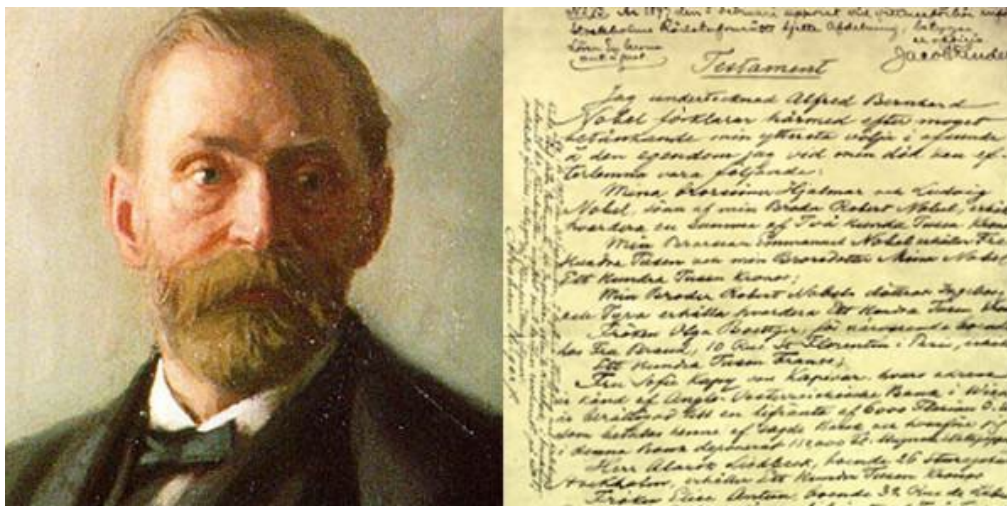


Figura 2. Alfred Nobel, inventor y fundador de los Premios Nobel junto a un fragmento de su testamento, donde se hace constar la última voluntad del inventor en relación con los Premios que llevan su nombre

(11) <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oq>

Durante seis días laborables, hemos ido conociendo en 2021, los nombres y las peculiaridades de los científicos y personalidades galardonadas por el Premio Nobel. Así el



lunes 4 de octubre llegó la primera noticia sobre el de Medicina y Fisiología que entrega el Instituto Karolinska de Estocolmo. El martes 5 correspondió al de Física, el miércoles 6 al de Química, el jueves 7 al de Literatura, el viernes 8 el de la Paz, terminando el lunes 11 de octubre con el de Economía. Desafortunadamente, los anuncios han sido virtuales y con una mínima presencia de periodistas acreditados, debido a la inseguridad en temas de salud que está provocando pandemia COVID-19.

Esta reseña de octubre fue un prolegómeno de lo que ha acontecido hace sólo una semana, específicamente el diez de diciembre, en la ceremonia de entrega de los premios Nobel y el reconocimiento oficial de los galardonados y que es además conmemorativa de la muerte de Alfred Nobel (Figura 1). Debido a que Noruega formaba parte del Reino de Suecia y por deseo expreso de Alfred Nobel, el premio de la Paz es el único que se falla y entrega fuera de Suecia

Tradicionalmente, con la excepción de los años de las dos guerras mundiales, a primeros de diciembre tiene lugar la doble ceremonia de los Premios Nobel, la primera con entrega del Premio Nobel de la Paz en el Ayuntamiento de Oslo y, horas más tarde, en el Konserthus de Estocolmo donde se conceden los demás galardones.

No obstante, tal como comentan los medios, por segundo año desde 2020, el diez de diciembre, la entrega del Premio Nobel de la Paz en Oslo se ha realizado en presencia de una muy escasa audiencia en el *Atrium* de la Facultad de Derecho de la Universidad de Oslo, mientras que el resto de ganadores recibirán sus medallas y diplomas en casa y la ceremonia de entrega se realizará por videoconferencia ⁽¹²⁾.

El Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 2021. El comienzo de la andadura de los Premios Nobel para el 2021 tuvo lugar en septiembre del año 2020 en el que el Comité Nobel de Fisiología y Medicina (compuesto por cinco miembros elegidos por un período de tres años según los Estatutos de la Fundación Nobel, además del Secretario de la Asamblea Nobel) envió invitaciones confidenciales a personas cualificadas en el ámbito de la Fisiología y la Medicina, para que propusieran los nombres de candidatos para el Premio Nobel de Medicina, con la limitación de que no pueden auto-votarse. Entre estas personas cualificadas se han encontrado aquellas galardonadas previamente con el Premio Nobel de Medicina, los miembros del Instituto Karolinska, los miembros de la Real Academia Sueca de las Ciencias, o profesores universitarios de los países escandinavos de Fisiología y Medicina. Las propuestas de las personas cualificadas han debido ser enviadas al Comité Nobel de Medicina antes del 31 de enero del año 2021. Como otras veces, el Comité durante el mes de febrero examinó los



nombres propuestos para los Premios Nobel de Medicina y posteriormente durante los meses de marzo a mayo, el Comité Nobel de Medicina consultó con diferentes expertos los nombres de estos candidatos preliminares. Posteriormente el Comité Nobel de Medicina realizó un informe recabando todos los antecedentes y lo remitió a la Asamblea Nobel. En dicha Asamblea Nobel se debatió en dos reuniones distintas el informe del Comité, hasta posteriormente en octubre dar a conocer en quién ha recaído.

Predecir los galardonados con un Premio Nobel raya lo imposible, salvo en ciertas ocasiones. Como todos los años hay cientos de investigadores que merecen cada uno de estos galardones y aún no lo han recibido; y cada año se añaden decenas de nuevos candidatos. Todos los años *Clarivate* (Clarivate Citation Laureates), una lista de candidatos considera aproximarse a quién ganará el Premio Nobel dentro de su respectivo campo ^(13,14), añade nuevos candidatos en función de las citas a sus artículos en el Web of Knowledge. El listado va creciendo año a año y se publica completo en el Hall of Citation Laureates. Obviamente, los candidatos de años previos siguen siendo candidatos firmes al galardón, sobre todo porque acumulan nominaciones a sus candidaturas. De hecho, los galardonados con el premio Nobel de Medicina de 2018 James Patrick Allison y Tasuku Honjo, aparecieron en la lista del *Clarivate* del 2016, y David Jay Julius premio en el 2021, en la del 2014.

Este año 2021, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska ha decidido otorgar el Premio Nobel de Fisiología o Medicina conjuntamente a David Julius y Ardem Patapoutian (Figura 3) por su descubrimiento de los “receptores de la temperatura y el tacto”. Curiosamente David Julius, aparecía por primera vez en las listas del *Clarivate* de 2014, aunque su nombre no se registró posteriormente en las candidaturas de 2015 a 2021.



Figura 3. David Julius, fisiólogo estadounidense de 66 años y Ardem Patapoutian, biólogo estadounidense de origen libanés de 54 años, ambos galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2021, por sus descubrimientos sobre los receptores de temperatura y tacto ⁽¹⁵⁾.

Fuente.

https://www.google.com/search?q=premios+nobel+2021+ganadores&rlz=1C1CHBD_esES895ES895&oq=premios+nobel+en+2021&aqs=chrome.1.69i57j0i22i30i9.8815j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8

De manera muy breve y basándonos en datos bibliográficos aportados en la página del Premio Nobel ^(12,15) y en otras a las que hemos tenido acceso muy recientemente, comentaremos los principales hitos relacionados con los estudios premiados con el Nobel. Según ha destacado la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska en un comunicado, el trabajo de los investigadores premiados ha desvelado “uno de los secretos de la naturaleza” al explicar la base molecular para sentir el calor, el frío y la fuerza mecánica, fundamental para nuestra capacidad de sentir. Los descubrimientos premiados se enfocan en dilucidar sus funciones en una variedad de procesos fisiológicos. Este conocimiento se está utilizando para desarrollar tratamientos para una variedad de enfermedades, incluido el dolor crónico.

David Jay Julius, es un fisiólogo estadounidense nacido el 4 de noviembre de 1955, en Nueva York (USA). En 1984 recibió el título de Doctor por la Universidad de Berkeley y fue becario postdoctoral en la Universidad de Columbia en Nueva York. Posteriormente, en 1989, fue contratado por la Universidad de California, San Francisco de la que es ahora Profesor. Julius, además, ganó en 2010 el premio Príncipe de Asturias.

Ardem Patapoutian, es un biólogo y neurocientífico que nació en Beirut (Líbano) en 1967, Posteriormente se desplazó desde un Beirut destrozado por la guerra a los Ángeles, EE.



UU., donde se nacionalizó como estadounidense. En 1996 recibió el título de Doctor por el Instituto de Tecnología de California en Pasadena, EE. UU. Fue becario postdoctoral en San Francisco en la Universidad de California. Desde 2000, trabaja en el Centro de Investigación Scripps de La Jolla, California, en el que figura en la actualidad como Profesor. Desde 2014 es investigador en Instituto médico Howard Hughes.

Según el informe razonado del comité del Nobel ⁽¹⁶⁾, a finales de la década de 1990, David Julius de la Universidad de California, San Francisco, EE. UU., comenzó a trabajar con la capsaicina, la molécula presente en guindillas y pimientos que provoca sensación de calor y ardor al gusto ⁽¹⁷⁾. Julius y col. crearon una biblioteca de millones de fragmentos de ADN correspondientes a genes que se expresan en las neuronas sensoriales que pueden reaccionar al dolor, el calor y el tacto. Julius y sus colegas plantearon la hipótesis de que la biblioteca incluiría un fragmento de ADN que codifica la proteína capaz de reaccionar con la capsaicina. Expresaron genes individuales de esta colección en células cultivadas que normalmente no reaccionan a la capsaicina. Después de una búsqueda laboriosa, se identificó un solo gen que podía hacer que las células fueran sensibles a la capsaicina ⁽¹⁸⁾ (Figura 2).

Otros experimentos revelaron que el gen identificado codificaba una nueva proteína de canal iónico y este receptor de capsaicina recién descubierto se denominó más tarde TRPV1 (The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, de su denominación en inglés). Posteriormente comprobaron su importancia en modelos *knockout* de capsaicina e investigaron la capacidad de respuesta al calor, descubriendo que los TRVP1 eran receptores sensibles al calor que se activaban a temperaturas que se perciben como dolorosas ⁽¹⁹⁾ (Figura 4).

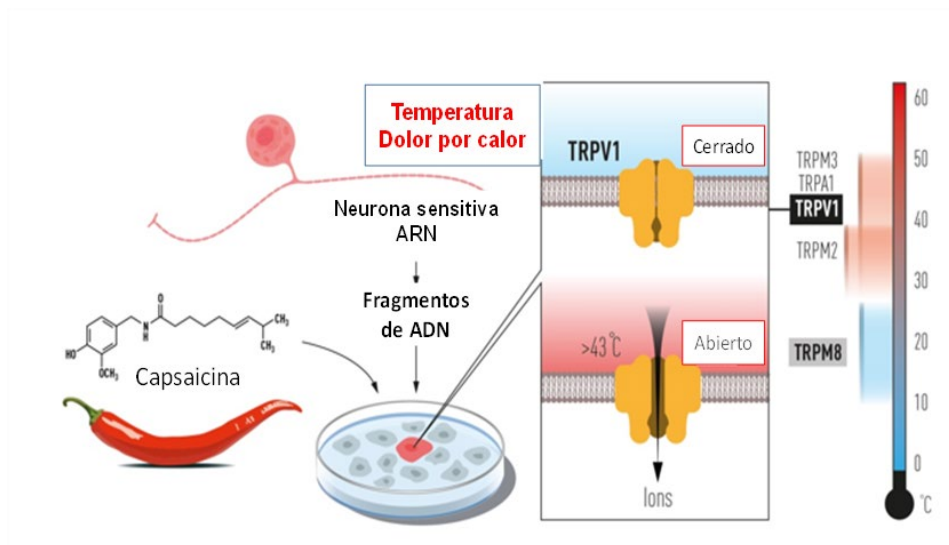


Figure 4. David Julius usó capsaicina de los pimientos picantes para identificar TRPV1, un canal iónico activado por calor que produce sensación dolorosa. Se identificaron adicionales, canales iónicos relacionados que permiten, hoy, entender cómo diferentes temperaturas pueden inducir señales eléctricas en el sistema nervioso. Modificado de The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustrador: Mattias Karlén ⁽¹⁶⁾

El descubrimiento de TRPV1 fue crucial y abrió el camino para desentrañar receptores adicionales sensibles a la temperatura (Figura 4). David Julius y Ardem Patapoutian, independientemente, utilizaron mentol para identificar el TRPM8 (Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8, de su denominación en inglés) un receptor que se activa por el frío ^(20, 21). Se identificaron canales iónicos adicionales relacionados con TRPV1 y TRPM8 y se descubrió que se activan mediante un intervalo diferente de temperaturas. Estos hallazgos dieron lugar a la identificación de otros receptores involucrados en los diferentes grados de frío, calor y el dolor asociado a ellos. Muchos laboratorios llevaron a cabo programas de investigación para investigar las funciones de estos canales en la sensación térmica mediante el uso de ratones manipulados genéticamente que carecían de estos genes recién descubiertos. El descubrimiento de David Julius del receptor TRPV1 fue el gran avance que permitió comprender cómo las diferencias de temperatura pueden inducir señales eléctricas en el sistema nervioso. En la actualidad, Julius estudia venenos de arañas y reptiles y su conexión con el dolor.

Otro aspecto no esclarecido en aquella época, bajo el punto de vista de la biología molecular era cómo los estímulos mecánicos podían convertirse en potenciales de acción generando la sensación táctil y/o de presión. Los investigadores habían encontrado



previamente sensores mecánicos en bacterias, pero los mecanismos subyacentes al tacto en los vertebrados seguían siendo desconocidos. Patapoutian y col. identificaron por primera vez una línea celular que emitía una señal eléctrica cuantificable cuando se dañaban células aisladas con una micropipeta. Se asumió que el receptor activado por fuerza mecánica era un canal iónico y posteriormente se identificaron 72 genes candidatos que codificaban a posibles receptores. Estos autores fueron inactivándolos hasta descubrir el gen responsable de la mecanosensibilidad en las células estudiadas. El silenciamiento de ese gen provocó que las células se volvieran insensibles a la estimulación con las punciones con la micropipeta. Se había descubierto un nuevo canal iónico mecanosensible al que se le dio el nombre de Piezo1, por su relación con el término griego *píesi* que significa presión. A través de su similitud con Piezo1, se descubrió un segundo gen al que se denominó Piezo2 ⁽²²⁾. Se encontró que las neuronas sensoriales expresaban altos niveles de Piezo2 y estudios posteriores establecieron firmemente que Piezo1 y Piezo2 son canales iónicos que se activan directamente por el efecto de presión sobre las membranas celulares (Figura 5).

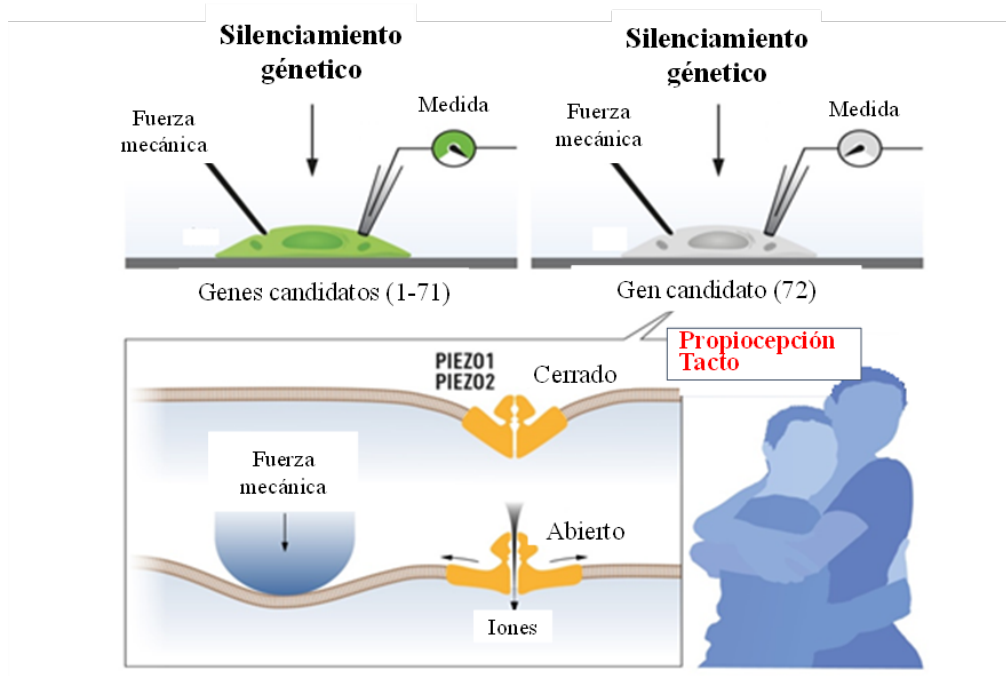


Figure 5. Patapoutian y col. utilizaron células cultivadas sensibles a cambios mecánicos e identificaron un canal que se activaba por fuerzas mecánicas. Después de un trabajo minucioso, identificaron al receptor Piezo1 y posteriormente a otro receptor de canal iónico al que llamaron Piezo2. Modificado de The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Illustrator: Mattias Karlén ⁽¹⁵⁾



El avance de Patapoutian dio lugar a una serie de artículos de su grupo y de otros, que demostraban que el canal iónico Piezo2 es esencial para el sentido del tacto ⁽²³⁾. Además, se demostró que Piezo2 desempeña un papel clave en la detección de importancia crítica de la posición y el movimiento del cuerpo, conocida como propiocepción ⁽²⁴⁾. En trabajos posteriores, se ha demostrado que los canales Piezo1 y Piezo2 regulan procesos fisiológicos importantes adicionales, como la presión arterial, la respiración y el control del volumen de orina en la vejiga urinaria.

En la piel y otros órganos hay terminaciones nerviosas conocidas como receptores sensoriales que permiten distinguir selectivamente la intensidad de un estímulo físico o químico. Estos receptores están normalmente cerrados. Cuando hay un estímulo se abren y dejan pasar iones de sodio generando un impulso nervioso que va hasta el cerebro. Estos autores han definido que la sequedad de los ojos se percibe a través del receptor TRPM8, encargado de sentir el frío, lo que permite generar esa señal, de forma que se activa el parpadeo y el lagrimeo” ⁽²⁵⁾.

Hoy además conocemos que en estos receptores se produce un cambio iónico que es transitorio y que está relacionado con la entrada de calcio a la célula y la captación de ese catión por las mitocondrias, retículo endoplásmico y membrana celular y nuclear ⁽²⁶⁾. En algunos casos, cuando el cambio es lesivo se producen sustancias que evitan que el cambio iónico del receptor sea transitorio produciéndose hiperactividad del receptor. Así, tras un episodio de dolor intenso estos receptores pueden quedar afectados por las moléculas que generan inflamación, de forma que siguen generando señales de dolor durante mucho tiempo y la zona afectada queda sensibilizada a largo plazo ^(25, 27, 28).

Según concluye el comunicado del Instituto Karolinska ⁽¹⁶⁾ los descubrimientos revolucionarios de los canales TRPV1, TRPM8 y Piezo1 y 2 por los premiados en 2021 han permitido comprender cómo el calor, el frío y la fuerza mecánica pueden iniciar los impulsos nerviosos que permiten percibir y adaptarnos al mundo que nos rodea. Los canales TRP son fundamentales para nuestra capacidad de percibir la temperatura. El canal Piezo2 nos dota del sentido del tacto y la capacidad de sentir la posición y el movimiento de las partes de nuestro cuerpo. Los canales TRP y Piezo también contribuyen a numerosas funciones fisiológicas adicionales que dependen de la detección de temperatura o estímulos mecánicos. La intensa investigación en curso que se originó a partir de los descubrimientos galardonados con el Premio Nobel de este año se centra en dilucidar sus funciones en una variedad de procesos fisiológicos. Este conocimiento se está utilizando para desarrollar tratamientos para una amplia



gama de enfermedades, incluido el dolor crónico. Por último, señalar que estas investigaciones abren todo un campo para la obtención de compuestos activos que puedan modificarlas y tratar dolencias como el dolor crónico e inflamatorio ^(25, 27, 28).

En un trabajo próximo nos comprometemos a desarrollar con más detalle información referente a los Receptores de potencial transitorio (TRP) con especial mención de los diferentes tipos conocidos, de los mecanismos moleculares que llevan a su activación y de la función fisiológica en el que están implicados, así como las perspectivas futuras en las que su estimulación o silenciamiento puedan tener importancia terapéutica.

Referencias

1. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR 2017; 2(11): 577-580.
2. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2018 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR 2018; 3(11): 857-665.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. We pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2019 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR 2020; 5(3):236-245.
4. Sánchez-Muniz FJ, Culebras J, Vicente Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2020. JONNPR 2020; 5(11):1277-1295.
5. Premio Nobel de Medicina 2021: Página Oficial. <https://www.nobelprizemedicine.org/the-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-2021/>
6. Mayor Zaragoza F, Bastida Codina S, Sánchez-Muniz FJ. El papel de los medios en la obesidad. En: Monografía XLVI "IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad". Sánchez-Muniz FJ (ed.) Bastida Codina S, Gesteiro Alejos E, Garcimartín Álvarez A (co-ed). Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. 2018, pp.45-63.
7. Bourdenx M, Martín-Segura A, Scivo A, Rodríguez-Navarro JA, Kaushik S, Tasset I, Diaz A, Storm NJ, Xin Q, Juste YR, Stevenson E, Luengo E, Clement CC, Choi SJ, Krogan NJ, Mosharov EV, Santambrogio L, Grueninger F, Collin L, Swaney DL, Sulzer D, Gavathiotis E, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome. Cell. 2021; 184(10):2696-2714.



8. Rincón del vago <https://www.rincondelvago.com/informacion/premios-nobel/>
9. https://www.elconfidencial.com/mundo/2021-10-08/premio-nobel-de-la-paz-2021_3302898/
10. Iglesias Fortes S, Sánchez-Muniz FJ. El Premio Nobel de la Paz 2020 se concede al Programa Mundial de los Alimentos. Un pequeño reconocimiento de los que amamos la Nutrición y admiramos a los que luchan contra el hambre en el mundo. JONNPR 2020; 5(11):1296-1310.
11. <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefoxb&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oq>
12. https://es.wikipedia.org/wiki/Premio_Nobel_de_la_Paz_2021
13. https://en.wikipedia.org/wiki/Clarivate_Citation_Laureates
14. <https://www.prnewswire.com/news-releases/clarivate-unveils-citation-laureates2021--annual-list-of-researchers-of-nobel-class-301382294.html>
15. https://www.google.com/search?q=premios+nobel+2021+ganadores&rlz=1C1CHBD_esES895ES895&oq=premios+nobel+en+2021&aqs=chrome.1.69i57j0i22i30i9.8815j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8
16. Nobelförsamlingen. The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Karolinska Institute 2021. pp 1-7.
17. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389:816-824.
18. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 1998; 21:531-543.
19. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 2000; 288:306-313.
20. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2002; 416:52-58.
21. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell 2002; 108:705-715



-
22. 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
 23. 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* 2014; 516:121-125.
 24. Woo S-H, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, Jessell TM, Wilkinson KA, Patapoutian A. Piezo2 is the principal mechonotransduction channel for proprioception. *Nature Neuroscience* 2015; 18:1756-1762
 25. Piña R, Ugarte G, Campos M, Íñigo-Portugués A, Olivares E, Orio P, Belmonte C, Bacigalupo J, Madrid R. Role of TRPM8 channels in altered cold sensitivity of corneal primary sensory neurons induced by axonal damage. *J Neurosci* 2019; 39(41): 8177-8192.
 26. Herrera E, Galindo R, Días IJ, Vargas L. Los canales TRP y su participación en la termotransducción. *Salud UIS* 2008; 40:110-119
 27. Sandri A, Cecchini MP, Riello M, Zanini A, R Nocini R, Fiorio M, Tinazzi M. Pain, smell, and taste in adults: a narrative review of multisensory perception and interaction. *Pain Ther* 2021; 10:245–268
 28. Falcón D, Galeano-Otero I, Calderón-Sánchez E, Del Toro R, Martín-Bórnez M, Rosado JA, Hmadcha A, Smani T. TRP Channels: Current perspectives in the adverse cardiac remodeling. *Front. Physiol.* 2019; 10:159.