

LIBERACION ESPONTANEA DEL NEUROTRANSMISOR EN SINAPSIS NEUROMUSCULAR ALGUNOS MECANISMOS

SALOMON MUCHNIK

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Lanari era de la idea que si un método había sido desarrollado en el exterior, no había razón valedera para que no pudiera ser reproducido en el Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM). Muchos recuerdan en la época pionera de las diálisis renales, su pasión e insistencia para que las cánulas de Scribner se fabricaran en el IDIM. No hay motivo alguno, decía, para que algo que se estaba realizando en la Clínica Mayo no pudiera hacerse acá. Su perseverancia tuvo éxito y finalmente la versión nacional de la cánula vio la luz. Algo similar aconteció con el registro de los potenciales miniatura sinápticos (MEPPs) que finalmente se obtuvieron en el IDIM, a mi regreso de North Carolina. Nunca lo vi tan contento como cuando le mostraba el primer registro del laboratorio. Después de todo se había logrado sin el regreso de Guillermo Pilar, quien debía ser mi director de Beca, y cuya deserción le ocasionó un indisimulable disgusto.

Mi contacto con la fisiología sináptica comenzó en 1966, en Duke University, en el departamento a cargo de Daniel Tosteson, cuyo Jefe del área de músculo era Paul Horowicz. La persona con la que trabajé en forma directa fue Peter Gage, un neozelandés que para entonces hacía una pasantía por ahí. Yo tenía el compromiso con Thom Farmer, mi Jefe de Neurología, de desarrollar luego el método en Chapel Hill. Los primeros experimentos utilizando la técnica de registro de MEPPs, EPPs y contenido cuántico fueron realmente excitantes, y de esa fecha son las cartas a Lanari diciéndole: ya tenemos el método!

Desde el descubrimiento de los MEPPs en 1950 por Fatt y Katz (*J Physiol* 111, 46P-47P, 1950) la hipótesis cálcica de la transmisión neuromuscular se iba afianzando cada vez más, especialmente a lo que a la secreción evocada se refería (Del Castillo y Katz, *J Physiol* 124: 553-9, 1954a). Allá en Chapell Hill, sin embargo,

con Alberto Venosa queríamos encontrarle un rol al Na^+ en la liberación de neurotransmisor, ya que su entrada a la terminal nerviosa con cada potencial de acción debía significar algo. Nuestra demostración de que el reemplazo en el medio externo del Na^+ por Li^+ abolía la respuesta por incremento de la osmolaridad del medio (respuesta osmótica) publicada en *Nature* (Muchnik, S y Venosa, A, 222: 169-79, 1969) en 1969 provocó cierto asombro en la University College de Londres, según nos confesó un compatriota que allí trabajaba. En realidad sólo sugeríamos al Na^+ como partener del Ca^{2+} ; este rol se ejercería a través del gradiente $[\text{Na}^+]_o$ y $[\text{Na}^+]_i$ sobre el flujo del Ca^{2+} en la terminal nerviosa, o vía un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. El rol del Na^+ sobre la secreción de acetilcolina fue confirmado más tarde por Rahamimoff (*J Exp Biol* 89: 5-18, 1980), y también en trabajos recientes (Bouron, A y Reuter, H, *Neuron* 17: 969-978, 1996). Katz en su hermoso libro "Nervio, Músculo y Sinapsis" revela cierta preocupación sobre el rol fisiológico de los MEPPs, aclarando que su observación no era sólo in vitro, sino también in vivo, como lo describe Eccles (*The Physiology of Synapses*, Springer-Verlag, 1964) en médula espinal. Este aspecto fue también preocupación nuestra y culminó con el hallazgo in vivo en el músculo soleo de la rata y el estudio de su variación a distintas concentraciones de K^+ plasmático (*Am J Physiol* 228, 6: 1733-7, 1975). En esta época el Dr. Kotsias había comenzado ya su pasantía como becario del CONICET. Los primeros estudios de transmisión sináptica neuromuscular en sinapsis inmaduras, como en condiciones de reinervación temprana luego del aplastamiento del nervio, coincidieron con el comienzo de la pasantía de la Dra. Adriana Losavio (quien seguiría asociada a mi línea de trabajo hasta la actualidad) y del mismo Kotsias que culminaría en un trabajo (*Exp Neurol* 88: 56-67, 1985), donde se evidencia una influencia

trófica del nervio sobre el potencial de membrana. Para este período la línea de transmisión neuromuscular se compartía con la de desnervación, otro tema predilecto de Alfredo Lanari.

La utilización inicial de esta metodología en el diagnóstico de patologías neuromusculares comenzaría con la colaboración del Dr. Oscar Jáuregui, lo que nos permitió realizar diagnósticos de Miastenia Grave y del Síndrome de Lambert-Eaton en esa época, publicados inicialmente en *Medicina (Buenos Aires)* 49: 7-13, 1989 y luego en *Muscle and Nerve* 20: 674-8, 1997.

El conocimiento de los mecanismos de liberación del neurotransmisor siguió su avance, en especial, en la liberación fásica o evocada. Los trabajos de Heusser (*J Cell Biol* 57: 315-44, 1973) sobre mecanismo de exocitosis y endocitosis por método de Microscopía Electrónica y criofractura, precedieron a los hallazgos de una cantidad de proteínas de gran interés en la exocitosis, como las dependientes de la membrana de la vesícula

sináptica (sinaptotagmina y sinaptobrevina) y aquellas vinculadas a la membrana de la terminal nerviosa (la syntaxina y la snap-25). Sin embargo poca información se agregó sobre el mecanismo de la exocitosis vinculada a la liberación espontánea, salvo algunos trabajos de Rahamimoff (*J Exp Biol* 89: 5-18, 1980). La aparición de algunas drogas y toxinas con específico efecto sobre canales de Ca^{2+} (w-AGA-Tx, w-CgTx) así como la posibilidad de usar quelantes del Ca^{2+} capaces de penetrar la terminal nerviosa (BAPTA-AM, quelante rápido, y EGTA-AM, quelante lento), nos permitió comprender mejor los mecanismos de liberación tanto en situaciones normotónicas como hipertónicas. Estableciéndose: a) claramente su vinculación con canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes de tipo L y N, b) la cinética de este tipo de exocitosis; c) la relación de los dominios de ambos canales en condiciones normotónicas, así como la dependencia del $[Ca^{2+}]_i$ en la respuesta hipertónica (*Am J Physiol* 273: C1835-C1841, 1997).

LA PORTADA

Fernando Fader (1882-1935). **Desnudo**. Oleo, 1.10 x 1.50 m
Cortesía del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino, Rosario

Para datos biográficos del autor, ver *MEDICINA (Buenos Aires)*, 1987; 47: 12.

Dice Jorge Rasia¹ que este desnudo de Fader, yacente en la cama, es más real que ideal; y que está más cerca de la maja de Goya y de la Olimpia de Manet que de la Venus de Botticelli. Fernando Fader es uno de nuestros grandes pintores impresionistas. El Museo Castagnino posee un importante conjunto de sus obras.

¹ En: *Obras del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino, Secretaría de Cultura y Educación, Municipalidad de Rosario*, 1996, pág. 36.