

UC San Diego

UC San Diego Previously Published Works

Title

Irritación Química Sensorial ó Quimioestesis (Chemical Sensory Irritation or Chemesthesis)

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/7499h894>

ISBN

978-987-570-212-7

Author

Cometto-Muniz, J. Enrique

Publication Date

2013

Data Availability

The data associated with this publication are within the manuscript.

Peer reviewed

Olfato y Gusto: Enfoque Multidisciplinario. Librería Arkadia: Buenos Aires, pp. 23-36, 2013

IRRITACIÓN QUÍMICA SENSORIAL O QUIMIOESTESIS (Chemical Sensory Irritation or Chemesthesis)

J. Enrique Cometto-Muñiz

Chemosensory Perception Laboratory, Dept. of Surgery (Otolaryngology), University of California, San Diego, CA, USA

INTRODUCCIÓN

Cuando se mencionan los sentidos químicos en humanos, uno inmediatamente piensa en el olfato y el gusto. Sin embargo, existe otra modalidad quimiosensorial, más primitiva, que originalmente se denominó sentido químico común (Parker 1912). Esta modalidad surge de que todas las mucosas del cuerpo, y en particular las de la cara: ocular, nasal, y bucal (u oral), son sensibles a la estimulación con sustancias químicas. Incluso la piel, debajo de la epidermis, responde a estímulos químicos (Keele 1962). Más recientemente, esta sensibilidad química generalizada se ha denominado **quimioestesis** (“chemesthesis” ó “chemesthesia” en inglés) (Bryant and Silver 2000; Green and Lawless 1991) y también nocicepción química (“chemical nociception” en inglés) (Lee *et al.* 2005). El primer término puede considerarse como una síntesis de la expresión “somestesia inducida químicamente”, ver (Cometto-Muñiz *et al.* 2010), donde somestesia se refiere a sensaciones provenientes del propio cuerpo (Guirao 1980). En otras palabras, quimioestesis comprende sensaciones somestéticas, en vez de olfativas ó gustativas, provocadas por estímulos químicos. Este concepto refleja la relación cercana entre quimioestesis y los sentidos del dolor y la temperatura (Green *et al.* 1990). Las sensaciones **quimioestésicas** incluyen: irritación, cosquilleo, picadura, frescor, ardor, punzadura, picazón, y quemazón, entre otras. Dado su carácter agudo y filoso, todas ellas pueden ser caracterizadas como pungentes, de donde surge el término “**pungencia**”. También suelen ser agrupadas bajo el término de “**irritación química sensorial**” aunque, como se acaba de mencionar, irritación es sólo un aspecto de la gama de sensaciones producidas.

En este capítulo pondremos énfasis en la quimioestesis nasal y ocular. La quimioestesis oral ha sido discutida en otros artículos (Bryant and Silver 2000; Green 1990; Green and Lawless 1991; Lawless and Stevens 1990; Stevens 1990). El sustrato neural que provee sensibilidad **quimioestésica** a estas tres mucosas es el nervio trigémino (V par craneano). Debido a ello, esta modalidad sensorial también se conoce como **quimiorrecepción trigeminal** (Doty and Cometto-Muñiz 2003), la cual da lugar a las sensaciones trigeminales de origen químico mencionadas más arriba. Como se comentó, dichas sensaciones son diferentes de las olfativas y de las gustativas que también responden a estimulación química. A continuación describiremos algunas investigaciones realizadas para determinar las características funcionales de la quimioestesis en humanos, y para establecer relaciones entre estructura química y actividad (i.e., potencia) **quimioestésica** de compuestos volátiles. Un artículo relativamente reciente ha descrito en detalle otros métodos de evaluación de la irritación nasal y ocular provocada en humanos por vapores irritantes, por lo que no serán tratados aquí (Doty *et al.* 2004).

SEPARACIÓN ENTRE UMBRALES TRIGEMINALES Y OLFATIVOS EN LA NARIZ

Prácticamente todas las sustancias pungentes son también olorosas. Además, como regla general, la pungencia nasal comienza a detectarse a concentraciones más altas de las que se necesitan para comenzar a detectar olor. (Se entiende por “umbral de detección” la mínima concentración de vapor que puede ser detectada por cada sistema sensorial). En otras palabras, para casi cualquier vapor, los umbrales de detección de pungencia se producen a concentraciones más altas que los umbrales de detección de olor (Cometto-Muñiz 2001. p. 20.1-20.21; Cometto-Muñiz and Cain 1994a). Esto dificulta la medición de umbrales de pungencia nasal independientemente del olor, en particular si uno desea utilizar métodos capaces de controlar con eficiencia las respuestas correctas obtenidas sólo por azar. En estos métodos, llamados “de elección forzada” (Macmillan and Creelman 1991) el sujeto es obligado a elegir entre dos ó más alternativas de estimulación, donde sólo una corresponde a la presentación de la sustancia estudiada, y las otras son simplemente presentaciones de aire (es decir, controles). Estos métodos eficientes no se pueden implementar para medir umbrales de pungencia nasal porque los sujetos, incluso antes de detectar pungencia alguna, ya sabrían cual presentación corresponde a la sustancia debido a su olor. Para sortear esta dificultad se han desarrollado varias estrategias en la medición de umbrales de pungencia nasal. Una de ellas es emplear sujetos anósmicos, es decir, sujetos que carecen de un sentido del olfato funcional. Otra estrategia es emplear sujetos normósmicos (con olfato normal) pero midiendo umbrales de lateralización (ó localización) nasal en vez de umbrales de detección nasal. Ambos procedimientos se describen a continuación.

Medición de umbrales de pungencia nasal con sujetos anósmicos

Cuando una persona anósmica comienza a detectar un vapor en la mucosa nasal, lo hace necesariamente por vía trigeminal (es decir, a través de la pungencia) y no por vía olfatoria (es decir, a través del olor). En sujetos anósmicos, dado que carecen de un olfato funcional, el umbral de detección de pungencia nasal de cualquier vapor puede ser medido por métodos de elección forzada sin la interferencia del olor que ese mismo vapor produce. Este método asume que la ausencia de olfato no interfiere significativamente con la sensibilidad del trigémino nasal a la estimulación química. Como veremos más adelante esta presunción es válida, por lo menos en una primera aproximación.

La Figura 1 presenta los umbrales de detección de pungencia nasal, medidos en anósmicos, y de detección de olor, medidos en normósmicos, para los vapores de miembros de varias series químicas homólogas, incluyendo alcoholes (Cometto-Muñiz and Cain 1990), ésteres (acetatos) (Cometto-Muñiz and Cain 1991), cetonas (Cometto-Muñiz and Cain 1993), alquil-bencenos (Cometto-Muñiz and Cain 1994b), aldehídos y ácidos carboxílicos (Cometto-Muñiz *et al.* 1998a), así como para cumeno y para varios terpenos (Cometto-Muñiz and Cain 1998; Cometto-Muñiz *et al.* 1998b). Los resultados muestran que: 1) los umbrales de pungencia (quimioestesis) nasal se producen, en todos los casos, a concentraciones entre 1 y hasta 5 órdenes de magnitud más altas que los umbrales de olor (olfativos); y 2) ambos tipos de umbrales tienden a decrecer con el aumento progresivo de la cadena carbonada dentro de cada serie homóloga. Debe tenerse presente que umbrales de detección producidos a concentraciones más altas implican **menor** sensibilidad, mientras que umbrales de detección producidos a concentraciones más bajas implican **mayor** sensibilidad.

Medición de umbrales de lateralización (ó localización) nasal

Otra estrategia para medir la sensibilidad **quimioestésica** trigeminal de cualquier vapor consiste en medir, en sujetos normósmicos, el umbral de **localización** nasal, en vez del de detección nasal. Para medir el umbral de localización nasal, se le presenta al sujeto dos flujos gaseosos simultáneos: uno entra

por la narina derecha y el otro por la izquierda. Uno de esos flujos contiene sólo aire, mientras que el otro contiene aire más una determinada concentración del vapor químico cuyo umbral nasal trigeminal (i.e., umbral de pungencia) se quiere medir. La tarea del sujeto consiste en determinar en cuál narina, derecha ó izquierda, la sensación percibida fue más intensa. Esta técnica se basa en el hecho de que sólo la estimulación trigeminal provee información sobre la localización del estímulo nasal en la narina derecha ó la izquierda (Schneider and Schmidt 1967; von Skramlik 1925). La estimulación puramente olfatoria no puede proveerla (Kobal *et al.* 1989) a pesar de lo que originalmente se creía (von Békésy 1964). De este modo, al medir el umbral de localización nasal se está, de hecho, midiendo el umbral de pungencia (i.e., estimulación trigeminal) nasal, ya que la presencia de un olor (i.e., estimulación olfatoria) **no** contribuye a dicha localización.

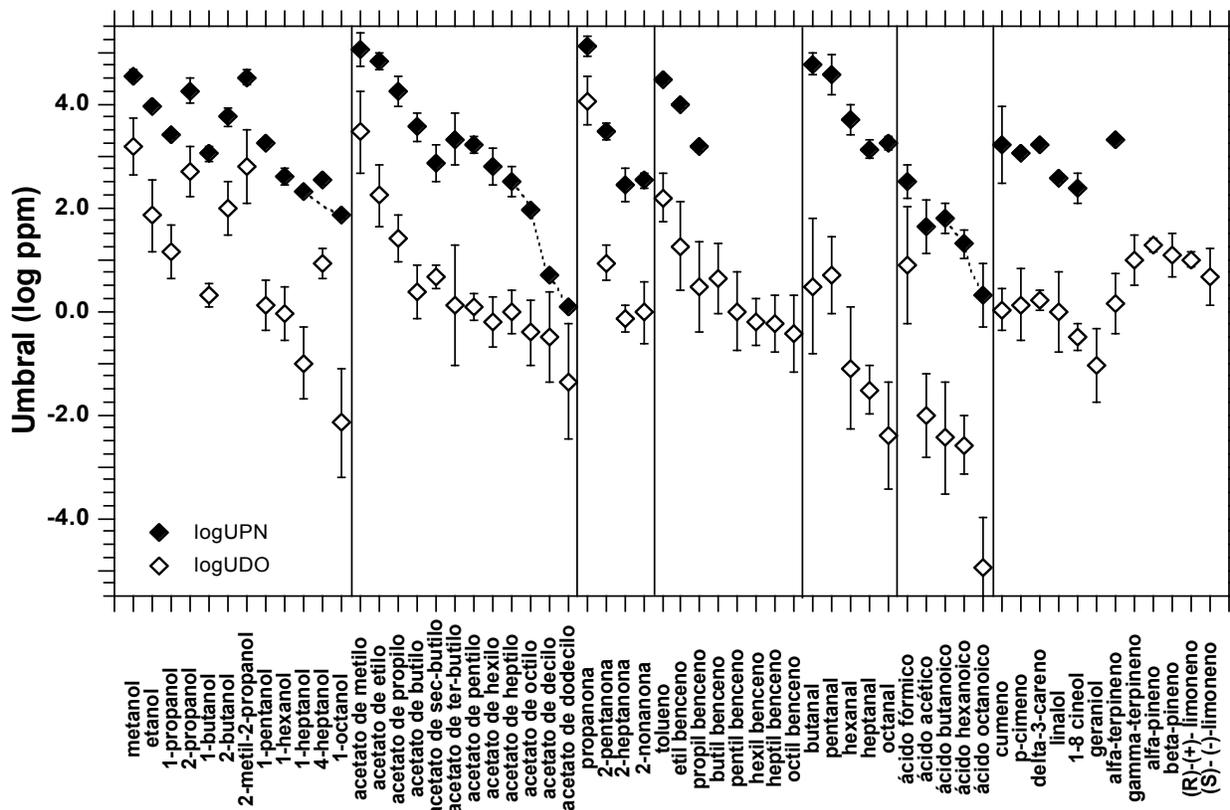


Figura 1. Umbral de detección de pungencia nasal (logUPN) y de olor (logUDO) para ciertos miembros de series homólogas de alcoholes, ésteres (acetatos), cetonas, alquil-bencenos, aldehídos, y ácidos carboxílicos, así como para cumeno y para algunos terpenos. Los umbrales están expresados como el logaritmo (log) de la concentración del vapor respectivo en “partes por millón, en volumen” (ppm). Las barras indican la desviación estandar.

Los umbrales de localización nasal proveen una forma de determinar si la pérdida del olfato en sujetos anósmicos altera la sensibilidad trigeminal. Si estos umbrales fueran significativamente más altos en anósmicos que en normósmicos (indicando que la sensibilidad de los anósmicos es menor que la de los normósmicos), ello implicaría que la ausencia del olfato trae también como consecuencia una pérdida de sensibilidad química trigeminal. La Figura 2 compara los umbrales de localización nasal en anósmicos y normósmicos para tres alcoholes homólogos, dos terpenos, y cumeno. Los resultados muestran que, aunque los umbrales son, en algunos casos, ligeramente más altos en anósmicos, las diferencias no alcanzan significación estadística (Cometto-Muñiz and Cain 1998; Cometto-Muñiz *et al.* 1998b). Otras

investigaciones han encontrado algunos indicios de menor sensibilidad trigeminal nasal en determinados anósmicos, pero los resultados han sido ambiguos por lo que la discusión continúa abierta (Cometto-Muñiz *et al.* 2010). La Figura 2 muestra que, a su vez, los umbrales de pungencia nasal (medidos en anósmicos, como se explicó más arriba) son similares a los umbrales de localización nasal en anósmicos y normósmicos. Todo esto señala la relativa similitud entre los tres tipos de mediciones de sensibilidad trigeminal. Concluimos que, aún si la ausencia del olfato alterara en algo la sensibilidad química trigeminal de la nariz a vapores pungentes (quizás disminuyéndola), esa alteración es relativamente menor.

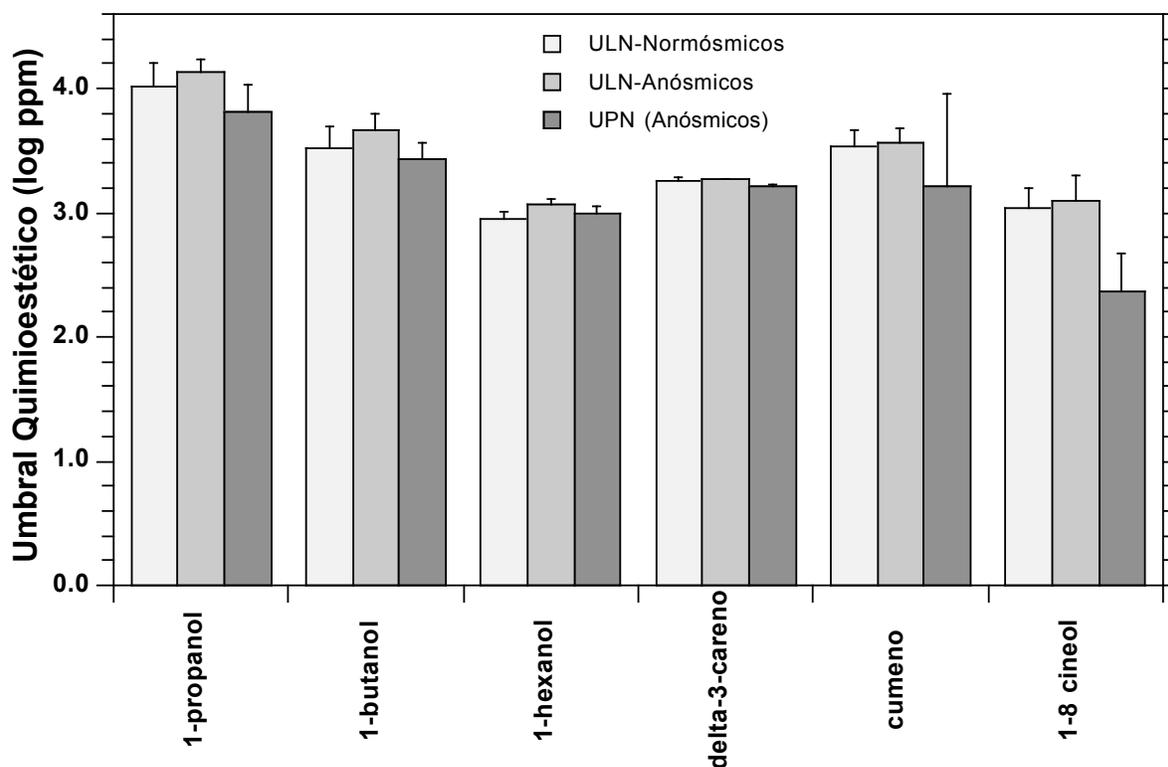


Figura 2. Similitud entre umbrales de localización nasal (ULN) obtenidos en normósmicos (ULN-Normósmicos) y en anósmicos (ULN-Anósmicos) para tres alcoholes homólogos, dos terpenos, y cumeno (Cometto-Muñiz and Cain 1998; Cometto-Muñiz *et al.* 1998b). Como comparación, también se presentan umbrales de pungencia nasal (UPN) (en anósmicos). Las tres respuestas reflejan umbrales quimioestéticos trigeminales en la mucosa nasal humana. Los umbrales están expresados como el logaritmo (log) de la concentración del vapor respectivo en “partes por millón, en volumen” (ppm). Las barras indican la desviación estandard.

COMPARACIÓN ENTRE LA SENSIBILIDAD QUIMIOESTÉSICA NASAL Y LA OCULAR

Los vapores pungentes también estimulan las terminaciones nerviosas del trigémino en la mucosa ocular. Cabe preguntarse cómo se compara la sensibilidad trigeminal en las dos mucosas: la nasal y la ocular. Además, mediciones de umbrales de irritación ocular hacia vapores permite otra comparación de sensibilidad trigeminal entre anósmicos y normósmicos. La Figura 3 muestra una comparación entre umbrales de pungencia nasal y de irritación ocular para miembros de series homólogas de alcoholes,

acetatos, cetonas, y alquil-bencenos, así como para varios terpenos y cumeno (Cometto-Muñiz and Cain 1995). Los resultados muestran que: 1) Los dos tipos de umbrales trigeminales (nasal y ocular) disminuyen con el aumento de la cadena carbonada en cada serie homóloga. 2) En general, los dos tipos de umbrales se producen a concentraciones aproximadamente similares para un determinado vapor, aunque para ciertos vapores (e.g., etanol) el umbral nasal es menor que el ocular mientras que para otros (e.g., acetato de butilo) esta relación se invierte. 3) En algunos casos, la mucosa ocular continúa detectando vapores que tienen dificultades para ser detectados por vía nasal, por ejemplo: 1-octanol, acetato de octilo, y geraniol. Otras investigaciones (Cometto-Muñiz and Cain 1998; Cometto-Muñiz *et al.* 1998b) mostraron que los umbrales de irritación ocular para vapores de varios alcoholes homólogos y de terpenos son muy parecidos en anósmicos y en normósmicos, indicando que la sensibilidad trigeminal ocular de los anósmicos hacia vapores pungentes no es alterada por carecer del olfato.

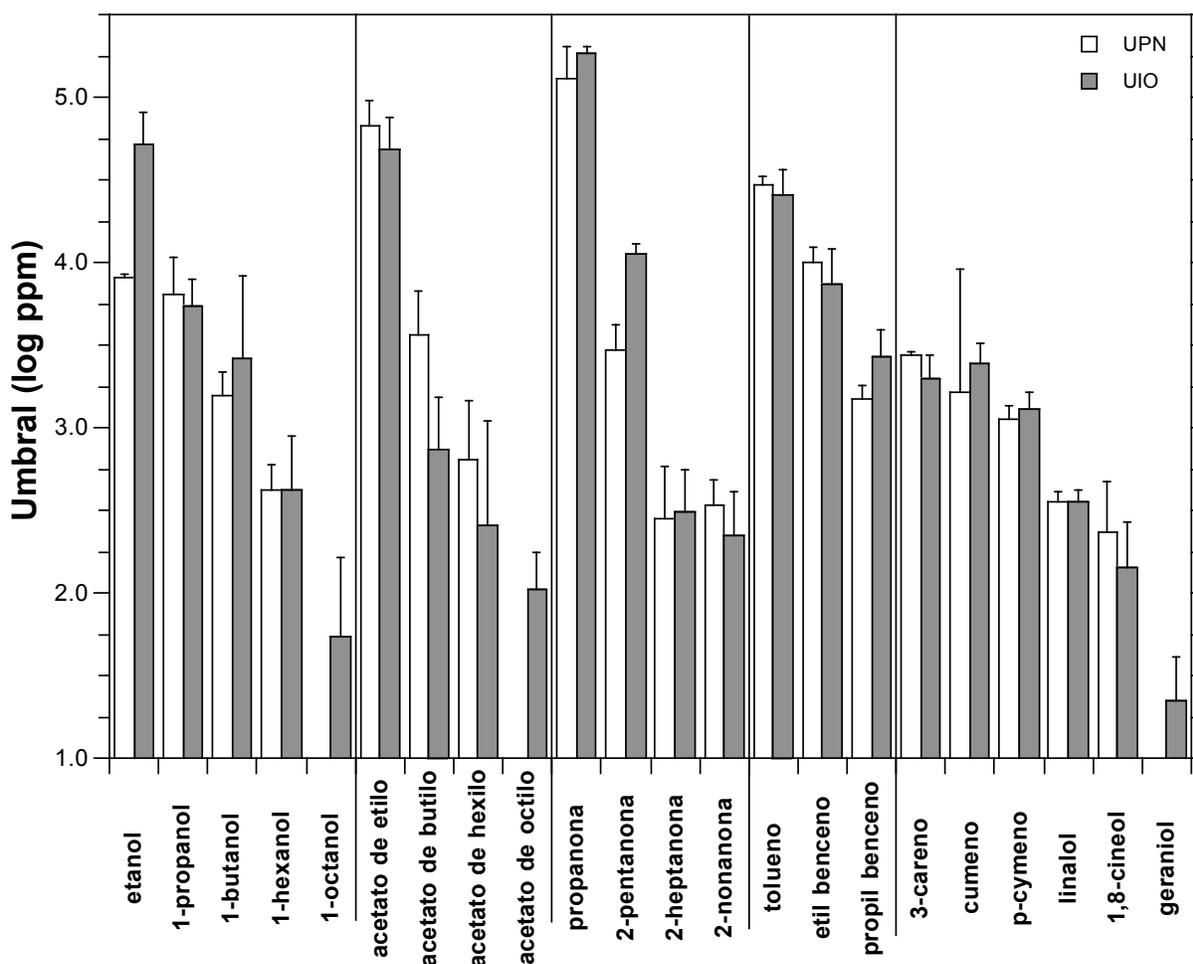


Figura 3. Umbrales de pungencia nasal (UPN) y de irritación ocular (UIO) para vapores de miembros homólogos de alcoholes, acetatos, cetonas, y alquil-bencenos, así como para varios terpenos y cumeno. (Umbrales de pungencia nasal no pudieron ser obtenidos en forma consistente para 1-octanol, acetato de octilo, geraniol, ni homólogos siguientes a propil benceno). Los umbrales están expresados como el logaritmo (log) de la concentración del vapor respectivo en “partes por millón, en volumen” (ppm). Las barras indican la desviación estandar.

RELACIONES DE ESTRUCTURA QUÍMICA-ACTIVIDAD EN LA QUIMIOESTESIS TRIGEMINAL

La enorme variedad química y estructural de vapores pungentes indica que en muchos casos, aunque ciertamente no en todos, los procesos quimiorreceptivos del sistema trigeminal son básicamente “selectivos” más que “específicos”. Por **procesos selectivos** entendemos aquellos en que los vapores producen sus efectos **quimioestésicos** principalmente a través de una transferencia o distribución fisicoquímica en la mucosa correspondiente. Es así como el vapor que entra en la nariz o que contacta el ojo se transfiere al mucus nasal ó la capa lagrimal, para continuar transfiriéndose y distribuyéndose a través de los sucesivos compartimentos biológicos que encuentra, hasta alcanzar los sitios receptivos responsables de la respuesta **quimioestésica**. En contraste, en los **procesos específicos**, los vapores producen sus efectos **quimioestésicos** principalmente a través de una propiedad ó característica química singular y restringida. Por ejemplo, por contener un grupo electrofílico fuerte, o una configuración molecular determinada (e.g., sólo uno de dos enantiómeros es activo), o un tamaño molecular específico (e.g., moléculas por encima de cierto tamaño son inactivas), o un grupo funcional químico particular (e.g., sólo tioles son activos).

Un variado tipo de propiedades fisicoquímicas han sido correlacionadas con la actividad, ó potencia, **quimioestésica**. Entre ellas: el punto de ebullición normal (Muller and Greff 1984) ó ajustado (Roberts 1986), el peso molecular (Doty *et al.* 1978), la geometría molecular (Doty *et al.* 1978), la presión de vapor saturado (Doty *et al.* 1978; Nielsen *et al.* 1990), el coeficiente de solubilidad Ostwald (Nielsen *et al.* 1992), y otros coeficientes de partición (Hau *et al.* 1999). Muchas de estas relaciones cuantitativas de estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés) proveen poca ó ninguna **interpretación mecanística** de los efectos de vapores pungentes, como ha sido señalado (Abraham *et al.* 1996). En cambio, un modelo de QSAR basado en la **ecuación de solvatación** de Abraham (Abraham 1993a; b) incluye interpretaciones mecanísticas. Esta ecuación es la siguiente:

$$SP = c + e.E + s.S + a.A + b.B + l.L \quad \text{Ecuación \{1\}}$$

donde, en nuestro caso, SP (la variable dependiente) es una propiedad sensorial que refleja la potencia **quimioestésica** en humanos de series de vapores (solutos) pungentes, cuando éstos alcanzan, se disuelven, penetran, se difunden, y gatillan la estimulación de una determinada mucosa (nasal ó ocular). Por ejemplo, SP puede ser el logaritmo del recíproco de umbrales de pungencia nasal, $\log(1/UPN)$, ó de umbrales de irritación ocular, $\log(1/UIO)$. Se utiliza el recíproco ($1/x$) por la conveniencia de que cuanto más potente sea el vapor pungente, menor será su umbral (UPN ó UIO), y mayor será el valor numérico de $1/UPN$ ó $1/UIO$. En el segundo miembro de la ecuación (1), **E**, **S**, **A**, **B**, y **L** representan propiedades ó **descriptores** fisicoquímicos (variables independientes) de las sustancias pungentes (i.e., irritantes). Estos descriptores se definen así: **E** es el exceso de refracción molar del irritante, y puede ser determinado en base al índice refractivo del compuesto; además, **E** representa la tendencia del irritante a interaccionar con sitios receptores a través de pares de electrones π ó n . **S** es la dipolaridad/polarizabilidad del irritante. **A** es la acidez total ó efectiva en términos de enlace de hidrógeno del irritante. **B** es la basicidad total ó efectiva en términos de enlace de hidrógeno del irritante. **L** representa $\log L^{16}$ donde L^{16} es el coeficiente de partición gas-hexadecano del irritante a 298 °K, y es una medida de la lipofilicidad (i.e., solubilidad en lípidos) del irritante. A su vez, la constante *c* y los coeficientes *e*, *s*, *a*, *b*, y *l* se obtienen por análisis de regresión múltiple lineal, pero ellos no son sólo simples coeficientes de ajuste, sino que tienen un significado concreto ya que cada uno define la propiedad fisicoquímica complementaria que caracteriza al compartimiento ó sitio biológico receptor con el que el irritante interactúa. En otras palabras, estos coeficientes proveen una caracterización fisicoquímica de dicho sitio receptor **quimioestésico**. Lo hacen de la siguiente manera: “*e*” provee la propensidad del sitio receptor a interactuar con los pares de electrones π y n del irritante; “*s*” cuantifica la dipolaridad/polarizabilidad del sitio receptor, puesto que un irritante dipolar tenderá a interactuar con un sitio receptor dipolar, y un irritante polarizable tenderá a interactuar con un sitio receptor polarizable; “*a*” refleja la basicidad del sitio receptor, puesto que un

irritante que es un ácido en términos de enlace de hidrógeno tenderá a interactuar con un sitio receptor que es una base; “b” refleja la acidez del sitio receptor, puesto que un irritante que es una base en términos de enlace de hidrógeno tenderá a interactuar con un sitio receptor que es un ácido; finalmente, “l” mide la lipofilicidad del sitio receptor.

La ecuación {1} ha sido aplicada para establecer, modelar, y predecir la potencia **quimioestésica** nasal y/o ocular de hasta 4 docenas de compuestos volátiles orgánicos no reactivos (Abraham *et al.* 1996; Abraham *et al.* 2001; Abraham *et al.* 2000; Abraham *et al.* 2003; Abraham *et al.* 1998a; Abraham *et al.* 1998b; c; d; Abraham *et al.* 2007; Abraham *et al.* 2010a; Abraham *et al.* 2010b). Los resultados muestran que la ecuación explica entre el 90 y el 95 % de la variabilidad entre umbrales de pungencia nasal e irritación ocular de dichos compuestos volátiles (Figura 4). Esto indica que estas sustancias ejercen su acción quimioestésica principalmente a través de procesos selectivos, tal como se definieron más arriba. En otras palabras, la ecuación {1} puede describir adecuadamente la potencia **quimioestésica** (medida como umbral de detección) de vapores que actúan, sobre todo, en forma “selectiva” más que “específica”. Los vapores que actúan en forma específica se desvían del modelo de solvatación descrito en la ecuación {1}. Esa desviación típicamente se manifiesta en que la potencia **quimioestésica** de los vapores de acción específica es mayor (es decir, sus umbrales son menores) que lo que predice la ecuación {1}. Se puede decir que dicha ecuación calcula la potencia **quimioestésica** mínima que tiene un vapor con esas propiedades fisicoquímicas, pero si, además, el vapor tiene la capacidad de activar receptores en forma específica, su potencia será mayor que ese mínimo (y, consecuentemente, su umbral de detección será menor que lo calculado en la ecuación). Entre las sustancias pungentes que se ha demostrado actúan en forma específica sobre determinados receptores están: capsaicina (Tominaga and Tominaga 2005), nicotina (Alimohammadi and Silver 2000), mentol (Xing *et al.* 2006), y acroleína (Bautista *et al.* 2006), aunque algunas de ellas, e.g., capsaicina, son poco o casi nada volátiles.

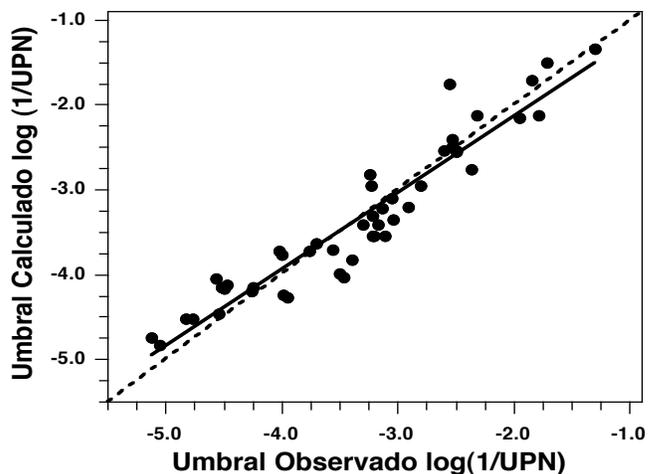


Figure 4. Relación entre los umbrales de pungencia nasal (UPN) calculados (ecuación {1}) y los observados experimentalmente para 47 compuestos volátiles (Abraham *et al.* 2010b). Ambos umbrales están expresados como $\log(1/UPN)$, con el valor de UPN en ppm por volumen. El trazo punteado representa la línea de identidad. El trazo lleno representa la ecuación que relaciona umbrales calculados y observados según: $y = -0.33 + 0.90x$, con un $R^2=0.90$.

Además de los irritantes que actúan por efectos específicos sobre ciertos receptores y son más potentes que lo calculado por la ecuación {1}, hay otros que, de acuerdo a este modelo de solvatación, deberían ser pungentes y sin embargo no lo son. Éstos últimos se descubrieron estudiando los umbrales de pungencia nasal e irritación ocular en series químicas homólogas. Allí se encontró que la tendencia de los

umbrales de detección **quimioestésicos** a disminuir progresivamente a medida que la cadena carbonada se hacía más larga (ver Fig. 1) se interrumpía abruptamente al alcanzar un homólogo que perdía la capacidad de provocar pungencia ó irritación, aún cuando fuera presentado a la concentración saturada de vapor a temperatura ambiente ($\approx 23^{\circ}\text{C}$), es decir, la máxima concentración que el compuesto puede alcanzar a esa temperatura. Es por esta razón que, a diferencia de los umbrales de olor, los umbrales de pungencia nasal en la Figura 1 para los homólogos más largos terminan con una línea punteada e, incluso, a veces no pueden ser medidos para los miembros más largos de la respectiva serie. La línea punteada señala aquellos homólogos que comienzan a fallar en ser detectados via trigeminal. Una vez que se alcanza un tamaño de homólogo que comienza a perder actividad **quimioestésica**, todos los que le siguen en la serie agudizan esa pérdida hasta que se hace total. Este fenómeno se ha llamado efecto de **interrupción o corte en potencia quimioestésica** (“chemesthetic cut-off effect”). El efecto se produce tanto para la quimioestesis nasal como para la ocular. La base para la producción de este fenómeno puede encontrarse en por lo menos dos causas (Cometto-Muñiz *et al.* 1998a). La primera podría ser que ni siquiera la presión saturada de vapor (i.e., máxima concentración de vapor) del homólogo que pierde actividad **quimioestésica** es lo suficientemente alta como para alcanzar el umbral de detección trigeminal. La segunda podría ser que, dentro de cada serie, se llega a un homólogo cuyo tamaño molecular es demasiado grande como para caber en el sitio receptivo de él ó los receptores **quimioestésicos** trigeminales apropiados. En una serie de investigaciones donde la presión de vapor saturada (a 23°C) de los homólogos carentes de actividad pungente se aumentó varias veces al calentarlos a temperatura corporal (37°C), se observó que su actividad no aumentaba ó lo hacía muy poco (Cain *et al.* 2006; Cometto-Muñiz and Abraham 2008 (in press); Cometto-Muñiz *et al.* 2005a; b; Cometto-Muñiz *et al.* 2006; Cometto-Muñiz *et al.* 2007a; b). Se concluyó entonces que, por lo menos en estos casos, la causa más probable para la desaparición de la actividad **quimioestésica** en estos compuestos reside en que sus moléculas exceden un tamaño crítico, lo que les impide interactuar con los receptores apropiados.

RECEPTORES DE QUIMIOESTESIS

La sensibilidad **quimioestésica** en las mucosas de la cara (nasal, ocular, y oral) es mediada por fibras de tipo C y A_{δ} , pertenecientes principalmente al nervio trigémino (Doty and Cometto-Muñiz 2003; Doty *et al.* 2004). Los canales iónicos y receptores involucrados se denominan **nociceptores polimodales** ya que pueden responder no sólo a estímulos químicos sino también a estímulos térmicos y mecánicos (Belmonte *et al.* 2004). Ya hemos mencionado que existen receptores específicos para sustancias pungentes como la nicotina (Alimohammadi and Silver 2000), la capsaicina (Tominaga and Tominaga 2005) y el mentol (Xing *et al.* 2006). Sin embargo, los canales iónicos que responden a los dos últimos compuestos son también termorreceptores, ya que responden a temperaturas tibias/calientes y frescas/frías, respectivamente. De hecho, el canal iónico que responde a capsaicina (llamado TRPV1 por “transient receptor potential vanilloid 1”) no sólo responde a compuestos vanilloides (estructuralmente relacionados con la capsaicina) (Szallasi and Blumberg 1999) sino también a compuestos volátiles orgánicos no relacionados con la capsaicina (Silver *et al.* 2006; Trevisani *et al.* 2002), a otras sustancias pungentes (Macpherson *et al.* 2005; McNamara *et al.* 2005), e, incluso, a volátiles inorgánicos (Trevisani *et al.* 2005). A su vez, se ha demostrado que el mentol (cuyo receptor específico es el TRPM8) (Macpherson *et al.* 2006) y otros pungentes (Bautista *et al.* 2005; Jordt *et al.* 2004) interactúan con más de un tipo de canal iónico. Incluso el receptor nicotínico es modulado por compuestos volátiles orgánicos como los alcoholes homólogos (Godden *et al.* 2001). Además, se ha comprobado que varios compuestos orgánicos volátiles son capaces de estimular neuronas trigeminales que no responden ni a la capsaicina ni al frío, lo que sugiere que dichos compuestos activan otros mecanismos y receptores adicionales (Inoue and Bryant 2005). También, vapores de sustancias químicamente reactivas hacia las mucosas pueden producir quimioestesis indirectamente al dañar las células y liberar mediadores intracelulares como K^+ , H^+ , ATP, y glutamato, entre otros, los cuales, a su vez, activarían receptores **quimioestésicos** específicos (Garle and Fry 2003; Lee *et al.* 2005; Moalem *et al.* 2005; Vaughan *et al.* 2006; Wood and Docherty 1997).

Ya mencionamos que la abundante familia de canales iónicos de potenciales receptores transientes (TRP por sus siglas en inglés) (Appendino *et al.* 2008; Inoue 2005; Kim and Baraniuk 2007; Woodard *et al.* 2007) incluye los receptores de capsaicina (TRPV1) y de mentol (TRPM8). Otro de sus miembros, el TRPA1, ha sido implicado en la respuesta **quimioestésica** a irritantes ambientales (Bautista *et al.* 2006; Macpherson *et al.* 2007b). También el canal TRPM5 ha sido implicado en dicha respuesta (Lin *et al.* 2008). Por lo menos dos mecanismos han sido sugeridos para explicar la activación de TRPA1 por sus ligandos pungentes (Peterlin *et al.* 2007). En un mecanismo, compuestos como eugenol, carvacrol, y salicilato de metilo actuarían activando un bolsillo de enlace clásico (Xu *et al.* 2006). En otro mecanismo, ligandos electrofílicos como acroleína, trans-2-pentanal, y aldehído trans-cinámico actuarían produciendo una modificación covalente de grupos tiol (en cisteínas) y, menos probablemente (LoPachin *et al.* 2008), de grupos amino, en el canal iónico proteico (Hinman *et al.* 2006; Macpherson *et al.* 2007a). En un capítulo reciente se han descrito los mecanismos moleculares de estas reacciones (LoPachin *et al.* 2008). También el nociceptor TRPV1 puede ser activado por modificación covalente de residuos de cisteína (Salazar *et al.* 2008). El panorama general que emerge de todas estas investigaciones refleja una interacción compleja entre varios factores y variables (e.g., acidez, temperatura, liberación de mediadores endógenos) capaces de modular la respuesta de cualquier canal TRP. A ello se suma el espectro químicamente amplio de ligandos y moduladores que actúan sobre cualquiera de estos receptores. A medida que el mensaje neural **quimioestésico** viaja hacia niveles superiores del sistema nervioso, es muy probable que ocurran una convergencia informativa de diferentes canales TRP (Zanotto *et al.* 2007) y otras influencias modulatorias (Omote *et al.* 1998; Waters and Lumb 2008). Todo ello resalta la importancia de complementar los estudios **quimioestésicos** de estructura-actividad a nivel molecular con otros realizados a nivel integrativo sensorial (es decir, psicofísico) como los descritos en los títulos precedentes de este capítulo.

RESUMEN

Además de los clásicos sentidos químicos del olfato y el gusto, existe otro sentido originalmente llamado “sentido químico común” y que hoy se lo prefiere llamar “quimioestesis” ó “nocicepción química”. Esta modalidad es también conocida como “irritación química sensorial”. En las mucosas de la cara (ocular, nasal, y oral), el sustrato neural de la quimioestesis es, principalmente, el nervio trigémino (V par craneano). Es por eso que esta vía sensorial se conoce como “quimiorrecepción trigeminal”. Las sensaciones **quimioestésicas** pueden ser agrupadas bajo el término general de “pungencia” ó “pungentes” e involucran, entre otras, irritación, cosquilleo, picadura, frescor, ardor, punzadura, picazón, y quemazón. Dado que prácticamente todos los vapores pungentes producen olor a concentraciones más bajas de las que producen pungencia, cualquier medición directa de umbrales de detección de pungencia nasal (i.e., estimulación trigeminal) está muy influenciada por la presencia simultánea de olor (i.e., estimulación olfativa). Dos estrategias para medir umbrales de pungencia nasal evitando interferencia olfatoria son la utilización de sujetos anósmicos (i.e., carentes de olfato funcional), ó la medición de umbrales de localización (lateralización) nasal de vapores, los cuales, a diferencia de los de detección nasal, sólo se alcanzan por activación trigeminal. Otro índice de sensibilidad **quimioestésica** trigeminal es la medición de umbrales de irritación ocular. Estos umbrales han sido medidos para vapores de varias series químicas homólogas, resultando ser, en general, cercanos a los de pungencia nasal. Ambos tipos de umbrales disminuyen al aumentar la cadena carbonada dentro de cada serie homóloga, hasta alcanzar un homólogo a partir del cual se pierde la capacidad de producir quimioestesis, aún si los compuestos en cuestión son presentados a saturación de vapor. Se ha desarrollado un modelo de estructura química-actividad, basado en una ecuación de solvatación, que describe y predice eficientemente la potencia **quimioestésica** de una gran variedad de vapores pungentes. Existen excepciones a este modelo que incluyen: a) vapores químicamente muy reactivos, b) compuestos que actúan en base a efectos restrictivamente específicos, y c) sustancias que exceden cierto tamaño molecular crítico. Se ha comenzado a dilucidar la identidad de

los receptores **quimioestésicos**, entre los que se destacan varias familias de canales iónicos de potencial receptor transiente (TRP), muchos de los cuales son receptores térmicos, además de químicos. Se concluye que la producción de irritación química sensorial por vapores comúnmente presentes a nuestro alrededor es el resultado de la activación de múltiples procesos receptores y moduladores. Por este motivo, esta sensibilidad química particular necesita ser investigada en sujetos humanos desde una perspectiva sensorial integrada, además de serlo desde perspectivas neurales y moleculares aisladas, particularmente cuando se trata de elucidar relaciones de estructura química-actividad.

ABSTRACT

Appart from the classical chemical senses of olfaction and taste, there is another sense originally called “common chemical sense” and now referred to as “chemesthesis” or “chemical nociception”. This sensory modality is also known as “chemical sensory irritation”. In the face mucosae (ocular, nasal, and oral) chemesthetic sensations are principally mediated by the trigeminal nerve (V cranial nerve). For this reason, this sensory modality is also called “trigeminal chemoreception”. Chemesthetic sensations can be grouped together under the general term “pungency” or “pungent” and include, among others, irritation, tingling, stinging, freshness, burning, prickling, and piquancy. Since almost all pungent vapors also produce an odor at lower concentrations than those at which they produce pungency, any direct measurement of nasal pungency thresholds (i.e., trigeminal stimulation) is confounded by the simultaneous presence of a smell (i.e., olfactory stimulation). We followed two strategies to measure nasal pungency thresholds devoid of olfactory interference: 1) to test anosmics (i.e., subjects lacking a functional sense of smell); and 2) to measure nasal localization (i.e., lateralization) thresholds which, in contrast to nasal detection thresholds, can only be reached via trigeminal activation. Another index of trigeminal chemesthetic activation is the measurement of eye irritation thresholds. These thresholds have been measured for vapors of homologous chemical series and were shown to be, in general, close to those for nasal pungency. Both types of chemesthetic thresholds (i.e., nasal and ocular) tend to decrease with increasing carbon chain length within each homologous series until a homolog is reached from where on the capacity to evoke chemesthesis is lost, even when the homologs are presented at vapor saturation. Based on a solvation equation, we have developed a quantitative structure-activity relationship (QSAR) model capable of efficiently describing and predicting the chemesthetic potency towards humans of a wide variety of pungent vapors. Exceptions to our model include: a) chemically highly reactive vapors, b) compounds that act via very specific mechanisms, and c) substances that exceed a critical molecular size. Researchers have begun to understand the molecular identity of chemesthetic receptors; among them there are various families of transient receptor potential (TRP) ion channels, many of which are not only chemoreceptors but also thermoreceptors. We conclude that the production of chemosensory irritation by vapors commonly present in our environment is the result of multiple sets of receptor and modulating processes. For this reason, and particularly when addressing issues of structure-activity relationships for human chemesthetic sensitivity, the approach needs to include a broad, integrated-system sensory methodology, in addition to the more narrow and detailed cellular and molecular methodologies.

AGRADECIMIENTOS

La preparación de este artículo fue posible gracias a los subsidios (grants) R01 DC002741 y DC005003, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, USA.

REFERENCIAS

- Abraham M.H. (1993a) Application of solvation equations to chemical and biochemical processes. *Pure and Applied Chemistry*, 65, 2503-2512.
- Abraham M.H. (1993b) Scales of solute hydrogen-bonding: their construction and application to physicochemical and biochemical processes. *Chemical Society Reviews*, 22, 73-83.
- Abraham M.H., Andonian-Haftvan J., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1996) An analysis of nasal Irritation thresholds using a new solvation equation. *Fundamental and Applied Toxicology*, 31, 71-76.
- Abraham M.H., Gola J.M.R., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (2001) The correlation and prediction of VOC thresholds for nasal pungency, eye irritation and odour in humans. *Indoor Built Environ.*, 10, 252-257.
- Abraham M.H., Gola J.M.R., Kumarsingh K., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (2000) Connection between chromatographic data and biological data. *Journal of Chromatography B*, 745, 103-115.
- Abraham M.H., Hassanisadi M., Jalali-Heravi M., Ghafourian T., Cain W.S. and Cometto-Muniz J.E. (2003) Draize rabbit eye test compatibility with eye irritation thresholds in humans: a quantitative structure-activity relationship analysis. *Toxicol Sci*, 76, 384-391.
- Abraham M.H., Kumarsingh K., Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Rosés M., Bosch E. and Díaz M.L. (1998a) The determination of solvation descriptors for terpenes, and the prediction of nasal pungency thresholds. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2*, 2405-2411.
- Abraham M.H., Kumarsingh R., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1998b) A quantitative structure-activity relationship (QSAR) for a Draize eye irritation database. *Toxicology in Vitro*, 12, 201-207.
- Abraham M.H., Kumarsingh R., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1998c) An algorithm for nasal pungency thresholds in man. *Archives of Toxicology*, 72, 227-232.
- Abraham M.H., Kumarsingh R., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1998d) Draize eye scores and eye irritation thresholds in man can be combined into one quantitative structure-activity relationship. *Toxicology in Vitro*, 12, 403-408.
- Abraham M.H., Sánchez-Moreno R., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (2007) A quantitative structure-activity analysis on the relative sensitivity of the olfactory and the nasal trigeminal chemosensory systems. *Chem Senses*, 32, 711-719.
- Abraham M.H., Sanchez-Moreno R., Gil-Lostes J., Acree W.E., Jr., Enrique Cometto-Muniz J. and Cain W.S. (2010a) The biological and toxicological activity of gases and vapors. *Toxicol In Vitro*, 24, 357-362.
- Abraham M.H., Sánchez-Moreno R., Gil-Lostes J., Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (2010b) Physicochemical modeling of sensory irritation in humans and experimental animals. In: Morris J.B. and Shusterman D.J., (eds.), *Toxicology of the Nose and Upper Airways*. Informa Healthcare USA, New York. pp. 376-389.
- Alimohammadi H. and Silver W.L. (2000) Evidence for nicotinic acetylcholine receptors on nasal trigeminal nerve endings of the rat. *Chem Senses*, 25, 61-66.
- Appendino G., Minassi A., Pagani A. and Ech-Chahad A. (2008) The role of natural products in the ligand deorphanization of TRP channels. *Curr Pharm Des*, 14, 2-17.
- Bautista D.M., Jordt S.E., Nikai T., Tsuruda P.R., Read A.J., Poblete J., Yamoah E.N., Basbaum A.I. and Julius D. (2006) TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*, 124, 1269-1282.
- Bautista D.M., Movahed P., Hinman A., Axelsson H.E., Sterner O., Hogestatt E.D., Julius D., Jordt S.E. and Zygmunt P.M. (2005) Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102, 12248-12252.
- Belmonte C., Acosta M.C. and Gallar J. (2004) Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp. Eye Res.*, 78, 513-525.
- Bryant B. and Silver W.L. (2000) Chemesthesis: The common chemical sense. In: Finger T.E., Silver W.L. and Restrepo D., (eds.), *The Neurobiology of Taste and Smell*. 2nd Edition. Wiley-Liss, New York. pp. 73-100.

- Cain W.S., Lee N.S., Wise P.M., Schmidt R., Ahn B.H., Cometto-Muñiz J.E. and Abraham M.H. (2006) Chemesthesis from volatile organic compounds: Psychophysical and neural responses. *Physiol Behav*, 88, 317-324.
- Cometto-Muñiz J.E. (2001. p. 20.1-20.21) Physicochemical basis for odor and irritation potency of VOCs. In: Spengler J.D., Samet J. and McCarthy J.F., (eds.), *Indoor Air Quality Handbook*. McGraw-Hill, New York.
- Cometto-Muñiz J.E. and Abraham M.H. (2008 (in press)) A cut-off in ocular chemesthesis from vapors of homologous alkylbenzenes and 2-ketones as revealed by concentration-detection functions. *Toxicology and Applied Pharmacology*.
- Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1990) Thresholds for odor and nasal pungency. *Physiology & Behavior*, 48, 719-725.
- Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1991) Nasal pungency, odor, and eye irritation thresholds for homologous acetates. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 39, 983-989.
- Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1993) Efficacy of volatile organic compounds in evoking nasal pungency and odor. *Archives of Environmental Health*, 48, 309-314.
- Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1994a) Perception of odor and nasal pungency from homologous series of volatile organic compounds. *Indoor Air*, 4, 140-145.
- Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1994b) Sensory reactions of odor and nasal pungency to volatile organic compounds: The alkylbenzenes. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 55, 811-817.
- Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1995) Relative sensitivity of the ocular trigeminal, nasal trigeminal, and olfactory systems to airborne chemicals. *Chemical Senses*, 20, 191-198.
- Cometto-Muñiz J.E. and Cain W.S. (1998) Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 71, 105-110.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S. and Abraham M.H. (1998a) Nasal pungency and odor of homologous aldehydes and carboxylic acids. *Experimental Brain Research*, 118, 180-188.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S. and Abraham M.H. (2005a) Determinants for nasal trigeminal detection of volatile organic compounds. *Chem Senses*, 30, 627-642.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S. and Abraham M.H. (2005b) Molecular restrictions for human eye irritation by chemical vapors. *Toxicol Appl Pharmacol*, 207, 232-243.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Abraham M.H. and Kumarsingh R. (1998b) Trigeminal and olfactory chemosensory impact of selected terpenes. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 60, 765-770.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Abraham M.H. and Sánchez-Moreno R. (2006) Chemical boundaries for detection of eye irritation in humans from homologous vapors. *Toxicol. Sci.*, 91, 600-609.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Abraham M.H. and Sánchez-Moreno R. (2007a) Concentration-detection functions for eye irritation evoked by homologous n-alcohols and acetates approaching a cut-off point. *Exp Brain Res*, 182, 71-79.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Abraham M.H. and Sánchez-Moreno R. (2007b) Cut-off in detection of eye irritation from vapors of homologous carboxylic acids and aliphatic aldehydes. *Neuroscience*, 145, 1130-1137.
- Cometto-Muñiz J.E., Cain W.S., Abraham M.H., Sánchez-Moreno R. and Gil-Lostes J. (2010) Nasal chemosensory irritation in humans. In: Morris J.B. and Shusterman D.J., (eds.), *Toxicology of the Nose and Upper Airways*. Informa Healthcare USA, Inc., New York. pp. 187-202.
- Doty R.L., Brugger W.E., Jurs P.C., Orndorff M.A., Snyder P.F. and Lowry L.D. (1978) Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20, 175-185.
- Doty R.L. and Cometto-Muñiz J.E. (2003) Trigeminal chemosensation. In: Doty R.L., (ed.), *Handbook of Olfaction and Gustation*. Marcel Dekker, New York. pp. 981-1000.

- Doty R.L., Cometto-Muñiz J.E., Jalowayski A.A., Dalton P., Kendal-Reed M. and Hodgson M. (2004) Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Critical Reviews in Toxicology*, 34, 85-142.
- Garle M.J. and Fry J.R. (2003) Sensory nerves, neurogenic inflammation and pain: missing components of alternative irritation strategies? A review and a potential strategy. *Altern Lab Anim*, 31, 295-316.
- Godden E.L., Harris R.A. and Dunwiddie T.V. (2001) Correlation between molecular volume and effects of n-alcohols on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 296, 716-722.
- Green B.G. (1990) Effects of thermal, mechanical, and chemical stimulation on the perception of oral irritation. In: Green B.G., Mason J.R. and Kare M.R., (eds.), *Chemical Senses, Volume 2: Irritation*. Marcel Dekker, Inc., New York. pp. 171-192.
- Green B.G. and Lawless H.T. (1991) The psychophysics of somatosensory chemoreception in the nose and mouth. In: Getchell T.V., Doty R.L., Bartoshuk L.M. and Snow Jr. J.B., (eds.), *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, New York. pp. 235-253.
- Green B.G., Mason J.R. and Kare M.R. (1990) Preface. In: Green B.G., Mason J.R. and Kare M.R., (eds.), *Chemical Senses, Volume 2: Irritation*. Marcel Dekker, Inc., New York. pp. v-vii.
- Guirao M. (1980) *Los Sentidos, Bases de la Percepción*. Editorial Alhambra, S.A., Madrid. pp. 336.
- Hau K.M., Connell D.W. and Richardson B.J. (1999) Quantitative structure-activity relationships for nasal pungency thresholds of volatile organic compounds. *Toxicological Sciences*, 47, 93-98.
- Hinman A., Chuang H.H., Bautista D.M. and Julius D. (2006) TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 19564-19568.
- Inoue R. (2005) TRP channels as a newly emerging non-voltage-gated CA²⁺ entry channel superfamily. *Curr Pharm Des*, 11, 1899-1914.
- Inoue T. and Bryant B.P. (2005) Multiple types of sensory neurons respond to irritating volatile organic compounds (VOCs): calcium fluorimetry of trigeminal ganglion neurons. *Pain*, 117, 193-203.
- Jordt S.E., Bautista D.M., Chuang H.H., McKemy D.D., Zygmunt P.M., Hogestatt E.D., Meng I.D. and Julius D. (2004) Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*, 427, 260-265.
- Keele C.A. (1962) The common chemical sense and its receptors. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 139, 547-557.
- Kim D. and Baraniuk J.N. (2007) Sensing the air around us: the voltage-gated-like ion channel family. *Curr Allergy Asthma Rep*, 7, 85-92.
- Kobal G., Van Toller S. and Hummel T. (1989) Is there directional smelling? *Experientia*, 45, 130-132.
- Lawless H.T. and Stevens D.A. (1990) Differences between and interactions of oral irritants: Neurophysiological and perceptual implications. In: Green B.G., Mason J.R. and Kare M.R., (eds.), *Chemical Senses, Volume 2: Irritation*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Lee Y., Lee C.H. and Oh U. (2005) Painful channels in sensory neurons. *Mol Cells*, 20, 315-324.
- Lin W., Ogura T., Margolskee R.F., Finger T.E. and Restrepo D. (2008) TRPM5-expressing solitary chemosensory cells respond to odorous irritants. *J Neurophysiol*, 99, 1451-1460.
- LoPachin R.M., Barber D.S. and Gavin T. (2008) Molecular mechanisms of the conjugated alpha,beta-unsaturated carbonyl derivatives: relevance to neurotoxicity and neurodegenerative diseases. *Toxicol Sci*, 104, 235-249.
- Macmillan N.A. and Creelman C.D. (1991) *Detection theory: A user's guide*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Macpherson L.J., Dubin A.E., Evans M.J., Marr F., Schultz P.G., Cravatt B.F. and Patapoutian A. (2007a) Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature*, 445, 541-545.
- Macpherson L.J., Geierstanger B.H., Viswanath V., Bandell M., Eid S.R., Hwang S. and Patapoutian A. (2005) The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Curr. Biol.*, 15, 929-934.

- Macpherson L.J., Hwang S.W., Miyamoto T., Dubin A.E., Patapoutian A. and Story G.M. (2006) More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol. Cell. Neurosci.*, 32, 335-343.
- Macpherson L.J., Xiao B., Kwan K.Y., Petrus M.J., Dubin A.E., Hwang S., Cravatt B., Corey D.P. and Patapoutian A. (2007b) An ion channel essential for sensing chemical damage. *J Neurosci*, 27, 11412-11415.
- McNamara F.N., Randall A. and Gunthorpe M.J. (2005) Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1). *Br. J. Pharmacol.*, 144, 781-790.
- Moalem G., Grafe P. and Tracey D.J. (2005) Chemical mediators enhance the excitability of unmyelinated sensory axons in normal and injured peripheral nerve of the rat. *Neuroscience*, 134, 1399-1411.
- Muller J. and Greff G. (1984) Recherche de relations entre toxicite de molecules d'interet industriel et proprietes physico-chimiques: test d'irritation des voies aeriennes superieures applique a quatre familles chimiques. *Food and Chemical Toxicology*, 22, 661-664.
- Nielsen G.D., Hansen L.F. and Alarie Y. (1992) Irritation of the upper airways. Mechanisms and structure-activity relationships. In: Knöppel H. and Wolkoff P., (eds.), *Chemical, microbiological, health and comfort aspects of indoor air quality — State of the art in SBS*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. pp. 99-114.
- Nielsen G.D., Thomsen E.S. and Alarie Y. (1990) Sensory irritant receptor compartment properties. *Acta Pharmacologica Nordica*, 1, 31-44.
- Omote K., Kawamata T., Kawamata M. and Namiki A. (1998) Formalin-induced nociception activates a monoaminergic descending inhibitory system. *Brain Res*, 814, 194-198.
- Parker G.H. (1912) The relation of smell, taste, and the common chemical sense in vertebrates. *Journal of the Academy of Natural Sciences Philadelphia*, 15, 219-234.
- Peterlin Z., Chesler A. and Firestein S. (2007) A painful trp can be a bonding experience. *Neuron*, 53, 635-638.
- Roberts D.W. (1986) QSAR for upper-respiratory tract irritation. *Chemical-Biological Interactions*, 57, 325-345.
- Salazar H., Llorente I., Jara-Oseguera A., Garcia-Villegas R., Munari M., Gordon S.E., Islas L.D. and Rosenbaum T. (2008) A single N-terminal cysteine in TRPV1 determines activation by pungent compounds from onion and garlic. *Nat Neurosci*, 11, 255-261.
- Schneider R.A. and Schmidt C.E. (1967) Dependency of olfactory localization on non-olfactory cues. *Physiology & Behavior*, 2, 305-309.
- Silver W.L., Clapp T.R., Stone L.M. and Kinnamon S.C. (2006) TRPV1 Receptors and Nasal Trigeminal Chemesthesis. *Chemical Senses*, 31, 807-812.
- Stevens D.A. (1990) Personality variables in the perception of oral irritation and flavor. In: Green B.G., Mason J.R. and Kare M.R., (eds.), *Chemical Senses, Volume 2: Irritation*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Szallasi A. and Blumberg P.M. (1999) Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.*, 51, 159-212.
- Tominaga M. and Tominaga T. (2005) Structure and function of TRPV1. *Pflugers Arch.*, 451, 143-150.
- Trevisani M., Patacchini R., Nicoletti P., Gatti R., Gazzieri D., Lissi N., Zagli G., Creminon C., Geppetti P. and Harrison S. (2005) Hydrogen sulfide causes vanilloid receptor 1-mediated neurogenic inflammation in the airways. *Br. J. Pharmacol.*, 145, 1123-1131.
- Trevisani M., Smart D., Gunthorpe M.J., Tognetto M., Barbieri M., Campi B., Amadesi S., Gray J., Jerman J.C., Brough S.J., Owen D., Smith G.D., Randall A.D., Harrison S., Bianchi A., Davis J.B. and Geppetti P. (2002) Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci*, 5, 546-551.
- Vaughan R.P., Szewczyk M.T., Jr., Lanosa M.J., Desesa C.R., Gianutsos G. and Morris J.B. (2006) Adenosine sensory transduction pathways contribute to activation of the sensory irritation response to inspired irritant vapors. *Toxicol Sci*, 93, 411-421.

- von Békésy G. (1964) Olfactory analogue to directional hearing. *Journal of Applied Physiology*, 19, 369-373.
- von Skramlik E. (1925) Über die Lokalisation der Empfindungen bei den niederen Sinnen. *Zeitschrift für Sinnesphysiologie (II. Abteilung)*, 56, 69-140.
- Waters A.J. and Lumb B.M. (2008) Descending control of spinal nociception from the periaqueductal grey distinguishes between neurons with and without C-fibre inputs. *Pain*, 134, 32-40.
- Wood J.N. and Docherty R. (1997) Chemical activators of sensory neurons. *Annual Review of Physiology*, 59, 457-482.
- Woodard G.E., Sage S.O. and Rosado J.A. (2007) Transient receptor potential channels and intracellular signaling. *Int Rev Cytol*, 256, 35-67.
- Xing H., Ling J., Chen M. and Gu J.G. (2006) Chemical and cold sensitivity of two distinct populations of TRPM8-expressing somatosensory neurons. *J. Neurophysiol.*, 95, 1221-1230.
- Xu H., Delling M., Jun J.C. and Clapham D.E. (2006) Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat. Neurosci.*, 9, 628-635.
- Zanotto K.L., Merrill A.W., Carstens M.I. and Carstens E. (2007) Neurons in superficial trigeminal subnucleus caudalis responsive to oral cooling, menthol, and other irritant stimuli. *J Neurophysiol*, 97, 966-978.