

DE ROBERTIS. A SETENTA AÑOS DE LA PRIMERA IMAGEN ESTRUCTURAL DE UNA SINAPSIS

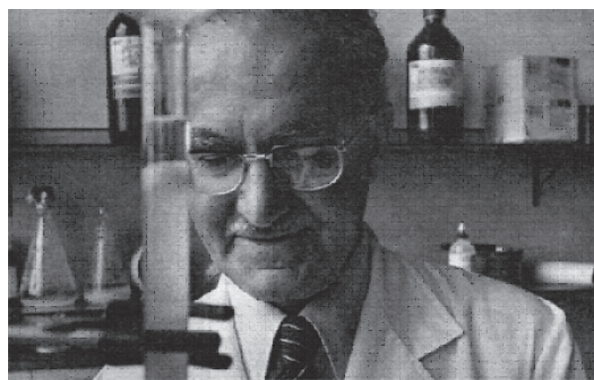
BASILIO A. KOTSIAS

E-mail: kotsias@yahoo.com

Existe una debilidad para resaltar el paso de las décadas, y en este caso, nos permite recordar que hace 70 años se obtuvo una imagen detallada de la sinapsis gracias al trabajo del Dr. Eduardo De Robertis.

La sinapsis mediada por neurotransmisores representa una respuesta evolutiva al diseño general del sistema nervioso, interrupciones en un circuito eléctrico fijo, ajustando con precisión la señal eléctrica transmitida por sus componentes e integrarla al resto del organismo. Este mecanismo, un transductor que convierte en forma graduada una energía química en otra eléctrica fue objeto de intensas investigaciones por parte de grupos avanzados. En los primeros años del siglo XX, Ramón y Cajal propuso que las estructuras pre y postsinápticas estaban basadas en diferentes neuronas. Sin embargo, no fue hasta los estudios con microscopía electrónica, medio siglo transcurrido, que esta idea pudo confirmarse. De Robertis y sus colegas proporcionaron una prueba definitiva, confirmando la individualidad de las neuronas hasta en sus componentes más microscópicos^{1,2}.

De Robertis había nacido en Buenos Aires el 11 de diciembre de 1913. En 1939, se graduó como médico, obteniendo la medalla de oro de su promoción, y pronto se trasladó al Departamento de Anatomía de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, EE.UU. para investigar un mecanismo enzimático en la producción y reabsorción de la hormona tiroidea con resultados considerados clásicos. En 1947 comenzó su experiencia en microscopía electrónica en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, EE.UU.



Con el respaldo de la Fundación Rockefeller De Robertis logró identificar en 1953 la existencia de los microtúbulos con investigaciones desarrolladas en un laboratorio en Montevideo, Uruguay que contaba con microscopía electrónica³. Un año después y en colaboración con H. Stanley Bennett de la Universidad de Seattle obtuvieron con microscopía electrónica y por primera vez imágenes con la estructura detallada de las sinapsis y sus vesículas en el ganglio simpático de la rana y el neuropilo del gusano de tierra². Además de estos datos De Robertis y Stanley Bennett avanzaron en forma singular en la interpretación de esas observaciones al sugerir que las vesículas sinápticas descargarían su contenido en la membrana postsináptica una vez atravesada la membrana presináptica. Vale aclarar que las primeras imágenes fueron publicados en 1954 en la *American Physiological Society* en forma de resumen⁴ y en simultáneo con resultados similares de GE Palade y SL Palay en el congreso de la *American Association of Anatomists*⁵ por lo que ambos grupos fueron reconocidos por esta investigación trascendental.

En 1957, De Robertis, ya como Profesor de Histología y Embriología y Director del Instituto de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires logró conseguir fondos para adquirir un microscopio electrónico, el primero en el ámbito universitario argentino⁶. Años más tarde, el grupo de De Robertis realizó otro avance importante al demostrar que las vesículas sinápticas contenían el neurotransmisor sináptico, en este caso, la acetilcolina, y su relación con la acetilcolinesterasa, el segundo gran componente de esta clase de transmisión sináptica⁷ al que le siguieron numerosos estudios durante toda su vida.

De Robertis falleció el 31 de mayo de 1988, y su muerte inspiró un recordado y sentido editorial en la revista *Medicina (B Aires)* por Guillermo Jaim Etcheverry, uno de sus discípulos⁸. Su clásico texto *Biología Celular* en colaboración con WW Nowinski y FA Saez contribuyó a la educación de miles de estudiantes en todo el mundo⁹. Ahí vimos con fascinación como las escuálidas terminales nerviosas de la microscopía óptica estaban repletas de mitocondrias (¿recuerda el lector su colorante utilizado en la microscopía clásica?) y pequeñas vesículas de unos 30-40 nm de diámetro,

casi en racimos agolpados sobre la membrana presináptica y dispuestos a liberarse en unidades, paquetes o cuantos, siguiendo la idea genial de unidades mínimas de magnitud en la física cuántica.

En estos setenta años, ha habido un notable avance en el tema. Solo mencionar que, tanto en la zona pre como postsináptica, se ha identificado una compleja maquinaria molecular para el proceso de señalización y un intercambio de información entre las neuronas y la glía con detalles estructurales de casi resolución atómica^{10,11}, una extensa cadena de descubrimientos en la que algunos de sus eslabones más importantes se los debemos a De Robertis y al numeroso grupo de investigadores que lo acompañó.

Por recomendación de Alfredo Lanari, visité su laboratorio en 1975 para mostrarle mis resultados electrofisiológicos en la denervación muscular y solicitarle que fuera uno de mis referentes para optar a una beca de posgrado en los EE.UU. Aceptó serlo. Recuerdo con cariño y gratitud ese gesto, así como a la carta que me envió años después cuando ingresé al CONICET. Es un orgullo haberlo conocido.

Nota: El Dr. De Robertis publicó en *Medicina (B Aires)* los siguientes artículos:

De Robertis E. Mecanismo de la acción terapéutica del yodo en el hipertiroidismo. *Medicina (B Aires)* 1947; 7: 157-67.

De Robertis E. Receptores de las membranas sinápticas. *Medicina (B Aires)* 1981; 41: 815-21.

Bibliografía

1. The history of the synapse. *Anat Rec (Hoboken)* 2020; 303: 1252-79.
2. De Robertis EDP, Stanley Bennett H. Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *J Biophys Biochem Cytol* 1955; 1: 47-58.
3. De Robertis E, Franchi CM. The submicroscopic organization of axon material isolated from myelin nerve fibers. *J Exp Med* 1953; 98: 269-76.
4. De Robertis EDP, Stanley Bennett H. Submicroscopic vesicular component of the synapse. *Fed Proc* 1954; 13: 35.
5. Palade GE, Palay SL. Electron microscope observations of inter-neuronal and neuromuscular synapses. *Anat Rec* 1954; 118: 335-6.
6. De Robertis E. Electron microscopy in Latin America. *Science* 1954; 119: 301-2.
7. De Robertis E, Rodriguez Delores Arnaiz, Salganicoff GI, Pellegrino de Iraldi A, Zieher LM. Isolation of synaptic vesicles and structural organization of the acetylcholine system within brain nerve endings. *J Neurochem* 1963; 10: 225-35.
8. Jaim Etcheverry G. La vida y la obra de Eduardo De Robertis (1913-1988): un desafío a la juventud. *Medicina (B Aires)* 1988; 48: 428-32.
9. De Robertis EDP, Nowinski WW, Saez FA. *Biología Celular*. Buenos Aires: Editorial El Ate-neo, 1965.
10. Brunger AT, Leitz J. The core complex of the Ca²⁺-triggered presynaptic fusion machinery. *J Mol Biol* 2023; 435:167853.
11. Zhou Q, Lai Y, Bacaj T et al. Architecture of the synaptotagmin-SNARE machinery for neuronal exocytosis. *Nature* 2015; 525: 62-7.