

PREMIO NÓBEL EN FISIOLOGÍA O MEDICINA AÑO 2000

Asamblea del Nóbel del Instituto Karolinska
La Asamblea del Nóbel del Instituto Karolinska decidió conceder
el Premio Nóbel en Fisiología
o Medicina el 9 de octubre de 2000 a:
Arvid Carlsson, Paul Greengard y Eric Kandel,
por sus descubrimientos en "Transducción de Señal en el Sistema Nervioso"

Resumen

En el cerebro humano hay más de cien mil millones de células nerviosas y están conectadas a través de una red infinitamente compleja de procesos nerviosos. El mensaje de una célula nerviosa a otra se transmite a través de diversos transmisores químicos en puntos especiales de contacto llamadas sinapsis. Una célula nerviosa puede tener miles de contactos con otras células nerviosas.

Los tres laureados con el Premio Nóbel en Fisiología o Medicina han realizado descubrimientos pioneros referentes a un tipo de transducción de señal entre las células nerviosas, denominado como transmisión sináptica lenta. Estos descubrimientos han sido cruciales para la comprensión de la función normal del cerebro y cómo los disturbios en esta señal de transducción pueden dar lugar a enfermedades neurológicas y psiquiátricas; además, estos resultados han permitido el desarrollo de drogas nuevas.



ARVID CARLSSON, del Departamento de Farmacología de la Universidad de Goteborg fue distinguido por descubrir que la dopamina es un transmisor en el cerebro y que tiene gran importancia para nuestra capacidad de control de los movimientos. Su investigación ha permitido concluir que la enfermedad de Parkinson es causada por una carencia de dopamina

en ciertas partes del cerebro y que un remedio eficiente para esta enfermedad (L-dopa) pudo ser desarrollado. Arvid Carlsson ha hecho un número de descubrimientos posteriores, que han clarificado un poco más el papel de la dopamina en el cerebro y demostrado además el mecanismo de acción de las drogas usadas para el tratamiento de la esquizofrenia.

* Informe por Alfonso Tenorio de www.nobel.se/medicine/laureate/2000



PAUL GREENGARD, del Laboratorio de Ciencia Molecular y Celular de la Universidad de Rockefeller, Nueva York, fue distinguido con el Premio Nobel por el descubrimiento de cómo la dopamina y otros transmisores ejercen su acción en el sistema nervioso. El primer transmisor actúa en un receptor en la superficie de la célula

y se accionará una cascada de reacciones que afectarán ciertas "proteínas claves", que a su turno regulan una variedad de funciones en la célula nerviosa. Las proteínas se modifican mientras que se agregan grupos fosfatos (fosforilación) o se quitan (defosforilación), lo cual causa un cambio en la forma y función de la proteína. A través de este mecanismo los transmisores pueden llevar su mensaje a partir de una célula nerviosa a otra.



ERIC KANDEL, del Centro para la Neurobiología y el Comportamiento de la Universidad de Columbia, Nueva York, fue galardonado con el Premio Nobel por los descubrimientos de cómo la eficacia de las sinapsis puede ser modificada y de cuales mecanismos moleculares participan. Con el sistema nervioso de una babosa de mar como modelo experimental él demostró cómo los cambios de

la función sináptica son fundamentales en el aprendizaje y la memoria. La fosforilación de las proteínas en las sinapsis desempeña un papel importante en la generación de una forma de memoria reciente. Para el desarrollo de la memoria remota se requiere también un cambio en la síntesis proteica, que puede conducir a alteraciones en forma y función de la sinapsis.

ARVID CARLSSON

Dopamina - un importante transmisor

Arvid Carlsson realizó una serie de estudios pioneros desde 1950, con los que demostró que la dopamina es un transmisor importante en el cerebro. Previamente se creía que la dopamina era solamente un precursor de otro transmisor, la

noradrenalina. Arvid Carlsson desarrolló un análisis que permitió medir los niveles tisulares de la dopamina con alta sensibilidad y encontró que la dopamina se concentra en otras áreas del cerebro diferentes a la noradrenalina, lo que lo condujo a la conclusión que la dopamina es un transmisor por sí mismo.

La dopamina se demostró en concentraciones particularmente altas en esas partes del cerebro llamadas ganglios basales, que son de gran importancia para el control del comportamiento motor. En una serie de experimentos, Arvid Carlsson utilizó reserpina para agotar el almacenamiento de varios transmisores sinápticos; cuando los animales fueron sometidos a este experimento perdieron su capacidad para realizar movimientos espontáneos y luego, cuando fueron tratados con L-dopa, un precursor de la dopamina, los síntomas desaparecieron y los animales recuperaron su habilidad motora. En contraste, los animales que recibieron un precursor de la serotonina no mejoraron su capacidad motora. Arvid Carlsson también demostró que el tratamiento con L-dopa normalizó los niveles de la dopamina en el cerebro.

DROGAS CONTRA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Arvid Carlsson notó que los síntomas causados por la reserpina eran similares a los causados por el síndrome de la enfermedad de Parkinson, lo cual condujo a demostrar que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen concentraciones anormalmente bajas de dopamina en los ganglios basales. Como consecuencia de estos hallazgos, la L-dopa se desarrolló como un medicamento contra la enfermedad de Parkinson y hoy es el tratamiento más importante para la enfermedad. La disminución de la dopamina en las células nerviosas de los ganglios basales causa temblor, rigidez y akinesia. La L-dopa, que se convierte en dopamina en el cerebro, compensa la carencia de la dopamina y normaliza la función motora.

ANTISICÓTICOS Y ANTIDEPRESIVOS

Además del éxito terapéutico de la enfermedad de Parkinson, la investigación de Arvid Carlsson aumentó nuestra comprensión sobre el mecanismo de otras drogas. Él demostró que los medicamentos antisicóticos, usados principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia, afectan la transmisión sináptica bloqueando los receptores de la dopamina.

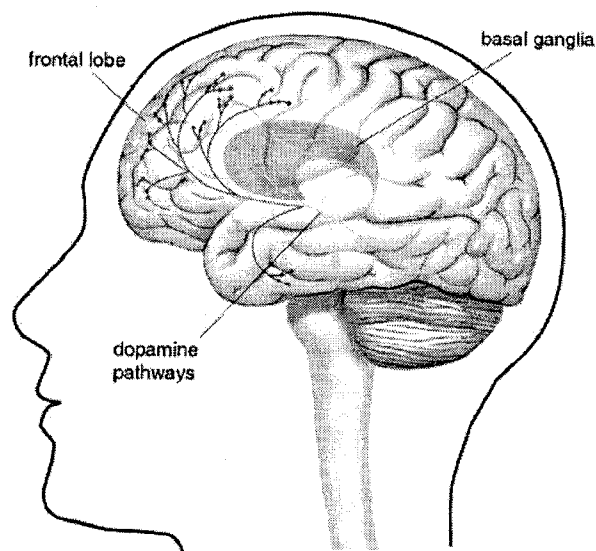


Figura 1. Las vías dopaminérgicas en el cerebro. Arvid Carlsson logró comprobar que existen niveles particularmente altos de dopamina en los ganglios basales, que son de importancia para el control de nuestros movimientos. En la enfermedad de Parkinson, las células nerviosas productoras de dopamina, cuyas fibras nerviosas se proyectan a los ganglios basales, mueren. Esto causa síntomas tales como temblor, rigidez muscular y una capacidad disminuida para coordinar los movimientos.

Estos descubrimientos tienen gran importancia para el tratamiento de la depresión, que es una de las enfermedades más comunes. Él ha contribuido fuertemente al desarrollo de los bloqueadores selectivos del recaptación de serotonina, una nueva generación de drogas antidepressivas.

PAUL GREENGARD Transmisión Sináptica Lenta

Hacia el final de los años 60 era sabido que la dopamina, la noradrenalina y la serotonina eran transmisores en el sistema nervioso central, pero no se conocía el mecanismo de acción. Paul Greengard recibió el premio Nóbel por sus descubrimientos de cómo los neurotransmisores actúan en la sinapsis.

Los neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina, serotonina y algunos neuropéptidos transmiten sus señales por el mecanismo que se conoce como transmisión sináptica lenta y el cambio que resulta en la función de una célula nerviosa quizá se evidencie a partir de segundos a horas. Este tipo de transmisión de señal es responsable de un número importante de funciones básicas en el sistema nervio-

so. La transmisión sináptica lenta puede también controlar la transmisión sináptica rápida y se pueden alternar, por ejemplo, al hablar, al ejecutar algunos movimientos y al percibir determinados estímulos.

La Fosforilación de proteínas cambia la función de las células nerviosas

Paul Greengard demostró que la transmisión sináptica lenta implica una reacción química llamada fosforilación de las proteínas. Esto significa que los grupos fosfato son acoplados a una proteína de tal manera que la forma y la función de la proteína se altera. Él demostró que cuando la dopamina estimula un receptor en la membrana de la célula nerviosa, se genera una elevación intracelular de un segundo mensajero, el AMP cíclico, el cual activa la Protein Kinasa A, que tiene la capacidad para agregar las moléculas de fosfato a otras proteínas de las células nerviosas.

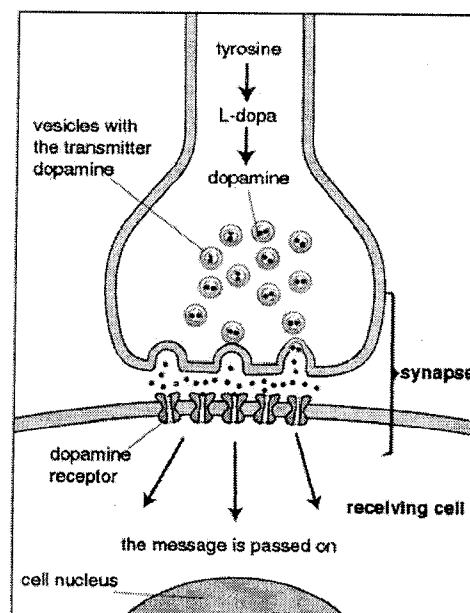


Figura 2. Un mensaje de una célula nerviosa a otra se transmite con la ayuda de diversos transmisores químicos. Esto ocurre en los puntos específicos de contacto o sinapsis. La dopamina se forma de los precursores Tirosina y L-dopa y es almacenada en vesículas de las terminales nerviosas. Cuando un impulso nervioso causa el vaciamiento de las vesículas, los receptores de dopamina en la membrana de la célula receptora permiten que el mensaje sea llevado al interior de la célula. En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el medicamento L-dopa es administrado y se convierte en dopamina en el cerebro. Esto compensa la carencia de dopamina en los enfermos.

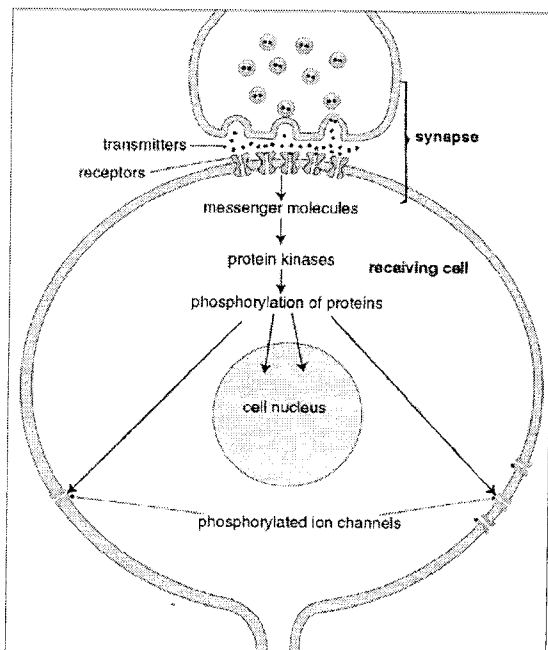


Figura 3. Paul Greengard demostró cómo la dopamina y otros transmisores químicos ejercen sus efectos en la célula nerviosa. Cuando los receptores en la membrana celular son influenciados por un transmisor químico, los niveles, por ejemplo, del mensajero AMPc se elevan. Esto activa las llamadas proteína-quinasas y permite que determinadas "proteínas claves" lleguen a fosforilarse. Estas fosforilaciones proteínicas conducen a los cambios de un número de proteínas con diversas funciones celulares. Cuando, por ejemplo, las proteínas de los canales iónicos de la membrana celular se fosforilan, la excitabilidad de la célula nerviosa y la capacidad para enviar impulsos a lo largo de sus ramificaciones cambia.

La fosforilación afecta una serie de proteínas con diferentes funciones neuronales; un grupo importante de tales proteínas forman los canales iónicos en la membrana celular, las cuales controlan la excitabilidad de la célula y permiten que la célula nerviosa envíe impulsos eléctricos a lo largo de sus axones y terminales. Cada célula nerviosa tiene diversos canales iónicos que determinan la reacción de la célula y así, cuando un tipo determinado de canal iónico es fosforilado, la función celular se puede alterar, por ejemplo, cambiando su excitabilidad.

DARPP-32 - una proteína reguladora central

Paul Greengard demostró posteriormente que las reacciones aún más complicadas ocurren en células nerviosas determinadas. Los efectos de los neurotransmisores son generados por una cascada de fosforilaciones y desfosforilaciones. La

dopamina y otros transmisores pueden tener influencia sobre una proteína reguladora, DARPP-32, que cambia indirectamente la función de una gran cantidad de otras proteínas. Cuando se activa la proteína DARPP-32 afecta varios canales iónicos que alteran la función de determinadas sinapsis rápidas.

Los descubrimientos de Paul Greengard referentes a la fosforilación de proteínas han aumentado nuestra comprensión sobre el mecanismo de acción de varias drogas, que afectan específicamente la fosforilación de proteínas en diversas células nerviosas.

ERIK KANDEL

El Caracol de Mar, un sistema modelo para el aprendizaje.

La fosforilación de proteínas tiene gran importancia también para los descubrimientos por los cuales recompensan a Eric Kandel, que se refieren a los mecanismos moleculares relacionados con la generación de la memoria. Eric Kandel comenzó a estudiar el aprendizaje y la memoria en mamíferos, pero concluyó que las condiciones eran demasiado complejas para proporcionar una comprensión de los procesos básicos de la memoria; por lo tanto decidió investigar un modelo experimental más simple, el sistema nervioso de el caracol de mar, *Aplysia*, la cual tiene comparativamente pocas células nerviosas (alrededor de 20.000), muchas de las cuales son grandes. *Aplysia* posee un reflejo protector simple que protege las branquias y que se puede utilizar para estudiar algunos mecanismos de aprendizaje básicos.

Eric Kandel encontró que cierto tipo de estímulos produjeron una amplificación del reflejo protector del caracol de mar, reforzamiento del reflejo que podía permanecer durante días y semanas. Él pudo entonces demostrar que el aprendizaje era debido a una amplificación de las sinapsis que conectan las células sensoriales con las células nerviosas que activan los grupos musculares que dan lugar al reflejo protector.

Memoria de corto y largo plazo

Eric Kandel confirmó inicialmente que los estímulos más débiles dan lugar a una forma de memoria a corto plazo, que dura entre minutos y horas. El mecanismo para esta "memoria de corto plazo" se explica porque determinados canales iónicos permiten la entrada de cantidades mayores de iones de calcio en la terminal nerviosa. Esto

conduce a una mayor concentración de transmisor liberado en la sinapsis y a una amplificación del reflejo. Este cambio es debido a fosforilación de ciertas proteínas de los canales iónicos, que están utilizando el mecanismo molecular descrito por Paul Greengard.

Un estímulo más poderoso y más duradero dará lugar a una forma de memoria de largo plazo que puede permanecer por semanas. El estímulo más fuerte generará niveles mayores del mensajero AMPc y por tanto de las protein Kinasas A. Estas señales alcanzarán el núcleo celular y causarán un cambio en el número de proteínas en la sinapsis. La formación de ciertas proteínas aumentará, mientras que otras disminuirán y el resultado final es que la dimensión de la sinapsis puede aumentar y de tal modo crear una función sináptica más duradera. En contraste con la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo requiere la formación de nuevas proteínas. Si esta síntesis de proteínas nuevas se previene, la memoria a largo plazo será bloqueada, pero no la memoria a corto plazo.

La plasticidad sináptica, una condición previa para la memoria

Eric Kandel descubrió que tanto la memoria a corto y largo plazo del caracol de mar está situada en la sinapsis. Durante la década de los 90, él también llevó a cabo estudios en ratones y comprobó que el mismo tipo de cambios a largo plazo de la función sináptica que se evidenciaron en el proceso de aprendizaje de la babosa de mar también se aplica a los mamíferos. Los mecanismos fundamentales que Eric Kandel ha revelado son también aplicables a los seres humanos y se puede decir que "nuestra memoria está localizada en las sinapsis". Aunque el camino que nos lleva a comprender todos los procesos complejos de la memoria sigue siendo largo, los resultados de Eric Kandel han proporcionado los cimientos para la edificación de conocimientos futuros. Es posible ahora estudiar, por ejemplo, cómo las imágenes complejas de la memoria se almacenan en nuestro sistema nervioso y cómo es posible rescatar la información de acontecimientos anteriores. Puesto que ahora entendemos aspectos importantes de los mecanismos celulares y moleculares que permiten que recordemos, aumentan las posibilidades para desarrollar nuevos tipos de medicamentos para mejorar la función de la memoria en pacientes con diversos tipos de demencia.

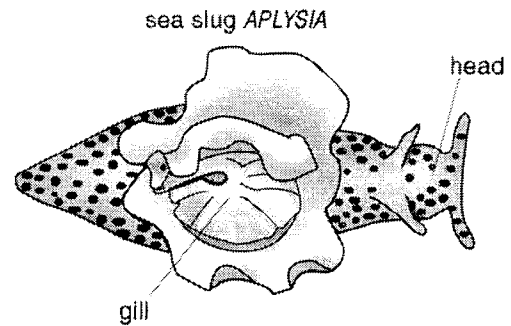


Figura 4. El Caracol de mar, *Aplysia*, posee un sistema nervioso simple y un reflejo de protección de las branquias que Eric Kandel ha utilizado para estudiar los mecanismos de aprendizaje y memoria.

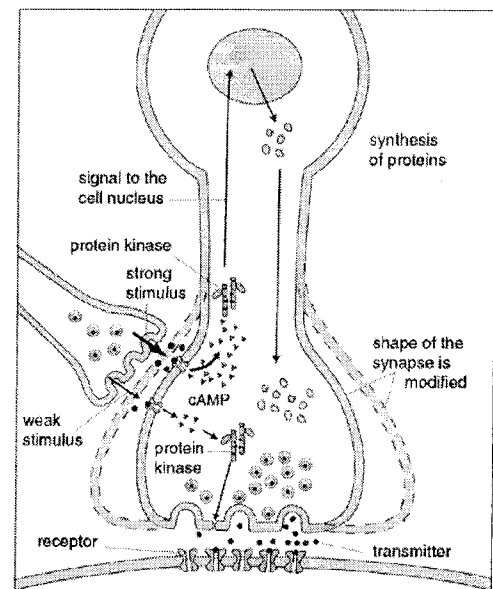


Figura 5. Una descripción esquemática de cómo los cambios moleculares en una sinapsis pueden producir "memoria a corto plazo" y "memoria a largo plazo" en la babosa de mar, *Aplysia*. La figura muestra una sinapsis que está afectando otra sinapsis. La memoria a corto plazo puede ser producida cuando un estímulo débil (flechas finas en la parte más inferior izquierda de la figura) está causando la fosforilación de la proteína de los canales iónicos, que conduce a la liberación de una cantidad creciente de neurotransmisor. Para que se genere memoria a largo plazo, se requiere un estímulo más fuerte y más duradero (las flechas en negrilla en la figura). Esto produce un nivel creciente del mensajero AMPc, lo que causa la activación de las proteína-kinasas. Éstas fosforilarán diferentes proteínas, afectando los núcleos celulares y que en su momento darán órdenes con respecto a la síntesis de nuevas proteínas. Esto puede conducir a los cambios en la forma y la función de las sinapsis. La eficacia de la sinapsis puede entonces ser aumentada y más neurotransmisor ser liberado.