

OTTO LOEWI: CIEN AÑOS DE LA CONFIRMACIÓN DE LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA

OTTO LOEWI: ONE HUNDRED YEARS OF CONFIRMATION OF CHEMICAL NEUROTRANSMISSION

Albino García Sacristán

Catedrático emérito de Fisiología en la UCM. Académico de Número de la RANF

corresponding author: agarcias@ucm.es

FIGURAS DE LA CIENCIA

RESUMEN

En 1921, Otto Loewi publicó un estudio experimental que dio origen al nacimiento de la teoría química de la transmisión nerviosa, según la cual, la corriente nerviosa provoca, en el extremo de las fibras nerviosas, la liberación de una sustancia química que se llamó neurotransmisor. Por sus descubrimientos relacionados con la neurotransmisión química de los impulsos nerviosos, Loewi recibió en 1936 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

ABSTRACT

In 1921, Otto Loewi published an experimental study that gave rise to the birth of the chemical theory of nerve transmission, according to which, the nerve current causes, at the end of nerve fibers, the release of a chemical substance called a neurotransmitter. For his discoveries related to the chemical neurotransmission of nerve impulses, Loewi received the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1936.

Palabras Clave:

Otto Loewi
Neurotransmisión química
Neurotransmisores

Keywords:

Otto Loewi
Chemical neurotransmission
Neurotransmitters

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.

A principios del siglo XX se pensaba que las señales del sistema nervioso se transmitían mediante impulsos eléctricos. Así, el histólogo italiano Camilo Golgi, proponía que el sistema nervioso poseía una estructura reticular, es decir, no había en él células individuales como en otros tejidos, sino que las neuronas estaban totalmente conectadas a través de sus prolongaciones. Por el contrario, Santiago Ramón y Cajal establece que las neuronas se encuentran estrechamente interconectadas constituyendo unidades independientes y que la comunicación entre las células nerviosas no es por medio de una malla o retículo, según defendía Golgi, sino por contacto funcional a través del cual las terminaciones libres de los axones de las fibras nerviosas se ponen en relación con la membrana plasmática de la célula siguiente (Fig. 1). Pero la teoría neuronal de Cajal generaba una duda inmediata; ¿cómo se transmitía la señal?.

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. El concepto de sinapsis fue acuñado por Charles Sherrington para definir las zonas especializadas de contacto entre las neuronas donde tiene lugar la transmisión de información en el sistema nervioso. 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 (1).

La primera observación surge en 1904, cuando Thomas Elliot, mientras estudiaba fisiología con John Newport Langley en Cambridge, postuló que *"la adrenalina puede ser el estimulante químico que se libera de los nervios simpáticos cuando el impulso nervioso llega a la periferia"*. Esta hipótesis, atrevida y profética al mismo tiempo, tuvo mala suerte en su formulación. Por una parte se anticipó en bastantes años a los acontecimientos que permitirían aceptar además de la transmisión electrogénica, la transmisión química, y por otra parte, al escoger a la adrenalina precisamente, cometió un error cuyas consecuencias habían de servir de argumento para desechar la hipótesis. Así, por ejemplo, Henry Hallet Dale, catedrático de Farmacología en la Universidad de Cambridge y que

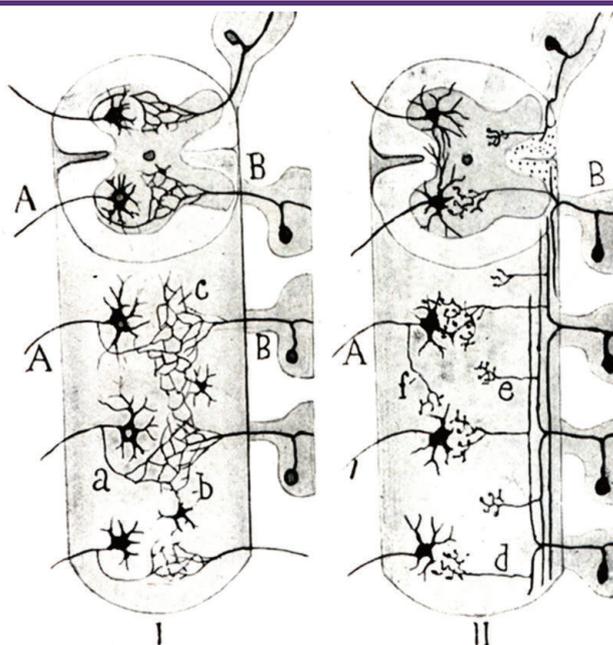


Figura 1. Dibujo de Cajal representando un corte de médula espinal donde sinaptan neuronas sensoriales (B) y neuronas motoras (A). En la parte I, según la teoría reticular de Golgi, y en la parte II, según la teoría neuronal de Cajal.

tanto contribuyó después al desarrollo del concepto de la neurotransmisión química, fue quien primero discutió la teoría de Elliot en base a las diferencias reales que existían entre los efectos de la adrenalina y los de la estimulación del sistema nervioso simpático (2).

En 1907, Walter Dixon, observó la similitud entre los efectos del alcaloide muscarina, aislado del hongo venenoso *Amanita muscaria*, y las respuestas a la estimulación vagal. Ante estos datos experimentales, Dixon afirmó que *"la excitación de un nervio induce liberación local de una hormona que produce actividad específica por combinación con algún componente del órgano terminal, músculo o glándula"*. Pero esta hipótesis tropezó con el escepticismo universal que lo desalentó de proseguir esta prometedora investigación (3).

William Henry Howell en 1908, sugirió que la estimulación vagal liberaba potasio en el corazón y que esta era la causa del efecto resultante.

En 1914, Dale, efectúa un minucioso estudio de las cualidades farmacológicas de la acetilcolina, comprobando que esta sustancia reproducía las respuestas a la estimulación del nervio vago, llegando a la suposición de que la pretendida sustancia liberada por el vago fuese la acetilcolina (4).

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 (Fig. 2). 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 liberaban una sustancia semejante a la adrenalina, que aumentaba la frecuencia y fuerza de contracción del corazón, a la cual llamó *"acceleransstoff"* (sustancia aceleradora) (5). En 1926, Loewi y Navratil ofrecieron pruebas que identificaban a la *"vagusstoff"* como la acetilcolina (6). La *"acceleransstoff"* 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 (1).

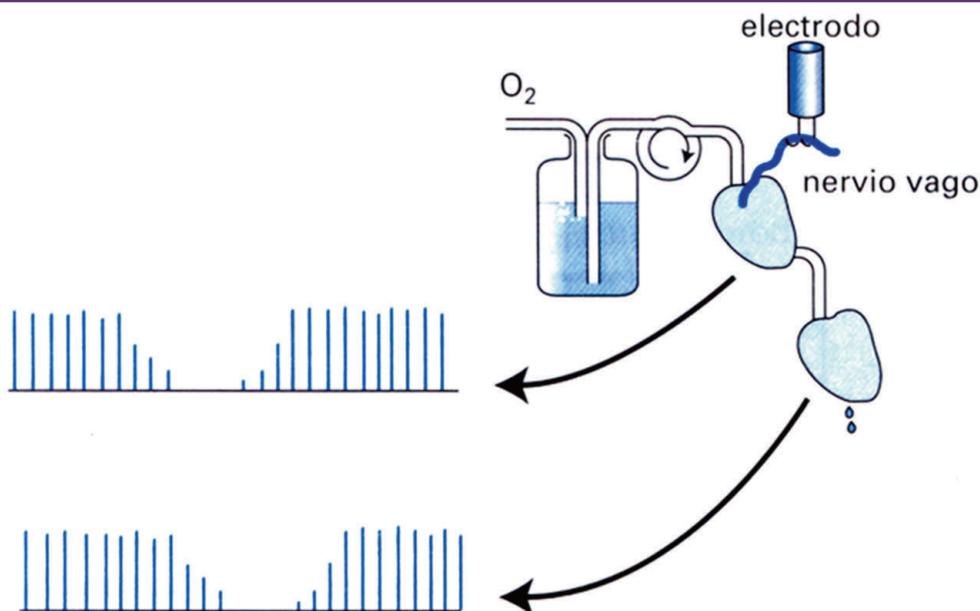


Figura. 2.- Experimento de Loewi que demostró la neurotransmisión química.



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 (1).

Otto Loewi nació en Frankfurt del Meno (Alemania) en 1873. Estudió medicina en las Universidades de Munich y posteriormente en Estrasburgo, donde se licenció en 1893 y obtuvo su doctorado en 1896, bajo la dirección del eminente farmacólogo Prof. Oswald Schmiedeberg.

De 1897 a 1898, trabajó como médico en el Hospital de Frankfurt. Al comprobar la alta mortalidad en casos de tuberculosis y neumonía crónicas debido a la falta de una terapéutica apropiada, decidió abandonar la actividad clínica y, en su lugar, dedicarse a la investigación fisiológica y farmacológica.

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. Estudió la acción de la florizina, potente inhibidor del transporte de la glucosa en los túbulos renales que bloquea la reabsorción tubular proximal de la glucosa, cuando las concentraciones plasmáticas de ésta están por encima de lo normal. 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".

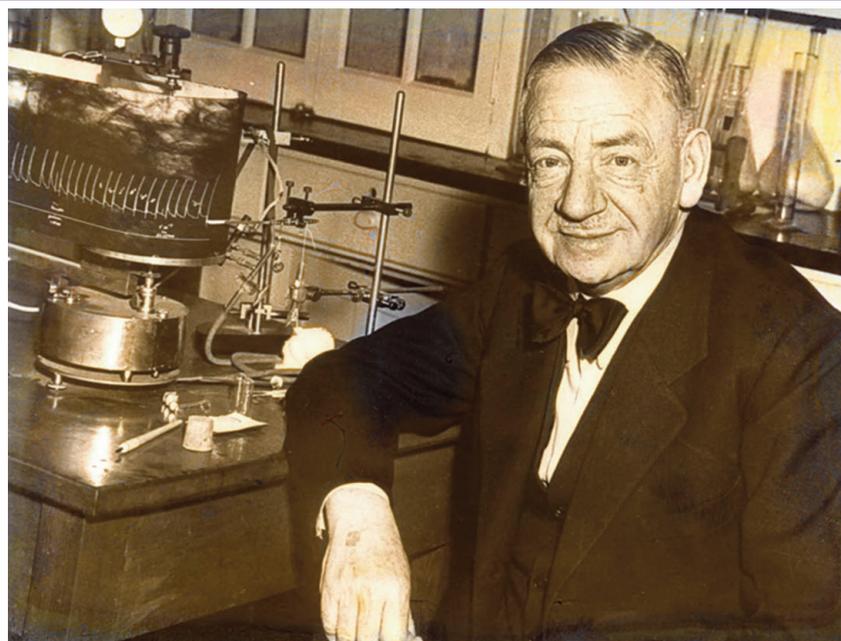


Figura 3. Otto Loewi en su laboratorio de la Universidad de Graz.



En 1902, Loewi se incorpora al laboratorio de Ernest Starling en la Universidad de Londres donde trabaja con William Maddock 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 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. También demostró que el corazón a diferencia del hígado, no puede utilizar fructosa. 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 1908, se casó con Guida (1889-1958), hija de Guido Goldschmiedt, catedrático de química en Praga y posteriormente en Viena, con la que tuvo tres hijos, Hans, Victor y Guido, y una hija, Anna.

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 llegó al Congreso Internacional de Física en Zúrich, donde un alboroto internacional de científicos y amigos provocó su liberación. Antes, en presencia de hombres 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. En 1941, Otto Loewi obtiene la ciudadanía de ese país donde residió hasta su fallecimiento en Nueva York el 25 de Diciembre de 1961 (1, 7).

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, que ha facilitado comprender y definir el concepto de sinapsis y de los neurotransmisores químicos, lo que ha determinado poder explicar los mecanismos de regulación en los diferentes procesos funcionales, así como la posibilidad de generar alternativas terapéuticas eficaces que permitan corregir las disfunciones orgánicas.

2. REFERENCIAS

1. 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. AvH España, 2017; pp. 257-262. (ISBN 978-84-8187-256-9).
2. Elliot TR. The action of adrenalin. J Physiol Lond 1905; 32: 401-467.
3. Dixon WE. On the mode of action of drugs. Med Mag Lond 1914; 16: 454-457.
4. Dale H. The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. J Pharmacol Exp Ther 1914; 6: 147-190.
5. Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Arch ges. Physiol 1921; 189: 239-242.
6. Loewi O, Navratil E. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. XI. Mitteilung: Über den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmin und Ergotamin. Pflügers Arch ges Physiol 1926; 214: 689-696.
7. Loewi O. Nobel Lecture: The Chemical Transmission of Nerve Action. 1936.

Si desea citar nuestro artículo:

Otto Loewi: cien años de la confirmación de la neurotransmisión química

Albino García Sacristán

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº 2 (2021) · pp. 135 - 139

DOI: <http://>



**Otto Loewi: one hundred years after confirmation
of chemical neurotransmission**

Albino García Sacristán

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. Nº 2 (2021) - pp. 135 - 139