

RECEPTORES DEL SABOR AMARGO: MÁS ALLÁ DE LA LENGUA, EXPRESIÓN Y FUNCIÓN EN EL MÚSCULO LISO

HERMINIA CHÁVEZ ARELLANO,¹ GUSTAVO ADOLFO ROBLES MARES,² ALVARO MUÑOZ TOSCANO,³ VÍTOR S. FERNANDES⁴

RESUMEN

Inicialmente, se creía que los receptores TAS2R solo estaban en las células gustativas de la lengua, desde donde enviaban señales al sistema nervioso central para evitar la ingestión de plantas tóxicas. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado la expresión de estos en otros tejidos, incluidos el músculo liso de las vías respiratorias, arterias, detrusor, células estomacales y endometrio.

Esta revisión investigó la expresión y función de los TAS2R en el músculo liso mediante una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scielo, siguiendo las indicaciones PRISMA y usando las palabras clave: *receptores del sabor amargo, función y músculo liso*. Se analizaron 30 de 34 artículos obtenidos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

En humanos, los subtipos TAS2R2, TAS2R10, TAS2R14 y TAS2R31 son los más expresados en el músculo liso de las vías respiratorias. Los agonistas de estos receptores provocan una relajación del músculo liso comparable a la de los broncodilatadores β -agonistas, lo que sugiere que podrían utilizarse en tratamientos para el asma y la EPOC. Además, algunos agonistas de TAS2R han demostrado ser más efectivos que los broncodilatadores adrenérgicos actuales

1 Maestría en Estudios Transdisciplinarios en Ciencia y Tecnología, Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara, Colotlán, Jalisco, México.

2 Maestría en Estudios Transdisciplinarios en Ciencia y Tecnología, Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara, Colotlán, Jalisco, México.

3 Maestría en Estudios Transdisciplinarios en Ciencia y Tecnología y Departamento de Bienestar y Desarrollo Sustentable, Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara, Colotlán, Jalisco, México.

4 Autor de correspondencia. Profesor Asistente de Fisiología. Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. vleite@ucm.es

tanto en ratones como en humanos, por lo que ofrecen mejores opciones de tratamiento para el asma.

Los TAS2R también están presentes en el sistema gastrointestinal, donde modulan niveles hormonales y mejoran la secreción de líquidos corporales. Se ha observado su participación en la homeostasis energética y la secreción de hormonas como la ghrelina. En el sistema cardiovascular, los TAS2R desempeñan funciones inotrópicas y generan relajación de la aorta y otras arterias, lo que sugiere un papel en la regulación del tono vascular.

En el sistema genitourinario, los TAS2R regulan respuestas inflamatorias y la contractilidad del músculo detrusor, proporcionando potencial para tratar la vejiga hiperactiva. Además, parecen influir en la relajación del miometrio, por lo que representan una diana para el desarrollo de tocolíticos eficaces en la gestión del parto prematuro.

En conclusión, los TAS2R están ampliamente distribuidos en varios tejidos fuera de la cavidad oral, y desempeñan funciones cruciales en la regulación fisiológica. Los agonistas de TAS2R podrían ser prometedores para nuevos tratamientos de enfermedades respiratorias, cardiovasculares, gastrointestinales y genitourinarias. No obstante, se requieren estudios adicionales para esclarecer sus mecanismos de acción y explorar otras funciones potenciales.

Palabras clave: receptores del sabor amargo, musculo liso.

INTRODUCCIÓN

Existen tres tipos de músculos: liso, cardíaco y esquelético. El liso, a diferencia de los otros, carece de estrías. Las capas de las células de este son las responsables de recubrir las paredes de los distintos órganos huecos; además, su función de contracción es controlada por el sistema nervioso autónomo. Esta actividad contráctil se inicia por medio del Ca^{2+} en interacción con la calmodulina, lo cual estimula la fosforilación de la cadena ligera de miosina. La sensibilización de las proteínas de contracción se da por la vía Rho/Rho quinasa, con la que se inhibe la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina, y con esto se obtiene la generación de fuerza.

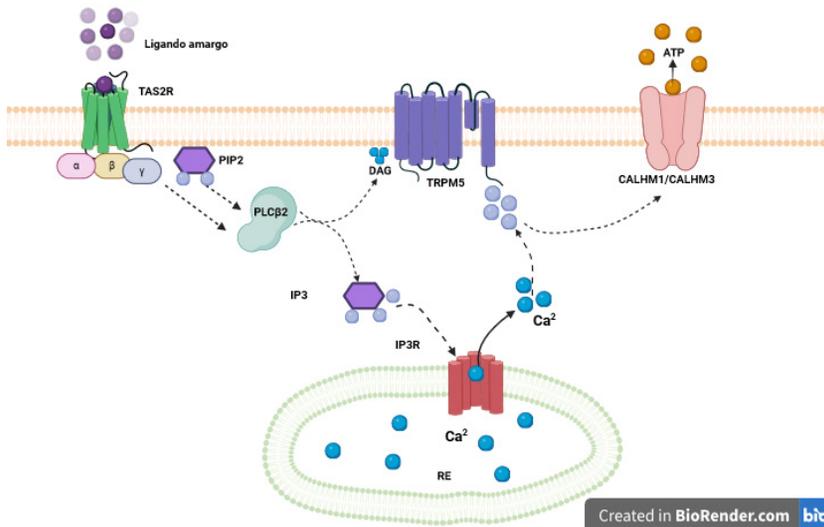
Al eliminar el Ca^{2+} del citosol y con la estimulación de la fosfatasa de la miosina, se comienza la relajación del músculo liso. Algunas de las funciones de las células y fibras del músculo liso son la regulación del tono en los vasos sanguíneos, el tubo intestinal y los conductos urinarios. Al contraerse, estos miocitos se acortan, impulsando así el contenido luminal de cada órgano y regular su flujo interno (Cieri, 2019; Webb, 2003).

Por otra parte, los receptores del sabor amargo (RSA) son una familia de 25 proteínas membranales, también llamadas receptores de sabor tipo 2 (TAS2R), los cuales pertenecen al subgrupo de receptores acoplados a la proteína G (GPCRs), que influyen de manera representativa en la percepción del sabor amargo (Tuzim y Korolczuk, 2021; Hernández Calderón y Díaz Barriga Arceo, 2019). Se sabe que alrededor de 800 GPCRs en los humanos son reguladores por la comunicación entre células y el entorno extracelular. Esto se da mediante una vía de señalización canónica (Tuzim y Korolczuk, 2021).

Una vez que es activado un TAS2R, la proteína α -gustducina se disocia y activa las fosfolipasas c-2 (PLC2), lo que posteriormente conduce el aumento en Ca^{2+} al producir inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) para liberar Ca^{2+} del retículo endoplásmico (Calderón & Arceo, 2019). Esto a su vez activa el canal de potencial de receptor transitorio de tipo 5 (TRPM5), despolarizando a la membrana plasmática, lo que, desencadena la liberación de la adenina-5 trifosfato (ATP) mediante el canal de cationes CALHM1 o CALHM3, reguladores de la homeostasis del calcio (Hernández Calderón y Díaz Barriga Arceo, 2019). Todos estos procesos, mostrados en la figura 1, contribuyen a una extensa gama de respuestas celulares (Hernández Calderón y Díaz Barriga Arceo, 2019; Di Pizio, 2024).

En un principio se creyó que los RSA se distribuían únicamente en las microvellosidades apicales de las papilas gustativas, pero recientemente numerosos estudios han descubierto que estas proteínas receptoras están distribuidas en varios tejidos extraorales, incluyendo células musculares lisas de vías respiratorias, células inmunitarias en el sistema reproductivo, el tracto gastrointestinal, en el músculo liso urogenital y la vejiga urinaria, entre otros (Tuzim y Korolczuk, 2021).

Figura 1. Mecanismo de acción intracelular de los receptores de sabor amargo en una célula apical de las papilas gustativas



Fuente: Kim *et al.*, 2017.

La presencia de los TAS2R en el músculo liso sugiere que pueden jugar un papel importante en el organismo, por ejemplo, en la regulación de la relajación del músculo liso en las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, en la regulación de la presión arterial, la relajación en el músculo detrusor, el control hormonal y respuesta inflamatoria (Di Pizio, 2024). Estas características proporcionan nuevas oportunidades para el desarrollo de tratamientos para diferentes enfermedades, incluyendo aquellas de tipo respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular y urogenital. En esta revisión comentaremos los principales hallazgos relacionados con la presencia de los RSA en diversos tipos de músculo liso y su posible función fisiológica.

METODOLOGÍA

Diseño

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones del documento PRISMA (por sus siglas en inglés) y las pautas para revisiones sistemáticas (Tricco *et al.*, 2018).

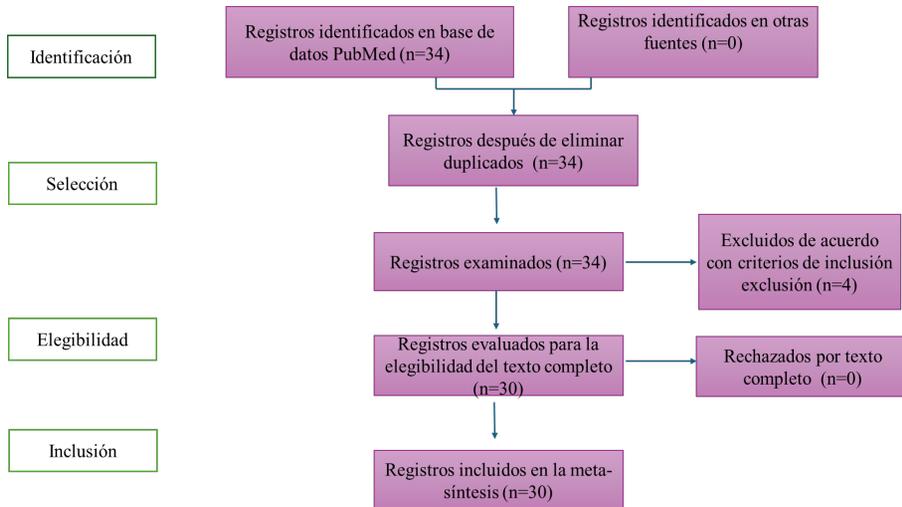
Estrategia de búsqueda

Dos investigadores (HCA, GARM) identificaron los estudios potencialmente adecuados mediante búsquedas independientes en las bases de datos de PubMed y Scielo, desde marzo hasta abril de 2024, en inglés y en español utilizando las palabras clave *receptores del sabor amargo, función y músculo liso*. Se consideraron artículos publicados en revistas reconocidas durante los últimos 14 años. De esta manera, se buscó garantizar tanto su relevancia como información actual. Se excluyeron artículos que no estaban directamente relacionados con los receptores del sabor amargo en cualquier tipo de músculo liso.

RESULTADOS

Mediante una revisión sistemática basada en las directrices de PRISMA identificamos artículos en la base de datos de PubMed, utilizando las palabras claves mencionadas, además de un filtro desde 2010 hasta 2024. Encontramos un total de 34 artículos tanto en inglés como en español. De estos, seleccionamos 30 que fueron revisados en detalle para identificar el papel de los TAS2R en diferentes estructuras anatómicas de musculo liso. Se incluyeron resultados de estudios realizados tanto en animales como en humanos. No encontramos artículos relacionados con los RSA en la base de datos de Scielo. La mayor parte de los estudios se han enfocado a los RAS en el músculo liso de vías aéreas. La búsqueda bibliográfica realizada nos confirma que las investigaciones hechas hasta la fecha han sido pocas, por lo que es necesario entender más acerca de los RAS en el musculo liso (figura 2).

Figura 2. Proceso de identificación de estudios y revisión de literatura



Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Mecanismos de acción

En un principio se creía que los $tas2r$ solo se expresaban en las células gustativas de la lengua, que enviaban señales al sistema nervioso central (SNC) como parte de un mecanismo para evitar la ingestión de plantas tóxicas. Estos receptores forman parte de la familia de GPCR (figura 1). En los últimos años varios investigadores han demostrado la expresión de algunos subtipos de $tas2r$ en el músculo liso de las vías respiratorias (mlvr) de humano (Michel y Parra, 2008), monos (Tuzim y Korolczuk, 2021), ratones (Michel y Parra, 2008) y cobayos (Hernández Calderón y Díaz Barriga Arceo, 2019), los cuales al activarse generan una relajación profunda y broncodilatadora por un mecanismo distinto de $AMPC$, de forma que esto puede contribuir a tratamientos para la enfermedad pulmonar obstructiva.

Existen cuatro tipos de $TAS2R$ con mayor expresión en $MLVR$ humanas: $TAS2R2$, $TAS2R10$, $TAS2R14$ y $TAS2R31$. Al igual que otros GPCR, los $TAS2R$ son encargados de llevar a cabo la señalización a través del acoplamiento a proteínas G con la posterior activación de una enzima efectora, ya que los agonistas de los

TAS2R provocan 100 % de relajación en comparación con otros broncodilatadores existentes tipo β -agonista (Liggett, 2013; An *et al.*, 2012). La determinación del mecanismo por el cual actúan estos agonistas facilitará la comprensión de qué subtipo de TAS2R, expresado en el músculo liso de las vías aéreas, debe ser el objetivo de un agonista específico, y con ello determinar cuál sería el subtipo de TAS2R que proporcionaría una broncodilatación más eficaz.

Se plantea que los agonistas de TAS2R, por su efecto broncodilatador, sean utilizados para la creación de nuevos fármacos para el tratamiento del asma (An *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2017; Liggett, 2013). Estudios recientes han demostrado que los agonistas de los TAS2R son más efectivos que los broncodilatadores adrenérgicos actuales, tanto en ratones como en humanos, lo cual brinda una mejor vía de tratamiento para el asma (Sanderson y Madison, 2010). Se ha descrito que la acción de los TAS2R es dependiente del acoplamiento del receptor a la proteína gustuceína, la cual se encuentra asociada a proteínas G en células receptoras de sabor (Kim *et al.*, 2017). Sin embargo, la expresión de la gustuceína en el MLVR y otras células de tejidos extraorales es muy baja, lo que dificulta su detección tanto a nivel proteico como de ARNm en comparación con las células gustativas, donde es abundante. La gustuceína es un miembro de la familia Gi de subunidades de la proteína G α (Kim *et al.*, 2017). Algunas de estas proteínas G comparten un elevado grado de identidad de secuencia, pero se desconoce cuál de las Gi de las proteínas G lleva a cabo la transducción de señales de los TAS2R. Se encontró la expresión de TAS2R en MLVR, con 6 de los 25 subtipos humanos y expresados en mayores niveles que el receptor adrenérgico β_2 (Kim *et al.*, 2017). Aunque se ha demostrado la expresión y función de los TAS2R, todavía es necesario realizar más estudios para definir claramente el mecanismo de acción de los RAS en el músculo liso.

Agonistas de RAS en músculo liso de vías aéreas

Los agonistas de los TAS2R producen una clara relajación del MLVR en estudios *ex vivo*, en mediciones celulares y en un modelo de asma en ratones (Kim *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2014). Por ejemplo, la proteína gelsolina parece interactuar con los TAS2R produciendo una relajación de los anillos traqueales de ratones de silvestre (Mikami *et al.*, 2017). Otro agonista de los TAS2R es la sanguinaria (SA), que es una sustancia amarga utilizada regularmente en pequeñas dosis para tratamientos del asma. Esta sustancia disminuye inmediatamente la rigidez celular y la fuerza de atracción; además, aumenta la concentración de Ca²⁺ intracelular para reducir la expresión de ARNm de proteínas como la calponina y la actina del músculo liso después del tratamiento (Luo *et al.*, 2020).

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en conjunto afectan a 300 millones de personas en todo el mundo. Ambas enfermedades generan obstrucción de las vías respiratorias, que en parte se debe a la restricción activa del músculo liso en los bronquios (Cazzola, Rogliani y Matera, 2019). Por lo tanto, existe un esfuerzo continuo para identificar dianas terapéuticas relacionadas con GPCR que regulen el tono de vías respiratorias y que proporcionen, de ese modo, nuevas estrategias para el tratamiento del asma y la EPOC (Cazzola, Rogliani y Matera, 2019; Jeruzal-Swiatecka, Fendler y Pietruszewska, 2020). Sin embargo, es importante considerar que ciertos trastornos, como el asma ocupacional, podrían ser exacerbados por inhalantes ambientales que actúan sobre los TAS2R de las vías respiratorias, lo que en algunos casos podría conducir a la contracción y broncoconstricción (Deshpande *et al.*, 2010; Cazzola, Rogliani y Matera, 2019; Jeruzal-Swiatecka, Fendler y Pietruszewska, 2020). Esto pone de manifiesto la necesidad de identificar los subtipos de TAS2R que se expresan en las vías aéreas, la función específica de los subtipos de TAS2R y la necesidad de desarrollar agonistas y antagonistas selectivos para esos subtipos de receptores.

Varios agonistas de los RAS (como la sacarina, la cloroquina y el denatonio) producen un aumento de las concentraciones de Ca^{2+} en células cultivadas de mlvr humanas, de manera dependiente de $G\beta\gamma$, fosfolipasa $C\beta$ (PLC β) y de receptor de inositol trisfosfato (IP $_3$ R) (Wang, *et al.*, 2019). Con este aumento del Ca^{2+} intracelular sería de esperar una contracción de las células mlva; sin embargo, lo que se observa es que los agonistas de los tas2r provocan una relajación del mlva de una magnitud tres veces superior a la relajación inducida por los agonistas de los receptores β -adrenérgicos (Wang *et al.*, 2014). Todo ello se debe a que la relajación inducida por la activación de los tas2r está asociada a señales de Ca^{2+} localizadas en la membrana celular que lleva a la apertura de canales de K^+ dependientes de voltaje y Ca^{2+} de alta conductancia (Deshpande *et al.*, 2010; Sharma *et al.*, 2017). Además de los agonistas mencionados está el artesunato, el cual reduce la resistencia de vías respiratorias, disminuye la fuerza de contracción mientras induce un aumento de Ca^{2+} mediado por la activación de tas2r (Wang *et al.*, 2019). El artesunato podría convertirse en un broncodilatador potencial para el tratamiento de enfermedades obstructivas en el futuro (Wang *et al.*, 2019).

Otro agonista de los TAS2R es el denatonio, el cual afecta la estructura de células epiteliales en vías aéreas, reduciendo la proliferación celular de forma dosis-dependiente. Además, mediante microscopía electrónica se ha demostrado que el denatonio causa inflamación en las mitocondrias. Esto se debe a la disminución del potencial de la membrana mitocondrial, a la regulación negativa de la proteína Bcl-2 y a la subsecuente liberación de citocromo C y Smac/Diablo tras su

aplicación (Wen *et al.*, 2015). Esto sugiere que el denatonio, activando el TAS2R, causa un daño a nivel mitocondrial, provocando así un proceso de apoptosis en las células epiteliales de las vías aéreas (Wen *et al.*, 2015).

Tratamientos con agonistas de TAS2R en células del MLVR sanas y asmáticas resultan en una inhibición de la proliferación de las células del músculo liso (Sharma *et al.*, 2016). Para que los ligandos TAS2R tengan un efecto antimitógeno es necesario activar diferentes proteínas quinasas (A, B o C) mediante la presencia de Ca^{2+} . Estudios de inmunotransferencia revelaron la inhibición de la fosforilación de la proteína cinasa B por agonistas de TAS2R, así que se hipotetiza que estos agonistas bloquean la señalización del fosfatidilinositol 3-cinasa (Sharma *et al.*, 2016). El efecto antimitógeno podría involucrar la inhibición de factores de transcripción y la inhibición de la expresión de diversos genes que regulan el ciclo celular. Hay estudios que sugieren que los agonistas de TAS2R interactúan con otros receptores y vías de señalización para modular la remodelación de las vías aéreas dañadas (Sharma *et al.*, 2016).

Se ha demostrado que la eritromicina es un ligando de los TAS2R, específicamente del subtipo 10, que produce un efecto broncodilatador, inhibiendo la hiperactividad de vías respiratorias, relajando anillos de la tráquea de un modelo de ratón con asma. Así mismo, la eritromicina produce una relajación adicional de tejidos dilatados por isoprenalina o atropina (Cai *et al.*, 2019). El efecto broncodilatador de la eritromicina podría estar relacionado con la inhibición de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipo L (Cai *et al.*, 2019). De hecho, los saborizantes amargos inducen una relajación del músculo liso mediante la inhibición de canales de Ca^{2+} tipo L. Este tipo de señales de Ca^{2+} podrían depender del entorno celular (Zhang *et al.*, 2013).

Otro relajante importante para las células de músculo liso de las vías respiratorias es el ácido flufenámico (FFA), que se utiliza en la broncodilatación terapéutica. El efecto broncodilatador del FFA está mediado por la activación de TAS2R14. Mediante un análisis en la base de datos BitterDB se encontraron 18 compuestos activadores de TAS2R14, 10 y 5; el FFA fue el compuesto con mayor potencia para producir relajación de MLVR *in vitro* e inhibir la resistencia de las vías respiratorias *in vivo* de proporciones similares a la de los β -agonistas convencionales (Ni *et al.*, 2024).

Los receptores del sabor amargo en otros tipos de músculo liso

En el tracto intestinal, los RAS modulan los niveles de diferentes hormonas para llevar a cabo la homeostasis energética, además de que ayudan a mejorar la secreción de líquidos corporales (Chen *et al.*, 2017). Se ha demostrado que los TAS2R están presentes en células endocrinas intestinales sensibles a nutrientes,

donde afectan la secreción de péptidos derivados de colecistoquinina (CCK) y el péptido glucagonoide-1. Por otra parte, la administración intragástrica de una mezcla amarga induce la liberación de la hormona del hambre ghrelina. Las observaciones anteriores apoyan un sistema de modulación de hormonas gastrointestinales a través de sustancias amargas actuando sobre RAS (Avau *et al.*, 2015; Janssen *et al.*, 2011).

Por otra parte, se han realizado estudios comparando la respuesta *in vitro* y el papel de los RAS en las contracciones musculares lisas del intestino en pacientes delgados y obesos. Se observó que las contracciones inducidas por un hidrolizado de caseína son más fuertes en las tiras del intestino delgado, pero disminuyen en el estómago de pacientes obesos. Esta información podría ser útil para abordar la obesidad y trastornos de hipomotilidad (Vancleef *et al.*, 2018).

Los receptores TAS2R en el sistema cardiovascular desempeñan funciones como la inotropía cardíaca. La capacidad quimiosensorial en las células musculares lisas vasculares y agonistas de los TAS2R producen relajación de la aorta de cobayas. Estudios adicionales han identificado la expresión de ARNm de ciertos subtipos de TAS2R, como el TAS2R3, TAS2R4, TAS2R10 y TAS2R14, en arterias pulmonares. Así mismo, agonistas de los TAS2R inducen vasodilatación de arterias pulmonares probablemente vía activación de receptores TAS2R (Manson *et al.*, 2014).

Se ha identificado que ARNm de TAS2R (39, 40, 108, 114, 130, 137 y 140) se expresan en las arterias mesentéricas y que solo el TAS2R114 no se encuentra en las arterias cerebrales de ratas. El ARNm de TAS2R (3, 4, 7, 10, 14, 39 y 40) se expresa en las arterias omentales humanas, mientras que el TAS2R7 se expresa tanto en arterias mesentéricas y cerebrales de rata, como en arterias omentales de humano (Vancleef *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2017). La aplicación de cloroquina y quinina provocaron una relajación de las arterias mesentéricas y cerebrales de ratas y las arterias omentales de los humanos, lo cual sugiere que los TAS2R expresados en diferentes arterias participan en la regulación de diversas funciones de los vasos sanguíneos, como la vasodilatación (Chen *et al.*, 2017).

La activación del receptor de sabor amargo TAS2R46 produce la liberación de calcio intracelular en células vasculares. De hecho, roedores expuestos al denatonio, que interactúa con TAS2R46, generó una caída transitoria pero significativa de la presión arterial seguida de recuperación, facilitando así evidencias de que un compuesto amargo puede modular el tono vascular a través de la respuesta de su receptor (Lund *et al.*, 2013). Por otro lado, se ha descrito que el denatonio aumenta el tono muscular de anillos de aorta recién aislados, a

través de una señalización que involucra la activación de fosfodiesterasa 3 y 4 (Liu *et al.*, 2020).

Aunque se cuenta con una variedad de fármacos y tratamientos para lesiones vasculares internas o externas, aun se padecen varias limitaciones. Los TAS2R podrían, en el músculo liso aórtico, regular la tonicidad, y dar como resultado una caída significativa de la presión arterial, provocando con ello una vasodilatación en roedores (Chen *et al.*, 2017). La amarogentina (AMA) un glucósido secoiridoide amargo presente en altas cifras en la planta *Sveltia chirata*; activa de manera eficaz los TAS2R en humanos e inhibe la proliferación y migración de células de músculo liso vascular y la hiperplasia neointimal en un mecanismo activando la AMPK (Jia *et al.*, 2023). El AMA inhibió la proliferación y migración además de la hiperplasia neointimal en ratones ligados a la arteria carótida como a la vena safena cultivada. Esto muestra la capacidad que tiene para su ser estudiado como medicamento para la hiperplasia neointimal (Jia *et al.*, 2023).

La presencia de RAS en células, tejidos y órganos del sistema genitourinario (GU) parecen jugar un papel integral en la regulación de respuestas inflamatorias a la agresión de microbios en el sistema GU (Welcome, 2020; Zhai *et al.*, 2016). La estimulación de los receptores se controla a través de vías que implican el factor de transcripción nuclear NF- κ B, participando en la síntesis de citocinas antiinflamatorias y otros factores antimicrobianos, lo cual, en condiciones normales, conduce a la eliminación de la agresión microbiana. Esto nos indica que los receptores del sabor amargo pueden servir como terapia dentro de un tratamiento para una serie de enfermedades infecciosas del sistema GU (Welcome, 2020).

En el músculo liso detrusor (MLD) de roedores y humanos se ha encontrado la expresión del ARNm para varios subtipos de TAS2R (Zhai *et al.*, 2016). Utilizando técnicas de RT-PCR se analizó la expresión de 25 genes para TAS2R en el MLD humano, de los cuales 17 se expresaron en diferentes concentraciones, y se identificó que el TAS2R7 y TAS2R8 fueron los más abundantes, mientras que los 8 restantes no se encontraron. Se tiene evidencia que la cloroquina (CLQ) activa varios de estos TAS2R, produciendo un efecto inhibitorio de las contracciones en fibras de DSM humano (Zhai *et al.*, 2016). Así mismo, la CLQ relajó totalmente la contracción inducida por carbacol en fibras del detrusor de ratón. Esto sugiere que la utilización de CLQ podría disminuir considerablemente los síntomas de vejiga hiperactiva (VHA), el cual es un síndrome causado por un aumento de la actividad aferente, una reducción del control inhibitorio e incremento de la sensibilidad del DSM. De esta manera, los TAS2R en el DSM pueden brindar las bases para el desarrollo de nuevos medicamentos con mayor eficacia para el tratamiento del síndrome de VHA (Zhai *et al.*, 2016).

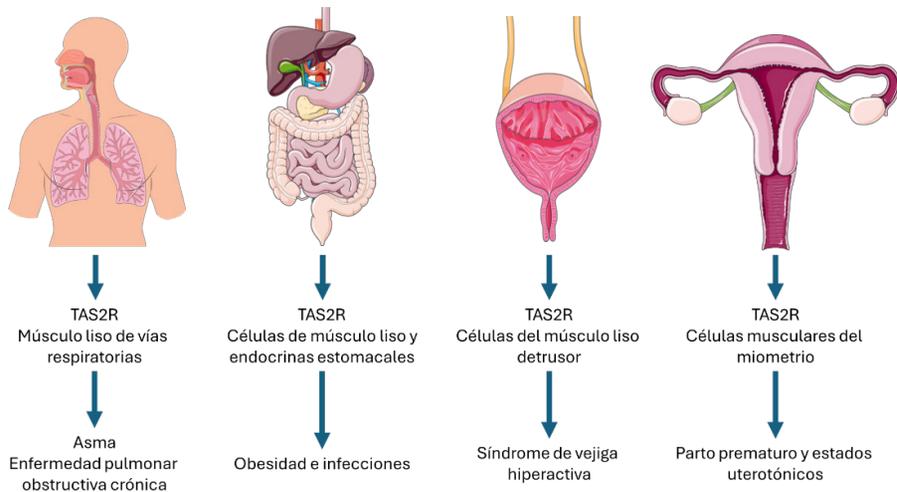
Por otra parte, los TAS2R parecen tener una relevancia importante en el parto prematuro participando en la relajación del miometrio en diferentes estados uterotónicos. Por ejemplo, células miometriales aisladas de roedor con fenotipo asociado a la percepción del sabor amargo (cloroquina), revierte la elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+} , posiblemente generando así una reducción de efectos uterotónicos (Zheng *et al.*, 2017). De hecho, este efecto de reversión fue inhibido por la toxina de la tos ferina y por la eliminación genética de una gustducina. La activación del sistema de señalización canónico TAS2R en las células miometriales produce una intensa relajación del miometrio precontractada por agonistas contráctiles. Estos resultados sugieren que los RSA en las células miometriales podrían ser un blanco atractivo para desarrollar tocolíticos eficaces para la gestión del parto prematuro (Zheng *et al.*, 2017).

CONCLUSIONES

La investigación sobre los TAS2R ha revelado su presencia y función en una variedad de tejidos fuera de la cavidad oral, como el músculo liso de las vías respiratorias, el sistema cardiovascular, el tracto gastrointestinal y el músculo liso urogenital. Estos receptores desempeñan un papel crucial en la regulación de funciones fisiológicas clave, como la relajación muscular en las vías respiratorias, la regulación hormonal intestinal, respuestas positivas a infecciones intestinales, así como la relajación del músculo detrusor y las células miometriales (figura 3).

Los estudios publicados hasta la fecha sugieren que los agonistas de los TAS2R podrían ser prometedores para desarrollar nuevos fármacos y tratamientos para diversas enfermedades, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, el parto prematuro y las afecciones urogenitales. Aunque los estudios sobre estos receptores en el músculo liso son limitados, su variada y compleja regulación en diferentes órganos viscerales es notable. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar otras funciones específicas de los TAS2R, así como clarificar los mecanismos exactos de señalización de los diferentes subtipos de estos.

Figura 3. Expresión de los TAS2R en tejidos extraorales. Acciones potenciales



Fuente: SMART-Servier Medical ART.

REFERENCIAS

- An, S. S., Wang, W. C. H., Koziol-White, C. J., Ahn, K., Lee, D. Y., Kurten, R. C., Panetier, R. A., Jr y Liggett, S. B. (2012). TAS2R activation promotes airway smooth muscle relaxation despite β_2 -adrenergic receptor tachyphylaxis. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 303(4), L304-L311. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00126.2012>
- Avau, B., Rotondo, A., Thijs, T., Andrews, C. N., Janssen, P., Tack, J. y Depoortere, I. (2015). Targeting extra-oral bitter taste receptors modulates gastrointestinal motility with effects on satiation. *Scientific Reports*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/srep15985>
- Cai, Y., Lei, Y., Chen, J., Cao, L., Yang, X., Zhang, K. y Cao, Y. (2019). Erythromycin relaxes BALB/c mouse airway smooth muscle. *Life Sciences*, 221, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.009>
- Cazzola, M., Rogliani, P. y Matera, M. G. (2019). The future of bronchodilation: looking for new classes of bronchodilators. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 28(154), 190095. <https://doi.org/10.1183/16000617.0095-2019>

- Chen, J.-G., Ping, N.-N., Liang, D., Li, M.-Y., Mi, Y.-N., Li, S., Cao, L., Cai, Y. y Cao, Y.-X. (2017). The expression of bitter taste receptors in mesenteric, cerebral and omental arteries. *Life Sciences*, 170, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.11.010>
- Cieri, R. L. (2019). Pulmonary smooth muscle in vertebrates: A comparative review of structure and function. *Integrative and Comparative Biology*, 59(1), 10-28. <https://doi.org/10.1093/icb/icz002>
- Deshpande, D. A., Wang, W. C. H., McIlmoyle, E. L., Robinett, K. S., Schillinger, R. M., An, S. S., Sham, J. S. K. y Liggett, S. B. (2010). Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nature Medicine*, 16(11), 1299-1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>
- Di Pizio, A. (2024). A bitter taste receptor activated in a surprising way. *Nature*, 628(8008), 506-507. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00712-6>
- Hernández Calderón, M. Ll. y Díaz Barriga Arceo, S. (2019). La bioquímica y fisiología del sabor. *Revista de Educación Bioquímica*, 38(4), 100-1104. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=91166>
- Janssen, S., Laermans, J., Verhulst, P.-J., Thijs, T., Tack, J. y Depoortere, I. (2011). Bitter taste receptors and α -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(5), 2094-2099. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011508108>
- Jeruzal-Świątecka, J., Fendler, W. y Pietruszewska, W. (2020). Clinical role of extraoral bitter taste receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5156. <https://doi.org/10.3390/ijms21145156>
- Jia, F., Ji, R., Qiao, G., Sun, Z., Chen, X. y Zhang, Z. (2023). Amarogentin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and attenuates neointimal hyperplasia via AMPK activation. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1869(5), 166667. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166667>
- Kim, D., Woo, J. A., Geffken, E., An, S. S. y Liggett, S. B. (2017). Coupling of airway smooth muscle bitter taste receptors to intracellular signaling and relaxation is via G_{11,2,3}. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 56(6), 762-771. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0373oc>
- Liggett, S. B. (2013). Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 17(6), 721-731. <https://doi.org/10.1517%2F14728222.2013.782395>
- Liu, M., Qian, W., Subramaniam, S., Liu, S. y Xin, W. (2020). Denatonium enhanced the tone of denuded rat aorta via bitter taste receptor and phosphodiesterase activation. *European Journal of Pharmacology*, 872, 172951. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172951>
- Lund, T. C., Kobs, A. J., Kramer, A., Nyquist, M., Kuroki, M. T., Osborn, J., Lidke, D. S., Low-Nam, S. T., Blazar, B. R. y Tolar, J. (2013). Bone marrow stromal and

- vascular smooth muscle cells have chemosensory capacity via bitter taste receptor expression. *PLoS One*, 8(3), e58945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058945>
- Luo, M., Yu, P., Ni, K., Jin, Y., Liu, L., Li, J., Pan, Y. y Deng, L. (2020). Sanguinarine rapidly relaxes rat airway smooth muscle cells dependent on TAS2R signaling. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 43(7), 1027-1034. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00825>
- Manson, M. L., S  fholm, J., Al-Ameri, M., Bergman, P., Orre, A.-C., Sw  rd, K., James, A., Dahl  n, S.-E. y Adner, M. (2014). Bitter taste receptor agonists mediate relaxation of human and rodent vascular smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*, 740, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.005>
- Michel, M. C. y Parra, S. (2008). Similarities and differences in the autonomic control of airway and urinary bladder smooth muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 378(2), 217-224. <https://doi.org/10.1007/s00210-008-0316-5>
- Mikami, M., Zhang, Y., Danielsson, J., Joell, T., Yong, H. M., Townsend, E., Khurana, S., An, S. S. y Emala, C. W. (2017). Impaired relaxation of airway smooth muscle in mice lacking the actin-binding protein gelsolin. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 56(5), 628-636. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0292oc>
- Ni, K., Che, B., Gu, R., Wang, C., Xu, H., Li, H., Cen, S., Luo, M. y Deng, L. (2024). BitterDB database analysis plus cell stiffness screening identify flufenamic acid as the most potent TAS2R14-based relaxant of airway smooth muscle cells for therapeutic bronchodilation. *Theranostics*, 14(4), 1744-1763. <https://doi.org/10.7150/thno.92492>
- Sanderson, M. J. y Madison, J. M. (2010). Bitter treats for better breathing. *Nature Medicine*, 16(11), 1190-1191. <https://doi.org/10.1038/nm1110-1190>
- Sharma, P., Panebra, A., Pera, T., Tiegs, B. C., Hershfeld, A., Kenyon, L. C. y Deshpande, D. A. (2016). Antimitogenic effect of bitter taste receptor agonists on airway smooth muscle cells. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 310(4), L365-L376. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00373.2015>
- Sharma, P., Yi, R., Nayak, A. P., Wang, N., Tang, F., Knight, M. J., Pan, S., Oliver, B. y Deshpande, D. A. (2017). Bitter taste receptor agonists mitigate features of allergic asthma in mice. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep46166>
- Servier Medical Art. <https://smart.servier.com/>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D., Horsley, T. y Weeks, L. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-SCR): Checklist and Explanation. *PRISMA Extension for Scoping Reviews*, 169, 467-473. <https://doi.org/10.7326/m18-0850>

- Tuzim, K. y Korolczuk, A. (2021). Correction to: An update on extra-oral bitter taste receptors. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03137-1>
- Vancleef, L., Thijs, T., Baert, F., Ceulemans, L. J., Canovai, E., Wang, Q., Steensels, S., Segers, A., Farré, R., Pirenne, J., Lannoo, M., Tack, J. y Depoortere, I. (2018). Obesity impairs oligopeptide/amino acid-induced ghrelin release and smooth muscle contractions in the human proximal stomach. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(5). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700804>
- Wang, W. C. H., Pauer, S. H., Smith, D. C., Dixon, M. A., Disimile, D. J., Panebra, A., An, S. S., Camoretti-Mercado, B. y Liggett, S. B. (2014). Targeted transgenesis identifies G_{αs} as the bottleneck in β₂-adrenergic receptor cell signaling and physiological function in airway smooth muscle. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(10), L775-L780. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00209.2014>
- Wang, Y., Wang, A., Zhang, M., Zeng, H., Lu, Y., Liu, L., Li, J. y Deng, L. (2019). Artesunate attenuates airway resistance *in vivo* and relaxes airway smooth muscle cells *in vitro* via bitter taste receptor-dependent calcium signalling. *Experimental Physiology*, 104(2), 231-243. <https://doi.org/10.1113/ep086824>
- Webb, R. C. (2003). Smooth muscle contraction and relaxation. *Advances in Physiology Education*, 27(4), 201-206. <https://doi.org/10.1152/advan.00025.2003>
- Welcome, M. O. (2020). The bitterness of genitourinary infections: Properties, ligands of genitourinary bitter taste receptors and mechanisms linking taste sensing to inflammatory processes in the genitourinary tract. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 247, 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.02.015>
- Wen, X., Zhou, J., Zhang, D., Li, J., Wang, Q., Feng, N., Zhu, H., Song, Y., Li, H. y Bai, C. (2015). Denatonium inhibits growth and induces apoptosis of airway epithelial cells through mitochondrial signaling pathways. *Respiratory Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0183-9>
- Zhai, K., Yang, Z., Zhu, X., Nyirimigabo, E., Mi, Y., Wang, Y., Liu, Q., Man, L., Wu, S., Jin, J. y Ji, G. (2016). Activation of bitter taste receptors (TAS2RS) relaxes detrusor smooth muscle and suppresses overactive bladder symptoms. *Oncotarget*, 7(16), 21156-21167. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8549>
- Zhang, C.-H., Lifshitz, L. M., Uy, K. F., Ikebe, M., Fogarty, K. E. y ZhuGe, R. (2013). The cellular and molecular basis of bitter tastant-induced bronchodilation. *PLoS Biology*, 11(3), e1001501. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001501>
- Zheng, K., Lu, P., Delpapa, E., Bellve, K., Deng, R., Condon, J. C., Fogarty, K., Lifshitz, L. M., Simas, T. A. M., Shi, F. y ZhuGe, R. (2017). Bitter taste receptors as targets for tocolytics in preterm labor therapy. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(9), 4037-4052. <https://doi.org/10.1096/fj.201601323rr>