

UNA VIDA ENTREGADA A LA CIENCIA

RUDOFEST

GABA THE HIPPOCAMPUS HEROES DOPAMINA I.D.E.A.
 DENDRITE DREAMS RATONES PRE-SINÁPSIS DR MIND POSH
 BRAINSTORM THE LAB NEUROSMITH SMART KITTEN
 DJ CAT SYNAPTIC SURGE ECO NEURONAL TRANSMISSION
 POST-SINÁPSIS AXON HARMONY DENDRITE DREAMS

ENTRADA LIBRE

MERCURIO VOLANTE ARENA



Celebrar el nonagésimo aniversario de Pablo Rudomín es una ocasión especial para reflexionar sobre su influencia y legado. Desde mis días de doctorado, sus enseñanzas y amistad son invaluable. Me siento con la fortuna de ser hijo científico de un gran maestro experto en la función neuronal de la médula espinal en el Cinvestav y que se dedica a la divulgación científica como miembro de El Colegio Nacional.

Desde 2009 Pablo organiza un taller anual en octubre, que se denomina Redes Multidisciplinarias. Nosotros, sus amigos, con cariño lo llamamos el "RudoFest", evocando el Oktoberfest alemán. Este evento reúne a diversos investigadores e investigadoras, así como a jóvenes estudiantes de varias universidades, nacionales e internacionales, a fin de discutir estrategias computacionales en el análisis de la actividad neuronal del sistema nervioso central, fomentando la colaboración entre diferentes grupos de investigación.

Con el propósito de expresar mi gratitud a Pablo quiero compartir algunas anécdotas y reflexiones sobre su

obra. En 1993, tras terminar mis estudios en física y fisiología, aspiraba a realizar mi doctorado en la UNAM para estudiar las bases neuronales del cerebro. Sin embargo, requería esperar un año si quería solicitar una beca de Conacyt, así que me regresé a Puebla a esperar a que abrieran la convocatoria.

En ese lapso me enteré de que Pablo, prominente investigador del Cinvestav, daría una conferencia en el Instituto de Fisiología de la BUAP, por lo que asistí a escucharlo. Su disertación versó sobre los mecanismos neuronales que modulan la variabilidad de los reflejos monosinápticos espinales. El detalle de cómo Pablo dilucidó la forma de operación de circuitos neuronales de la médula espinal me emocionó mucho. Era como ver con lupa en el interior del tejido nervioso.

Al terminar la conferencia platicué con él sobre mis intereses en estudiar el cerebro. Recuerdo que me dijo, con su barba blanca y líquidos ojos azules (como lo describe Juan Villoro): "Al cerebro también se le puede llegar por la médula espinal". Me pareció una respuesta fantástica y convincente, ya que la médula espinal es lo



primero en formarse cuando estamos en el vientre materno. De hecho, en la evolución de las especies ocurre algo similar: la médula espinal es una estructura nerviosa más ancestral que el cerebro.

Entonces pensé que la respuesta de Pablo tenía mucho sentido, pues millones de años de evolución deberían haber hecho muy sabia la médula espinal, transfiriendo luego esa sabiduría al cerebro. ¡Esta idea me cautivó profundamente! Así que decidí conocer primero la sabia médula espinal y después el cerebro, una decisión de la que me siento muy satisfecho y con gran agradecimiento, ya que ahora me permite tener una visión más contundente sobre la neurofisiología integrativa del cerebro.

Pablo me ofreció una beca del Cinvestav mientras se abría la convocatoria de las becas Conacyt, lo que me permitió incorporarme a su laboratorio en 1993. Desde el primer día encontré un ambiente científico vibrante, con experimentos que requerían un conocimiento profundo de anestesia y cirugía aguda en la médula espinal del gato. Pronto aprendí las técnicas necesarias y me sumergí en el fascinante mundo de la ciencia de la médula espinal.

Las luces de LED de los equipos en funcionamiento, los trazos de actividad neuronal en los osciloscopios, el olor a neuroanatomía, el sonido de las bocinas durante la actividad neuronal y una médula espinal expuesta, con su circulación sanguínea intacta en un animal vivo, ¡me cautivaron! Y aun cuando los experimentos eran de muy larga duración, incluso por la noche y hasta el día siguiente, eran muy satisfactorios.

Entre esas largas noches recuerdo una en particular. Estaba solo y, de repente, comencé a escuchar rasguños y maullidos de gato en la puerta del laboratorio a las tres de la madrugada. ¡Parecía como si el gato de experimentación estuviera enviándome mensajes de venganza desde el más allá! Mi corazón palpitaba de miedo, hasta que escuché la risa de unos compañeros en otro laboratorio. Fue un momento muy chusco. ¡Quién diría que mis vecinos tenían un sentido del humor tan felino! O tal vez el gato era el bromista, uno nunca sabe.



Las luces de LED de los equipos en funcionamiento, los trazos de actividad neuronal en los osciloscopios, el olor a neuroanatomía, el sonido de las bocinas durante la actividad neuronal y una médula espinal expuesta, con su circulación sanguínea intacta en un animal vivo, ¡me cautivaron! Y aun cuando los experimentos eran de muy larga duración, incluso por la noche y hasta el día siguiente, eran muy satisfactorios.

Me impresionaba poder estudiar bajo el microscopio esa sabia médula espinal, viva y en funcionamiento, y sentirme en compañía de mi admirado maestro. Me sentía afortunado de recibir enseñanzas, de viva voz y con gran sencillez, sobre muchos de los secretos recónditos de los circuitos espinales.

Platicar con Pablo es muy emocionante, ya que muchas de sus anécdotas derivan de vivencias de sus viajes en el extranjero. Anécdotas como cuando conoció a Eccles, premio Nobel de Fisiología, quien validó con mucho interés su trabajo. Sin embargo, en casa, Arturo Rosenblueth era muy escéptico, de manera que durante un seminario, casi exasperado, Pablo le recordó la frase célebre del mismo Rosenblueth: “el gato siempre tiene la razón”, aplicándole una sutil dosis de su propio ingenio para enfrentar su escepticismo.

También compartió otras anécdotas sobre la influencia de grandes maestros que lo precedieron, como Ramón Álvarez-Buylla, quien fue asistente de Anokin, discípulo del premio Nobel Ivan Pavlov, famoso por su experimento del reflejo condicionado del perro que salivaba al escuchar una campana.

Estas y muchísimas anécdotas que darían para un libro hacían, y aún hacen, un gran beneplácito para mí el poder tener la oportunidad de platicar con Pablo.

Me voy a detener un momento porque quiero contarles que, al revisar las contribuciones de política científica de Pablo, encontré una coincidencia curiosa. Rudomín fue hijo científico de Ramón Álvarez-Buylla, quien lo introdujo al estudio de los reflejos condicionados y fue su tutor en una tesis de Licenciatura de Ciencias Biológicas en 1956.

La coincidencia es que, en 1970, Pablo contribuyó de manera pionera a crear la política científica del naciente Conacyt. Y recientemente, en 2024, la hija de Ramón Álvarez-Buylla, quien es la actual directora de dicho Consejo, verá el fin de una era con su transformación en una secretaria.





En esta foto memorable vemos, de izq. a der., a Marcelino Cerejido, Hugo González Serratos, Ramón Álvarez Buylla, Hugo Aréchiga, Jorge Aceves, Virginia Thompson viuda de Rosenblueth, Carlos Méndez, Hellen Grass, Pablo Rudomín, Juan García Ramos y Enrico Stefani.

Esta coincidencia es sorprendente; podríamos decir que Ramón Álvarez-Buylla dejó una herencia "alfa y omega", que en hebreo significa "plenitud absoluta". Esto simboliza el cierre de una etapa crucial de 54 años en una forma de gestión de la ciencia básica y aplicada en México, una etapa en la que Pablo fue protagonista y pionero ejemplar. Esperemos que el nuevo periodo también sea de plenitud absoluta, tanto para la ciencia aplicada como para la ciencia básica, por el bien de México.

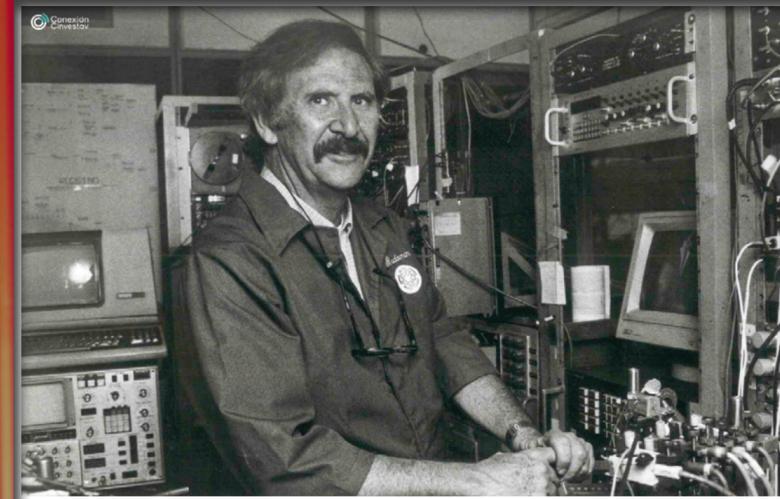
La pregunta inicial que me hizo Pablo fue muy desafiante y nos llevó por caminos sorprendentes, como seguramente también les sucede a muchos colegas. Antes de explicar esa pregunta, quiero poner en contexto lo que se sabía hasta ese momento.

El reflejo monosináptico es una respuesta que se observa cuando un médico golpea con suavidad la rodilla con un martillo, lo que provoca un estiramiento del músculo cuádriceps y una respuesta de contracción en forma de "patada". Se llama "monosináptico" porque involucra una sola conexión nerviosa en la médula espinal.

La información del estiramiento del músculo viaja por nervios, que son como hilos que conectan el músculo con motoneuronas en la médula espinal, las cuales, a su vez, activan el músculo contrayéndolo. Este circuito fue descrito por Sherrington, pero no se conocía el origen de las variaciones en la amplitud del reflejo monosináptico. Gran parte de las investigaciones de Pablo se encargaron de dilucidar ese misterio.



Pablo Rudomín en su laboratorio con Manuel Enríquez Denton.



Rodeando a Pablo se encuentran, de izq. a der., Marcos Nahmad Bensusan, Jorge Quevedo, Jorge Aceves e Ismael Jiménez.

En 1967, Rudomín y Dutton publicaron un artículo en la prestigiosa revista *Nature*, donde exploraron cómo ciertas vías sensoriales controlan la variabilidad del reflejo monosináptico. Las anécdotas de esta publicación, que involucran al premio Nobel de 1963, Eccles, se pueden encontrar en su autobiografía². Esta investigación fue especialmente significativa, ya que Eccles había propuesto que las vías sensoriales inhibitorias presinápticas podrían disminuir la amplitud de los reflejos monosinápticos.

Sin embargo, Pablo demostró que no solo la amplitud, sino también la variabilidad se puede modular. Esto es importante, porque una reducción en la variabilidad disminuye la redundancia y mejora la coordinación de los movimientos de nuestros músculos.

En 1984, Rudomín, Jiménez y Solodkin publicaron un artículo en la revista *Science*; ahí proponían la existencia de neuronas "dedicadas" en la médula espinal. En efecto, algunas de estas neuronas controlan tanto la entrada como la salida de información, mientras que otras solo controlan la salida.

Podemos imaginar estas neuronas como agentes de tránsito: unos se "dedican" a controlar tanto la entrada como la salida de autos en un estacionamiento, y otros solo la salida. Este hallazgo fue trascendental y meritorio de ser publicado en la revista *Science*, ya que unos tres años antes, en 1981, Hubel y Wiesel recibieron el premio Nobel, en parte por el descubrimiento de neuronas de la corteza visual "dedicadas" a responder de manera selectiva a un tipo de patrón de estímulo; por ejemplo, solo responder a una barra inclinada, pero no a otras formas en el campo visual.

Estas publicaciones, junto con otras en revistas de alto impacto, le valieron a Pablo recibir el Premio Príncipe de Asturias en 1987. Era el inicio de una etapa de estudio de neuronas "dedicadas" a ciertas funciones; resultó ser muy importante, pues se pueden identificar neuronas dedicadas que se activan cuando una persona piensa en un "concepto"; así, cuando una persona observa a Jennifer Aniston la neurona se activa, independientemente de que esta actriz lleve sombrero o use lentes de sol.

En este contexto, en 1993, Pablo me pidió que caracterizara en términos funcionales las neuronas dedicadas a controlar la entrada y salida de información en la médula espinal, así como aquellas que solo controlan la salida. Esto es importante porque ambos tipos de neuronas podrían estar causando la variabilidad de los reflejos monosinápticos.





Buscábamos identificar neuronas dedicadas “comunes” que influyen en las motoneuronas. La búsqueda experimental de estas neuronas fue muy demandante: realizamos registros individuales de neuronas y también registramos poblaciones de neuronas a lo largo de la médula espinal que modulan la amplitud del reflejo monosináptico.

Esto nos llevó a pensar que las neuronas con actividad espontánea se organizan en “ensambles neuronales”. Un ensamble neuronal es un grupo de neuronas con actividad coordinada para una función específica; este concepto lo introdujo Donald Hebb en 1949 y hoy se emplea para representar memorias, programas motores o procesos relacionados con la gestión de datos sensoriales.

Sin embargo, tal concepto tiene un origen mucho más antiguo, remontándose a los estudios de Sherrington sobre la médula espinal y a los análisis histológicos de Cajal, alrededor de 1900. Es bastante lógico pensar en términos de grupos funcionales (o ensambles) cuando se considera un músculo de una extremidad, ya que un músculo en sí mismo es un conjunto de células diseñadas específicamente para contraerse.

Desde el punto de vista fisiológico, un ensamble de células musculares se controla por grupos de motoneuronas que, a su vez, reciben una influencia de colectivos de neuronas espinales. De esta manera, la noción de ensambles de neuronas espinales con funciones específicas surge de manera inherente en el lenguaje de las neurociencias.

En el año 2000 vimos con Pablo que en la médula espinal hay ensambles neuronales, los cuales se activan en forma espontánea y que podrían funcionar como

pequeños amplificadores de los reflejos monosinápticos. Si la actividad neuronal que va a producir un reflejo monosináptico se encuentra con una vecindad activa de estos ensambles neuronales, entonces el reflejo se amplifica; por el contrario, si dichos ensambles neuronales están silentes entonces la amplitud del reflejo monosináptico es menor.

A sus 90 años, Pablo continúa investigando la organización de dichos conjuntos neuronales, explorando ahora la fisiología del control del dolor. En sus pláticas nos sugiere con gran entusiasmo que la información dolorosa estaría vinculada a la sincronización de ensambles neuronales espinales, planteando además que esta conexión temporal se relaciona con la memoria del dolor.

Por mi parte, dada esta herencia de que las neuronas espinales con actividad espontánea pueden formar ensambles neuronales con propiedades emergentes, me fui a Puebla a estudiar otros ensambles neuronales con nuevas tecnologías en el gato y en otras especies animales.

En uno de los estudios encontramos que en la médula espinal hay ensambles neuronales de generadores centrales de patrones; éstos se activan de manera secuencial durante actividades rítmicas en el gato, durante la locomoción y el rascado. Dichos ensambles generan una onda propagante que viaja desde regiones rostrales a las caudales de la médula espinal, activando los ensambles de músculos de la cadera, rodilla y tobillo durante cada ciclo de movimiento.

Tales hallazgos son de relevancia, ya que el grupo de Grégoire Courtine en Suiza nos muestra en fecha reciente que la estimulación eléctrica secuencial de dichas zonas espinales, donde están los ensambles neuronales de la cadera, rodilla y tobillo, puede coadyuvar a que un paciente parapléjico pueda volver a caminar.

Con esto se puede visualizar que las contribuciones de Pablo en el campo de los ensambles neuronales permean en esta área de las interfaces médula espinal-computadora (en homología a las conocidas interfaces cerebro-computadora). Seguramente también sus hallazgos recientes en el campo de los ensambles neuronales durante la experiencia del dolor tendrán aplicaciones futuras de gran trascendencia.

El impacto de sus aportaciones no se limita a los ensambles neuronales espinales. Gracias al RudoFest, influye en generaciones de investigadores jóvenes que ahora trabajan en el estudio de los ensambles neuronales en diversos contextos funcionales, desde rebanadas de tejido hasta preparaciones animales *in vivo* y estudios en humanos.

Celebramos, pues, no solo los 90 años de vida de Pablo, sino también su legado continuo en la neurociencia que perdura. Su pasión y dedicación siguen inspirando a nuevas generaciones de científicos.



Referencias:

- 1 Villoro J (2023) *El Vértigo horizontal*. Editorial Almadia, ISBN: 978-607-8764-76-1.
- 2 Rudomín P (2014) Pablo Rudomín. Society for Neuroscience. The history of Neuroscience. Volume 8. <https://www.sfn.org/-/media/SfN/Documents/TheHistoryofNeuroscience/Volume-8/PabloRudomin.pdf>

ELÍAS MANJARREZ

Profesor investigador titular, responsable del laboratorio de Neurofisiología Integrativa del Instituto de Fisiología, BUAP. Es físico de formación, con maestría en fisiología y doctorado en neurociencias. Obtuvo su doctorado en el departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Cinvestav.

Sus líneas de investigación están enfocadas a entender propiedades emergentes de ensambles neuronales en animales y humanos. Es pionero en el estudio de la resonancia estocástica interna en el cerebro, la propagación de ondas en ensambles neuronales espinales, la hemodinámica funcional de las emociones, así como de los mecanismos neuronales de la estimulación eléctrica transcraneal. Recibió el Premio Estatal de Ciencia y Tecnología del CONCYTEP y ha recibido el premio Cátedra Marcos Moshinsky. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 3.

