

TOMADO DEL LIBRO:

AL OTRO LADO DEL ESPEJO Y COMO DEVINE EN INVESTIGADOR

RECUESTO DE VOCACIONES, AFICIONES Y OTRAS INCLINACIONES

MARÍA ISABEL MIRANDA SAUCEDO

Breve descripción curricular

Fue en 1985, unos meses después del terrible terremoto que sacudió a la Ciudad de México cuando inicié mi formación profesional como Química Farmacéutica Biológica, en la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco (UAM-X). Mi tesina realizada en el grupo de los doctores Pérez Gutiérrez, contiene los datos de mi primer acercamiento a la ciencia de la farmacología.

Al término de mi licenciatura, el “misterioso” –al menos para mí–, efecto de los fármacos me fascinaba cada día más, por lo que decidí buscar trabajo relacionada con la investigación y desarrollo de fármacos. Este objetivo me condujo a iniciar estudios de posgrado, en donde la investigación podía ayudarme a comprender la concertada actividad química y su modulación farmacológica en los sistemas vivos. De tal forma, llegué al Instituto de Fisiología Celular IFC, en la UNAM; donde además de encontrar trabajo, como técnica académica, realicé la Maestría y el Doctorado en Investigación Biomédica Básica, en el Área Neurociencias, bajo la dirección del doctor Federico Bermúdez Rattoni. Ahí, mi investigación en la Maestría se enfocó a evaluar el funcionamiento de los trasplantes cerebrales en el aprendizaje, que en realidad originó más preguntas que respuestas. Fue así que en el Doctorado, empecé a explorar la neuroquímica fundamental que subyace cuando aprendemos algo novedoso y que estaba poco descrita en animales intactos. Con este enfoque confiaba poder aplicar el conocimiento de la función básica del cerebro a los hallazgos de la recuperación, por medio de

los trasplantes cerebrales. Como suele suceder, las respuestas cambiaron el rumbo de mi interés científico y fue precisamente a través del doctorado, que tuve la oportunidad de adentrarme y conocer a profundidad los fundamentos de la neurofarmacología, que está ligada íntimamente con la neurotransmisión química y los procesos que subyacen al aprendizaje y a la memoria.

Una vez concluido el doctorado, no tuve duda en continuar mis investigaciones sobre la neurobiología del aprendizaje. La suerte me sonrió, ya que realicé mi trabajo posdoctoral en la Universidad de California, en Irvine, con el doctor James McGaugh, sabia persona y eminente científico, que me ayudó a consolidar mis conocimientos sobre los mecanismos de la “consolidación de la memoria” en la formación de memorias a largo plazo.

Actualmente soy Investigadora Titular, líder de grupo del laboratorio de Neuroquímica de la Memoria en el Instituto de Neurobiología (INB) del campus UNAM en Juriquilla, Querétaro. Con un gran equipo de estudiantes de licenciatura y posgrado, así como colaboradores de México y otros países, investigo los procesos fundamentales de la química cerebral que participan en la adquisición y consolidación de la memoria. Recientemente, he empezado investigaciones que tratan de encontrar una explicación sobre cómo los hábitos impactan significativamente nuevos aprendizajes. Particularmente me intriga la relación que existe entre el aprendizaje y las conductas compulsivas, que son también el probable sustrato de las conductas de ingesta descontrolada de alimentos y el escalamiento nocivo de hábitos alimenticios, que al parecer tienen una importante relación con la adicción a drogas.

¿Por qué me dediqué a la ciencia?

Me dediqué a la ciencia por azar, por necesidad y por fortuna. He de confesar que de niña nunca dije: “de grande quiero ser científica”, también admito que “me aventé un volado” en la fila de inscripción de ingreso a la UAM, al tener que “decidir” entre la carrera de Nutrición y la de QFB. Pero en

realidad no fue el volado, sino las fechas en que iniciaron cursos, el sistema de educación modular y la fortuna de haberme topado con un extraordinario profesor en el turno vespertino, el doctor Heinz Dieterich Steffan, lo que me llevó a optar por la UAM-X, como mi *alma máter*.

Una vez concluida la licenciatura sabía que lo que me apasionaba era la investigación para desarrollar fármacos terapéuticos, por lo que estaba decidida a descubrir nuevos medicamentos a través de la experimentación. Inocentemente, creí que encontraría industrias farmacéuticas en México que hicieran investigación básica encaminada a la farmacoterapia. Fue así que descubrí que en México sólo se maquila para las grandes empresas farmacéuticas transnacionales, y que mi futuro en la industria sería, si llegaba a quedarme, sólo en el área de producción, control de calidad o ventas. En consecuencia, por necesidad empecé a buscar otras alternativas para “trabajar en algo”. Contaba con una licenciatura que, según yo, no me servía para hacer lo que quería; mi desorientada inmadurez durante los años de la licenciatura me impidió ver el universo de investigación que existe dentro de las Universidades. Fue de nuevo por azar, que en una fiesta de diseñadores gráficos –que sólo hablaban de arte–, la doctora Ana Luisa Piña, entonces estudiante de doctorado, me escuchó quejarme de mi incipiente tragedia profesional y quien, sin conocerme en lo más mínimo, me comentó que necesitaban urgentemente un químico en el laboratorio del doctor Federico Bermúdez, en el IFC de la UNAM.

Puedo admitir que fue a partir del primer día que pisé Ciudad Universitaria, cuando intuí que me quedaría, trabajando o estudiando algo relacionado con las neurociencias. Desde entonces la fortuna me sonrío; primero al tener la oportunidad de aplicar algo de lo aprendido en mi carrera de QFB y después, al poder descubrir un vasto e increíble mundo de conocimiento bajo el manto de la ciencia. Sí, la certeza de dedicarme a la ciencia llegó muy al principio de mis estudios de posgrado; recuerdo que fue como una epifanía cuando

descubrí la felicidad de haber encontrado mi vocación para una profesión que no sabía que estaba buscando. Soy afortunada porque dedicarme a la ciencia es un privilegio, la ciencia nunca me dará todas las respuestas, pero sí las mejores.

¿Quiénes fueron 2 o 3 personajes que marcaron mi trayectoria?

1. Heinz Dieterich Steffan es un respetado sociólogo y analista político alemán, residente en México. Conocido por sus posiciones de izquierda, ha colaborado con académicos renombrados como Noam Chomsky y publicado más de 30 libros sobre la conflictividad latinoamericana, la sociedad global y los sucesivos paradigmas científicos e ideológicos que cruzaron al siglo, entre otras muchas cuestiones no menos complejas. Así, Heinz Dieterich es un referente obligado y un gran impulsor del concepto de socialismo del siglo XXI, pero para mí es un padre académico, que revolucionó mi pensamiento. Heinz fue el Maestro que me enseñó el método científico, la disciplina y la objetividad férrea, necesarias para hacer ciencia, además de la conciencia y la responsabilidad social que el poder del conocimiento otorga.

Lo conocí en el primer trimestre de la carrera de QFB, en la UAM-X, donde desde hace años ha impartido la materia trimestral que se llevaba en el “Tronco Interdivisional”. Fueron meses que me cambiaron la vida, y donde quedó grabado para siempre en mí, lo que Heinz bien llama “La ruta crítica de la investigación científica”. Me permito citar sus palabras plasmadas en “La nueva guía para la investigación científica”:

“La tarea principal de un científico consiste en producir nuevos conocimientos objetivos sobre la realidad. Se llama objetivo a este tipo de conocimiento por dos razones: es conocimiento que explica las causas, los efectos y las propiedades de los fenómenos (hechos), tal como existen y suceden en el mundo social y natural (el universo); además, permite que todo investigador que cumpla con estos tres

requisitos, pueda producir o reproducirlo. Los tres requisitos son: a) la persona que investiga un fenómeno debe de estar dispuesta a utilizar el método y la ética científica; b) debe tener preparación metodológica para su empleo correcto y, c) debe contar con los recursos necesarios para llevar la indagación a buen término.”

2. Nora Volkow. Conocí a la doctora Volkow durante mi posdoctorado, en una de las conferencias de recaudación de fondos para el *Center for Neurobiology of Learning and Memory, UCI*, impartidas al público en general. Tuve por alguna razón, que aún desconozco, el privilegio de acaparar su atención por un par de horas antes de que ofreciera su conferencia magistral sobre adicción a drogas. En ese entonces la doctora Volkow era la nueva directora del *National Institute on Drug Abuse (NIDA)*, y estaba en la vorágine de la experimentación a través de imagenología en humanos, que cambió significativamente la forma de estudiar la drogadicción. Estoy segura que ella jamás se percató del profundo impacto que provocó en mí. Más allá de su extraordinaria personalidad e inteligencia, la doctora Volkow nació y creció en Coyoacán, en la casa de su abuelo, el revolucionario y líder ruso León Trotsky. Nora estudió medicina en la UNAM antes de ir a la Universidad de Nueva York para su residencia en psiquiatría. Platicar con ella de forma casual el día de su conferencia, así como las pocas horas que gastamos días después, hablando sobre algunas colaboraciones con el doctor James McGaugh, me dejó el ejemplo indeleble de su pasión y entrega, así como el deseo de alcanzar esa intensidad en la búsqueda de conocimiento. En un lapso brevísimo de mi vida, Nora Volkow logró transformar para siempre mi concepto de “enfermedad”. Ella me explicó la terrible incompreensión que aún existe para los adictos, a quienes se les etiqueta como personas moralmente débiles, atrapados supuestamente en la búsqueda absoluta del placer; descripción errónea que desafortunadamente aún prevalece en la sociedad, en el área médica y, por qué no decirlo, en varios científicos que conozco.

Ella con su plática, sus conferencias y sus publicaciones, que desde entonces sigo afanosamente, me permitió comprender que aún persisten muchos prejuicios y temores en la comunidad científica, que traban y retardan la propagación del conocimiento de que los adictos son enfermos que han perdido la capacidad cerebral de tomar decisiones y que, al igual que otras enfermedades como el cáncer, la drogadicción es producto de la complejidad extraordinaria con la que operan las sociedades humanas actuales. A través de ella, veo las enfermedades contemporáneas con otro matiz, inyectada con la pasión de buscar, a través de la investigación, soluciones para la prevención de la enfermedad, que repercutan en un cambio profundo en las interacciones patológicas que los seres humanos estamos obligados a soportar en las sociedades imperantes, las cuales sin duda, han provocado el distanciamiento de los humanos de la continuidad natural, así como del equilibrio dinámico de la vida y la muerte.

3. El Dr. Carlos Alcocer Cuarón desarrolló una amplia y fructífera carrera en neurociencias y por si esto fuera poco, fue el gran gestor que promovió la creación del Campus UNAM Juriquilla. Además de agradecerle profundamente este hecho, al doctor Alcocer le debo el haber “aprehendido” lo que de manera extraordinaria expresó alguna vez Konrad Lorenz: *“Los sistemas parciales de un conjunto orgánico complejo están sujetos a una acción recíproca tan íntima que se suele encontrar gran dificultad en delimitar sus funciones, entre las cuales ninguna es concebible en su forma normal sin la participación de todas las demás.”* En nuestras charlas semanales por más de 3 años, el doctor Alcocer me permitió disfrutar de su sabiduría. Me introdujo de la forma más amena y sencilla al universo de la teoría general de sistemas; me presentó a *Gaia* como algo más que un planeta, sino como ejemplo extraordinario del engranaje de múltiples sistemas de diferente complejidad. Con él aprendí que uno de los enfoques de la teoría general, es sistemático y conduce a un sistema de sistemas: *“...es ordenar los campos empíricos en una jerarquía de acuerdo con la complejidad de la organización de sus*

individuos básicos o unidades de conducta y tratar de desarrollar un nivel de abstracción apropiado a cada uno de ellos”.

Su ausencia me dejó muchas conversaciones pendientes, una deuda infinita por compartir conmigo su sabiduría, pero sobre todo, una sonrisa porque él me enseñó su manera de ver la vida.

¿Cómo llegué al INB?

Meses después de haber concluido mi estancia postdoctoral en California, el INB de la UNAM publicó una convocatoria para contratar a un nuevo investigador que ocuparía una plaza en el Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva; se especificaba que se requería de una persona que iniciara una nueva línea de investigación. Esta convocatoria abierta no tenía precedentes en el Instituto y se le dio una amplia difusión nacional e internacional (apareció, por ejemplo, en la revista *Science*). Se presentaron más de 60 solicitudes nacionales y del extranjero. Después de un riguroso proceso de selección, en el que intervinieron todos los investigadores del Instituto, se me otorgó la plaza de Investigadora Titular. Fue así como desde junio de 2004 llegué a trabajar al INB.

Mi contribución

En las últimas décadas han ocurrido avances significativos en la caracterización de los procesos fisiológicos de la memoria. Estos descubrimientos señalan que varios sistemas cerebrales bien definidos, actuando de manera orquestada, son el sustrato de diferentes formas de memoria. Mi trabajo de investigación busca aportar información sobre cuáles son estos sustratos, evaluando las estructuras cerebrales encargadas de adquirir, consolidar y almacenar diferentes tipos de memorias, tanto aquellas que tienen un alto contenido emotivo, como las que adquirimos de forma incidental pero que suelen también tener un impacto en las conductas futuras.

Empleando diferentes aproximaciones experimentales, que van desde estudios con lesiones específicas en áreas cerebrales, la manipulación farmacológica de receptores para variados neurotransmisores y segundos mensajeros, así como la cuantificación de la actividad de neurotransmisores durante la conducta, he obtenido evidencias sobre los procesos de activación neuroquímica en la corteza cerebral, así como otras estructuras subcorticales que son indispensables para la adecuada formación de la memoria. Específicamente, mis trabajos han mostrado que es imprescindible la actividad secuencial de la corteza, la amígdala y el cerebro anterior basal (CAB), durante el aprendizaje del sabor o del contexto. Por ejemplo, varios de mis primeros estudios señalaron al CAB, como una de las estructuras que podrían estar modulando la inducción del aprendizaje. Estos trabajos ayudaron a modificar el concepto de que las neuronas colinérgicas del CAB eran una fuente de activación cortical general e indiscriminada, ya que aportaron datos de que estas células productoras del neurotransmisor acetilcolina, tienen una función mucho más específica en la modulación de la excitabilidad cortical, en respuesta a clases particulares de estímulos o contingencias. Además, mis trabajos ayudaron a sustentar la hipótesis de que las neuronas del CAB pueden también responder a determinados estímulos que ocurren dentro de un contexto específico, por medio de un incremento en la liberación de acetilcolina en regiones corticales restringidas.

Recientemente, hemos descrito la compleja interacción para la modulación colinérgica, a través del neurotransmisor inhibitorio, GABA, que a su vez es modulado por el neurotransmisor, histamina, proveniente del hipotálamo. Esta evidencia, abre nuevas avenidas en la comprensión de sistemas complejos de retroalimentación a lo largo de todo el cerebro, que reclutan estructuras fundamentales en la respuesta metabólica, homeostática y humoral periférica, como es el hipotálamo. Cabe mencionar que estas evidencias se obtuvieron gracias al uso de técnicas, refinadas y precisas, para medir la actividad de varios neurotransmisores y sus efectos, en el momento mismo que el animal

ejecuta la conducta, lo que también permitió establecer el curso preciso de los efectos de tratamientos farmacológicos simultáneos.

Mis trabajos en animales en “libre movimiento”, aplicando modelos “exclusivamente” de memoria gustativa, confirman las evidencias bien demostradas desde hace décadas, de la interacción de múltiples modalidades sensoriales que coparticipan con la estimulación gustativa, como son el olor, las propiedades somatosensoriales y el contexto en que se perciben. En este sentido, recientemente, también he obtenido evidencia sobre los cambios neuroquímicos implicados en la historia de aprendizaje de experiencias que se tornan altamente familiares. Debido que la memoria del sabor se actualiza constantemente (dependiendo de las experiencias cambiantes con los alimentos, así como las consecuencias gastrointestinales, del grado de saciedad o expectación que producen), la formación de hábitos alimenticios al parecer recae principalmente en el contenido hedónico del sabor. Los datos muestran que a mayor grado hedónico, mayor será el cambio en la respuesta de preferencia a un sabor tras una larga familiarización. Esta familiarización se correlaciona con cambios en la actividad neuroquímica en las estructuras involucradas durante la formación, la evocación de la memoria y/o el re-aprendizaje de estímulos concretos. Mi investigación está identificando cuáles son los factores que alteran los hábitos alimenticios, para saber si el escalamiento de consumo de sabores apetitosos -que inducen el reforzamiento en la búsqueda de alimento- depende de las consecuencias gastrointestinales, de la activación de sistemas de memoria, de recompensa, expectación y/o el grado de saciedad percibido.

Mi trabajo propone la hipótesis de que alimentos apetitosos como el azúcar, inducen un aumento en el consumo debido a, 1) la activación de los circuitos cerebrales de recompensa y 2) la retroalimentación positiva que incrementa la consolidación de la memoria como “relevante”, debido a cambios en la actividad neuroquímica de las estructuras encargadas de representar la

memoria, induciendo a largo plazo neuroadaptaciones plásticas que promueven el escalamiento del consumo. La confirmación de esta hipótesis podrá ayudar a entender que la sobrealimentación provocada por comida apetitosa es un reforzador cotidiano que induce cambios en la química cerebral, que eventualmente provocan la inflexibilidad del sistema de recompensa para adaptarse a nuevas circunstancias.

Tanto los resultados de mi trabajo como las evidencias actuales en general, alertan sobre la urgencia de adecuar la interpretación de los resultados científicos, a través de una visión integral, donde se tomen en cuenta los aspectos multimodales del “estímulo”, además de la carga emocional que se asocia y “aprende”, sin olvidar buscar la interacción de otros estímulos, que bien han pasado desapercibidos, o han sido ignorados arbitrariamente por el investigador, durante los estudios de la formación de la memoria. La visión integral de los procesos de aprendizaje puede ayudarnos a comprender conductas complejas que involucran la asociación de varios estímulos bajo diferentes contextos emocionales.