

RESUMEN DE CONFERENCIA

Cien años de neurotransmisión química: de la acetilcolina al óxido nítrico* **One hundred years of chemical neurotransmission: from acetylcholine to nitric oxide**

Albino García Sacristán**

Académico de Número de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España

En 1921, Otto Loewi publicó el estudio experimental: “Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung”. Este trabajo acerca de la transmisión humoral en la acción de los nervios cardíacos dio origen al nacimiento de la teoría de la neurotransmisión química, según la cual la transmisión de impulsos entre neuronas, como también entre neuronas y efectores, se resuelve en su mayor parte mediante la liberación de sustancias químicas que se denominan neurotransmisores. Con este descubrimiento Loewi inauguró toda una nueva era en las neurociencias que nos permiten explicar la acción de numerosos medicamentos, así como las señales eléctricas que facilitan al cerebro pensar, al corazón latir y al músculo contraerse.

Otto Loewi nació en Frankfort del Meno (Alemania) en 1873. Estudió medicina primero en la Universidad de Munich y posteriormente en la de Estrasburgo, donde se graduó en 1893 y obtuvo su doctorado en 1896, bajo la dirección del eminente farmacólogo Prof. Oswald Schmiedeberg. En 1898, se trasladó a la Universidad de Marburg (Alemania) para trabajar como ayudante del reconocido farmacólogo Hans Horst Meyer. En esta Universidad los estudios de Loewi se orientaron en el campo del metabolismo. Investigó el metabolismo de los ácidos nucleicos, así como la síntesis de proteínas en el organismo animal, demostrando que estos pueden reconstruir sus proteínas a partir de los aminoácidos, un descubrimiento esencial con respecto a la nutrición. También publicó una serie de artículos experimentales sobre la fisiología y farmacología de la función renal. En 1900, fue nombrado “Privatdozent”. En 1902, Loewi se incorpora al laboratorio de Ernest Starling en la Universidad de Londres donde trabaja con William M. Bayliss y conoce en Cambridge a Thomas Elliot y a Henry Dale, con quien posteriormente compartiría el Premio Nobel y una gran amistad a lo largo de su

* Resumen de la conferencia pronunciada en la sesión celebrada el 02-03-2022, dentro de la actividad académica de la Real Academia de Doctores de España <https://www.radoctores.es/pagina.php?item=1259>

** Catedrático emérito de Fisiología en la UCM

vida. Tras su estancia en Londres, regresa a Marburg donde continuó estudiando la función renal y el mecanismo de acción de los diuréticos. En 1905, se traslada a la Universidad de Viena como profesor asociado en la cátedra de H.H. Meyer, donde estudia los problemas relacionados con el metabolismo de los carbohidratos. Conjuntamente con Alfred Fröhlich, estudia las dos divisiones motoras simpática y parasimpática que había establecido J. N. Langley para el sistema nervioso autónomo, así como los resultados que había obtenido Elliot con la adrenalina. En 1909, es nombrado catedrático de farmacología en la Universidad de Graz (Austria). Es en esta Universidad donde Loewi investigó como los órganos vitales responden a la estimulación química y eléctrica. El estudio de Loewi, publicado en 1921, permitió en gran medida aclarar la controversia sobre si las células usaban transmisión química o eléctrica, demostrando que en la mayoría de ellas se resuelve mediante la liberación de sustancias químicas. Por sus descubrimientos relacionados con la transmisión química de los impulsos nerviosos, Loewi recibió en 1936 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, que compartió con Dale. Al invadir los alemanes Austria en marzo de 1938, Loewi y dos de sus hijos fueron arrestados y encarcelados varios meses por la Gestapo, la noticia de su difícil situación generó una protesta internacional de científicos y amigos que provocó su liberación. Antes, en presencia de miembros de la Gestapo tuvo que entregar todas sus posesiones y transferir el dinero obtenido con el Premio Nobel a una cuenta de un banco controlado por los nazis. Con permiso para salir de Austria, Loewi llegó a Inglaterra en septiembre de 1938. Allí vivió con Dale durante varias semanas antes de que le ofrecieran un puesto en el Instituto Nuffield de Oxford. Al año siguiente, Loewi emigró a Estados Unidos, aceptando un puesto como profesor investigador de farmacología en la Universidad de Nueva York, donde residió hasta su fallecimiento el 25 de diciembre de 1961.

NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA

La discusión existente a finales del siglo XIX y principios del siglo XX entre la teoría reticular de Golgi y la teoría neuronal de Cajal tuvo una continuidad posterior cuando se comenzaron a estudiar los mecanismos mediante los cuales se producía la transmisión de la información de unas neuronas a otras, es decir, los procesos de comunicación interneurona. Por tanto, durante las primeras décadas del siglo XX hubo una polémica entre los partidarios de las sinapsis eléctricas, que serían aquellas en las que la transmisión de información se debía a procesos exclusivamente eléctricos, y los partidarios de las sinapsis químicas en las que los fenómenos de naturaleza eléctrica en las neuronas postsinápticas eran desencadenados por la liberación de una sustancia química.

La prueba definitiva de la neurotransmisión química se produce en 1921, cuando Otto Loewi, demostró por medio de un sencillo experimento la existencia de un mediador

químico al estimular los nervios autónomos. Loewi aisló los corazones de dos ranas, el primero con sus nervios y el segundo sin ellos. El nervio vago del primer corazón fue estimulado eléctricamente, ocasionando, con ello, una disminución de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca. La solución salina con la que había perfundido el corazón estimulado, la transfirió al otro corazón, observando también en este segundo corazón una disminución de su frecuencia y fuerza de contracción. Los resultados demostraban que los nervios no influyen directamente sobre el corazón, sino que liberan de sus terminales sustancias químicas específicas que, a su vez, provocan las modificaciones de la función cardíaca características de la estimulación de sus nervios. Loewi llamó "vagusstoff" (sustancia del vago) a esta sustancia química. Loewi descubrió también que la estimulación de los nervios simpáticos liberaba una sustancia semejante a la adrenalina, que aumentaba la frecuencia y fuerza de contracción del corazón, a la cual llamó "acceleranstoff" (sustancia aceleradora). En 1926, Loewi y Navratil ofrecieron pruebas que identificaban a la "vagusstoff" como la acetilcolina. La "acceleranstoff" fue aislada de los nervios adrenérgicos e identificada en 1946 por Ulf von Euler, como noradrenalina.

Durante muchos años los únicos neurotransmisores reconocidos en el sistema nervioso autónomo fueron la acetilcolina y la noradrenalina. Sin embargo, a partir de los años sesenta del siglo pasado diversos estudios empiezan a observar efectos neurovegetativos excitadores e inhibidores que no eran mediados por ninguno de los neurotransmisores clásicos. Aunque las acciones de la acetilcolina y la noradrenalina, como principales neurotransmisores del sistema nervioso parasimpático y simpático, aún brindan la estructura esencial para el estudio de la función autónoma, muchos otros mensajeros químicos, como purinas, múltiples neuropéptidos (VIP, encefalinas, somatostatina, NPY, taquicinas, CGRP, etc.), eicosanoides, dopamina, serotonina, etc., modulan o median las respuestas que ocurren tras la estimulación de neuronas del sistema nervioso.

A finales del siglo XX se identifican, que además de los neurotransmisores líquidos, también existen transmisores gaseosos. Diversos estudios han confirmado la acción del óxido nítrico (NO) en el sistema nervioso central y periférico. La presencia de NO en el sistema nervioso plantea la necesidad de revisar el concepto tradicional de neurotransmisión química. El NO se sintetiza en algunas neuronas, produce efectos funcionales sobre otras, ejerciendo una función de mensajero intracelular y, sin embargo, no cumple muchos de los requisitos exigidos a una sustancia para considerarla un neurotransmisor. Así, el NO no se almacena en vesículas ni se libera por exocitosis, sino que, una vez sintetizado, se difunde en la zona próxima. Esto implica que, al contrario que otros neurotransmisores, carezca de direccionalidad, y pueda actuar tanto sobre las neuronas postsinápticas como sobre las presinápticas, es decir pueda ser un mensajero anterógrado o retrógrado. Asimismo, no actúa a través de receptores de membrana, sino que penetra en las células próximas, afectando directamente a las proteínas diana. Otra diferencia es que no existe ningún

mecanismo específico de recaptación o de degradación enzimática del transmisor, cuya acción termina debido a su oxidación espontánea. El conocimiento, en estos últimos años, de las funciones que el NO tiene en diversos sistemas orgánicos como el cardiovascular, respiratorio, urogenital o nervioso y en procesos inmunológicos e inflamatorios está permitiendo comprender diversos mecanismos funcionales, que pueden facilitar eficaces alternativas terapéuticas. Por la importancia que el NO tiene en el mantenimiento de la homeostasis, algunos investigadores han llegado a afirmar que la mayoría de las enfermedades guardan relación con cambios en la forma en que el organismo metaboliza el NO y el O₂, entre ellas las enfermedades cardíacas y la hipertensión, la apoplejía, el asma, muchos tipos de cáncer, la anemia, la tuberculosis, la artritis, etc. Recientemente se ha demostrado que otros gases como el monóxido de carbono y el sulfuro de hidrógeno, también participan en diversos procesos funcionales.

Por último, en los años noventa del siglo pasado se descubren sustancias químicas denominadas endocannabinoides que, liberadas por la neurona postsináptica, en transmisión retrógrada, generan una inhibición presináptica. Entre los cannabinoides endógenos se encuentran la anandamida y el 2-araquidonilglicerol que actúan como neuromoduladores en el sistema nervioso central y periférico facilitando mecanismos de retroalimentación negativa. Los endocannabinoides liberados por la neurona postsináptica se unen a receptores (CB₁ y CB₂) acoplados a proteínas que se encuentran en las membranas de las neuronas presinápticas.

LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA COMO REGULADORA DE LAS ESTRUCTURAS ORGÁNICAS

Nuestro grupo del Departamento de Fisiología de la UCM lleva varios años estudiando la Fisiología del Tracto Urinario Inferior con el objeto de determinar los neurotransmisores y receptores que regulan estas estructuras.

El almacenamiento y la eliminación periódica de orina producida en los riñones es regulada por el Sistema Nervioso que coordina la actividad recíproca de dos unidades funcionales en el Tracto Urinario Inferior: un reservorio (la vejiga urinaria) y una región de salida (el cuello vesical y la uretra proximal, así como la musculatura estriada del denominado esfínter uretral externo o rhabdosfínter). La regulación de la vejiga urinaria y la uretra es dependiente de dos grupos de nervios periféricos: simpáticos y parasimpáticos con sus correspondientes vías aferentes y eferentes. Estas dos funciones de llenado y vaciado vesical son el resultado de una compleja interrelación en la que participan, de forma sinérgica, la unión ureterovesical, la pared del cuerpo de la vejiga, el cuello vesical y la uretra. La uretra presenta una inervación somática, a través del nervio pudendo,

responsable de la contracción voluntaria del músculo estriado del esfínter uretral externo y una innervación vegetativa responsable de la contractilidad involuntaria de la musculatura lisa del esfínter uretral interno.

La médula espinal recibe influencias de niveles superiores del Sistema Nervioso Central (tronco del encéfalo, tálamo y corteza cerebral). La regulación ejercida por el Sistema Nervioso Autónomo es modulada por centros medulares y encefálicos de forma antagónica. Así la activación del Sistema Nervioso Simpático favorece el llenado de la vejiga mientras que el Sistema Nervioso Parasimpático regula su vaciado.

Los centros motores simpáticos estimulan la contracción del músculo liso del cuello de la vejiga y la uretra proximal y la relajación del músculo detrusor en el cuerpo de la vejiga. Las neuronas preganglionares simpáticas se localizan en la columna intermediolateral de los segmentos medulares toracolumbares T11-L2. Dichas fibras preganglionares liberan acetilcolina (ACh) que se une a receptores nicotínicos de las neuronas postganglionares, las cuales, discurren por el nervio hipogástrico liberando noradrenalina (NA) en sus terminaciones. Este neurotransmisor produce una potente relajación del detrusor vía activación de los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 y la contracción del cuello vesical y la uretra proximal a través de la unión de la NA a receptores adrenérgicos α_1 y de la endotelina-1 a receptores ET_A.

La innervación somática es responsable de la contracción voluntaria del músculo estriado del esfínter uretral externo. Dichas fibras se originan en las astas ventrales de los segmentos medulares sacros S2-S4, salen por las raíces ventrales y constituyen el nervio pudendo. La estimulación de dicho nervio produce la contracción del músculo estriado uretral externo, como consecuencia de la liberación de ACh y su unión con receptores nicotínicos musculares. Los nervios hipogástrico, pélvico y pudendo llevan, además, señales sensoriales a través de aferentes que van desde la vejiga y la uretra a la médula espinal lumbosacra. Las aferentes del nervio pélvico, monitorizan el volumen de la vejiga en la fase de llenado. Dicha innervación sensorial está integrada por aferentes tipo III (A δ) débilmente mielinizadas presentes en la capa muscular y por aferentes tipo IV (C) amielínicas de localización más dispersa en el músculo y en el interior del urotelio. Las fibras C que pueden ser sensibles o insensibles a la neurotoxina sensorial, capsaicina, presentan un umbral más alto de generación de impulsos en respuesta al estiramiento de la pared vesical que las fibras A δ . Estas últimas, además, responden principalmente a la distensión vesical mientras que las fibras C también pueden ser activadas por varios neurotransmisores, como la adenosina 5'-trifosfato (ATP) y las taquicininas, liberados desde el urotelio y del músculo detrusor.

La micción es el proceso de evacuación de la orina de la vejiga a través de la uretra, cuando se ha alcanzado un dintel de llenado vesical. Esta actividad es producida por un acto reflejo

que, a través de una vía espino-bulbo-espinal, coordina la actividad del denominado centro pontino de la micción o núcleo de Barrington y de la sustancia gris periacueductal del tronco del encéfalo.

Cuando se alcanza un dintel de llenado de la vejiga urinaria, surge la sensación de llenado vesical y el deseo miccional, sensación que irá aumentando progresivamente. Las fibras parasimpáticas del nervio pélvico constituyen la principal inervación excitadora del detrusor y tienen su origen en los segmentos medulares sacros S2-S4 (Núcleo de Onuf). En el nervio pélvico discurren tanto fibras sensitivas como motoras. Las fibras nerviosas sensitivas detectan el grado de distensión de la pared de la vejiga, siendo dicha señal mecánica, responsable del inicio de los reflejos que provocan el vaciado de la vejiga. La activación del Sistema Nervioso Parasimpático, a través de la columna intermediolateral de la médula sacra, libera ACh a nivel de los ganglios del plexo pélvico (efecto nicotínico) donde estimulan las fibras postganglionares que, a su vez, liberan ACh en la unión ureterovesical y en el músculo detrusor e inducen su contracción vía activación de los receptores muscarínicos M_2 y M_3 . La secreción de ACh, desde las terminaciones nerviosas parasimpáticas, se produce conjuntamente con ATP, la cual, actúa como cotransmisor parasimpático responsable del inicio de la contracción de la pared vesical a través de la activación de los receptores purinérgicos $P2X_{1-3}$. Asimismo, los nervios parasimpáticos ejercen un efecto relajante en el músculo liso del cuello de la vejiga y de la uretra proximal a través de la liberación de óxido nítrico (NO) y de sulfuro de hidrógeno (SH_2).

El NO, cuya liberación es modulada por receptores adrenérgicos α_2 y canales de K^+ sensibles al voltaje (Kv) de localización presináptica, produce relajación del cuello de la vejiga y la uretra a través de un mecanismo dependiente de la activación de la guanilato ciclasa soluble. Se ha identificado, además, un componente inhibitorio independiente de NO que representa más del 50% de la relajación de la base de la vejiga vía activación de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y de la bomba Na^+-K^+ ATPasa. Entre los neurotransmisores inhibidores cabe destacar el ATP, la 5-HT y péptidos, como el VIP, el PACAP 38 y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), los cuales, desempeñan un papel crucial en la relajación del cuello vesical. Así, el ATP produce la relajación del músculo liso del cuello de la vejiga a través de receptores purinérgicos $P2Y_1$ y A_{2A} , mientras que la 5-HT, cuyo efecto es modulado por receptores serotoninérgicos presinápticos $5-HT_{1A}$, induce la relajación vía receptores musculares $5-HT_7$ acoplados a la vía de la proteína cinasa A (PKA) sin involucrar activación de los canales de K^+ de membrana. Finalmente, el VIP y el PACAP 38 promueven relajación del cuello de la vejiga a través de los receptores $VPAC_2$, mientras que el CGRP y la ET-1 producen relajación de la base de la vejiga vía activación de receptores $CGRP_2$ y ET_B , respectivamente, acoplados a la vía de la PKA. Otros péptidos como la BK provocan un efecto dual, relajante y/o contráctil, a través de la activación de receptores de BK B_2 presentes en las terminaciones nerviosas y en el músculo liso, respectivamente. Asimismo, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y hormonas

esteroideas gonadales promueven una potente relajación de la base de la vejiga. Recientemente, se ha identificado, un papel clave del H₂S como molécula gaseosa señalizadora en la neurotransmisión del cuello vesical, produciendo la relajación de la musculatura lisa a través de la activación de canales K_{ATP} y de la liberación de neuropéptidos sensoriales inhibidores como el PACAP 38 y el CGRP. Estos mediadores, en conjunto, provocan la relajación involuntaria del esfínter interno. Este hecho junto con la relajación voluntaria del esfínter estriado uretral externo promueve el vaciado completo de la vejiga urinaria. De esta manera, el proceso miccional, como un acto fisiológico automatizado, es el resultado de un complejo mecanismo de coordinación entre la vejiga y la uretra.

Si la teoría neuronal de Cajal supuso la semilla a partir de la cual se instauró la neurociencia, los estudios de Loewi sentaron las bases de la neurotransmisión química. Por todo lo anteriormente comentado, estos últimos cien años han permitido comprender y definir el concepto de sinapsis y de los neurotransmisores químicos, lo que ha determinado poder explicar los mecanismos de regulación de los diferentes procesos funcionales, así como la posibilidad de generar alternativas terapéuticas eficaces que permitan corregir las disfunciones orgánicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García Sacristán, A.: *Neurotransmisión: de la acetilcolina al óxido nítrico*. En: Libro Conmemorativo de los XXV años de la fundación de la Asociación Alexander von Humboldt de España. Ed. AvHEspaña, 2017, pp. 257-262. (ISBN 978-84-8187-256-9).
- García Sacristán, A.: *Otto Loewi: cien años de la confirmación de la neurotransmisión química*. An Real Acad Farm, 87:135-139. 2021.
- Hernández Rodríguez, M.V.: *Fisiología de las vías urinarias*. En: *Fisiología Veterinaria*. Editor: Albino García Sacristán. Editorial Tébar Flores. Madrid, 2018, pp. 565-575. (ISBN: 978-84-7360-571-7).
- Loewi, O.: *Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung*, Pflügers Arch. Ges. Physiol., 189: 239–242. 1921.
- Loewi, O.: *Nobel Lecture: The Chemical Transmission of Nerve Action*. 1936.