

EXPERIMENTANDO Y JUGANDO: MI APORTE A LA NEUROCIENCIA EN UN COSMOS DE INCERTIDUMBRES¹

Palabras clave: neurociencias, transmisión sináptica, canales iónicos.
Key words: neuroscience, synaptic transmission, ion channels.

Nieto de la generación de gauchos judíos de Entre Ríos que sembraron trigo y cosecharon doctores, el autor nos va llevando desde su ingreso a la Facultad de Medicina a los 16 años, hasta sus reflexiones sobre el futuro cercano de las neurociencias en el que los adminículos neuro tecnológicos van a invadir nuestro cerebro y desdibujar la frontera entre la máquina y el ser humano.

■ Osvaldo D. Uchitel

Instituto de Fisiología Biología Molecular y Neurociencias

ouchitel@gmail.com

¹ Editora asignada: **Sara Aldabe Bilmes**

■ DEMASIADO JOVEN

Estoy terminando de leer las instrucciones para el autor después de haber recibido la invitación para escribir esta reseña. Las lágrimas me llenan los ojos, emocionado por una vida llena de experiencias que quiero revivir y relatar. Me siento feliz de haber podido experimentar y jugar durante toda mi vida, aun cuando las circunstancias imponían severos desafíos. Quiero compartir este relato en particular con les jóvenes científiques esperando que puedan comprender que no existe el científico encerrado en su laboratorio, que somos el producto de nosotres, nuestras circunstancias y nuestras decisiones.

Viajo más de 50 años al pasado, momento donde junto a Jorge Bekerman, compañero y amigo de toda la vida, cruzamos el umbral de la calle Paraguay, para ingresar con el pie derecho a la Facultad de Medicina, UBA. Mi pensamiento volvió rápidamente a este presente angustioso del COVID que no nos suelta y siguió proyectándose al más allá, al futuro cercano, donde los adminículos neuro tecnológicos van a invadir nuestro cerebro y desdibujar la frontera entre la máquina y el ser humano (ver artículo <https://www.elcoheteealaluna.com/por-que-hablar-de-neuroetica/>).

Muy jóvenes, 16 años teníamos cuando dimos ese paso. Una locura que me quitó años de juventud. Con Jorge preparamos y aprobamos el cuarto año libre en el Colegio Nacional Mariano Moreno. En mi caso fue el resultado de una negociación para no seguir concurriendo al colegio hebreo de la AMIA (dramáticamente destruida años después). ¿Por qué medicina? Mi padre médico siempre transmitió el valor del estudio y me manifestó en varias oportunidades su frustración por la imposibilidad de seguir la carrera académica. Mi padre, nacido en las colonias judías de Entre Ríos, fue hijo de la generación de gauchos ju-

díos que sembraron trigo y cosecharon doctores. Fue un legado, nunca consideré seriamente otra posibilidad.

Del primer año de estudio recuerdo vívidamente al Dr. Eduardo Diego Patricio De Robertis Profesor Titular de la primera Cátedra de Histología y Biología Celular de la cual yo sería Profesor Adjunto años más tarde, explicando la estructura de la mitocondria, cuya imagen proyectaba en la pared de un aula gigantesca. Fue para mí la primera marca de un científico. Mi ilusión en ese momento era ser ayudante de cátedra con guardapolvo gris. Lamentablemente el 7 que obtuve en el examen final no fue suficiente para

poder presentarme al concurso para ingresar como ayudante.

Ya en segundo año la fisiología médica me atrajo mucho y por ella quedé atrapado en la investigación científica de por vida. Todo ocurrió muy cerca de fin de año. La cátedra invitaba a disertantes especiales para ciertos temas y fue allí donde tanto Jorge como yo nos quedamos deslumbrados por la clase brindada por Horacio Encabo sobre el sistema nervioso y, en especial, sobre la fisiología del tálamo. Seguramente explicó algún experimento por él realizado despertando nuestra curiosidad, tal fue así que al finalizar la clase Jorge y yo no acercamos y mostramos mucho interés por su

trabajo. Como resultado de ello nos invitó a visitar el laboratorio ubicado en un entepiso debajo de la Sala 18 del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Horacio Encabo era el vicedirector del Centro de Investigaciones Neurológicas del Instituto Torcuato Di Tella, que dirigía el Dr. Raúl Carrea.

■ MI PRIMER ENCUENTRO CON LA INVESTIGACION CIENTIFICA EN MAYÚSCULA

Después de algunas conversaciones nos invitaron a incorporarnos como asistentes. Yo me incorporé al CIN como asistente del Dr. Carrea. Mi tarea se iniciaba cazando un gato de los numerosos que habitaban en

CUADRO 1

EL CENTRO DE INVESTIGACIONES NEUROLOGICAS PARTE DEL INSTITUTO TORCUATO DI TELLA

El Instituto Torcuato Di Tella fue fundado en Buenos Aires el 22 de junio de 1958 como una entidad de bien público sin fines de lucro, dedicada a la promoción del arte y la ciencia en la Argentina y Latinoamérica. Para llevar a cabo estos propósitos el Instituto se enfocó en Ciencias Sociales, Medicina y Arte y organizó su actividad bajo la jurisdicción de diversos centros como el reconocido Centro de Artes Visuales. En el ámbito de la Medicina creó el Centro de Investigaciones Neurológicas (CIN).

La creación del CIN bajo la dirección del Dr. Raúl Carrea en 1962 se enmarcó en un momento histórico del país que se destacaba por la recuperación de la excelencia académica, la libertad de cátedra en las Universidades Nacionales y el impulso a la investigación científica a través de la fundación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET) en manos de Bernardo Houssay de cuya primera comisión ejecutiva Carrea formó parte. La creación del CONICET permitió apoyar el desarrollo de centros de investigaciones como el CIN mediante becarios, personal estable de la carrera del investigador y subsidios.

El CIN estaba ubicado en un entepiso debajo de la Sala XVIII del Hospital Municipal de Niños. Tenía sus laboratorios distribuidos a lo largo de un pasillo que aún hoy se reconoce desde la calle Gallo por sus pequeñas ventanas rectangulares que miran al patio donde Carrea estacionaba su Siam Di Tella 1500 luego de haberse desprendido de su impecable Mercedes Benz. Lo del automóvil no es un detalle menor ya que reflejaba la amistad de Carrea con la familia Di Tella.

El CIN poseía laboratorios de Neurofisiología, Neuropatología y Electrónica destinados principalmente a la investigación básica y de apoyo al Servicio de Neurocirugía Infantil contiguo destinadas a la investigación clínica en Electromiografía y Neuroradiología.

Del funcionamiento del Centro se pueden destacar dos hechos significativos: la íntima asociación de laboratorios de investigación básica con los de investigación clínica y la influencia de un centro de investigación médica de alto nivel en el desarrollo de la estructura hospitalaria.

Que el CIN representaba una avanzada intelectual al igual que otros centros del Instituto Torcuato Di Tella lo muestra la visita que recibimos un día del Jefe de Servicio del Inteligencia del Ejército, meses después presidente de facto Roberto Marcelo Levingston. Justo ese día el gato que operé se murió y el experimento no pudo concretarse, pero para satisfacer el espectáculo dejé al gato en el respirador y mostré un experimento grabado de días anteriores. No sé si logré convencerlo de que no hacíamos nada subversivo.

el hospital y luego consistía en evitar que alguna enfermera furiosa me lo arrebatara. Luego anestesiarlo e instalarlo en un estereotáxico, sistema que sujeta la cabeza del animal y que posee unas escalas milimétricas en los tres ejes para poder ubicar las estructuras del cerebro con gran precisión. Paso siguiente, exponía y removía parte del cerebelo para poder bajar electrodos (finas agujas de metal) a la oliva inferior ubicada en el tallo cerebral. El objetivo era estudiar las conexiones entre las vibrisas del rostro del gato y las neuronas de ese núcleo. La actividad de las neuronas se podía observar en un osciloscopio que, conectado a un amplificador, transformaba la actividad

eléctrica de la neurona en un sonido como el repique de un tambor. Al poco tiempo Carrea estableció entre nosotros un código secreto. Una vez captada la señal eléctrica yo debía poner el volumen del sistema de audio al máximo tal que él pudiese oírlo desde la sala de biblioteca donde, según él, tenían largas y tediosas reuniones. De esta manera, el ruido batiente de las neuronas gatillaba alguna excusa que le servía para abandonar la reunión e involucrarse de lleno en el experimento. Este trabajo figura en las memorias del Instituto Torcuato de Tella de 1966. Mi primera aparición en papel como Sr. Osvaldo D Uchitel.

El CIN representó un hito en el desarrollo de las neurociencias en la Argentina, que recién pude apreciar en toda su magnitud al conocer otros centros de investigaciones en países desarrollados. De esta comparación y de la calidad de la producción científica del CIN es que pude tomar conciencia de haber dado mis primeros pasos en la investigación biomédica en laboratorios de alta competitividad internacional, trabajando en los temas más novedosos y con las técnicas más sofisticadas para la época. Toda la tarea de excelencia en investigación básica y clínica se desarrollaba en un clima relajado, donde la autoridad era el saber. Allí me contagié del entusiasmo por la

CUADRO 2

EL CIN Y EL DESARROLLO DE LAS NEUROCIENCIAS EN ARGENTINA

El CIN representó un hito en el desarrollo de las neurociencias en la Argentina. En las postrimerías de los años 60 y comienzo de los 70 el CIN creció significativamente al recibir en su seno a los becarios que regresaban de su entrenamiento en el exterior. Así es que se incorporaron entre otros los Dres. Horacio García, Adolfo Ruarte y René Epstein. Con ellos se desarrollaron líneas de investigación en fisiología de la contracción muscular, del transporte de iones a través de membranas celulares y de los mecanismos de transmisión sináptica, estableciendo al CIN como un laboratorio de excelencia en neurobiología y a su vez vinculando sus actividades con la investigación clínica del Hospital. Los miembros del CIN participaban en el ateneo general del Hospital y presentaban sus temas de investigación básica. Parecería totalmente desubicado hablar de la contracción muscular de los músculos de la rana o del cangrejo frente a los residentes de pediatría. Sin embargo, considero que este era uno de los logros fundamentales de la existencia del CIN dado que esta práctica permitía acercar a los médicos y en especial a los residentes de pediatría a la investigación de los procesos fisiopatológicos y a poder ver la utilidad de distintos modelos biológicos para entender mecanismos de valor universal.

La presencia del CIN en el ámbito científico argentino se reflejaba por la participación de sus miembros en la docencia universitaria y en sociedades científicas. Cabe destacar la Sociedad Argentina de Investigación Clínica que Carrea fundó con otros Maestros de la Medicina como el Dr. Alfredo Lanari quien formaba parte del comité asesor del CIN.

Carrea con su visión de adelantado promovió la colaboración del CIN con un grupo de Ingenieros electrónicos y matemáticos de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA. Recuerdo al Ingeniero Daniel Cosarinsky soldando pequeños componentes en una telaraña de cables construyendo un conversor analógico digital que permitiría el uso de una computadora para realizar un análisis matemático y automático de las señales electrofisiológicas. Todo esto con la supervisión del Dr. Manuel Sadosky uno de los distinguidos asesores del CIN y responsable de la incorporación de las primeras computadoras al país.

Ese mismo espíritu emprendedor atento a los cambios técnicos y metodológicos que podían incorporarse en el área de la neurología le permitió a Carrea construir una relación con quienes desarrollaron en Inglaterra la tomografía computada. Esta relación quedó plasmada con la llegada al país de la mano de Raúl Carrea del primer tomógrafo computado. Al poco tiempo la ceguera ideológica pudo más y Carrea fue expulsado del Hospital de Niños por la dictadura cívico militar. El CIN sufrió los avatares que afectaron al conjunto de la sociedad y a la investigación científica en particular. A pesar de ello su influencia en el desarrollo de las neurociencias quedó marcado en los numerosos y valiosos becarios y residentes que se formaron en el CIN.

experimentación que todos los integrantes y en especial su director mostraban.

Suspendí mi tarea en el CIN para cumplir con el Servicio Militar Obligatorio (1966). Me reincorporé un año más tarde como asistente de Horacio García que estaba de regreso de un entrenamiento en fisiología muscular en la *Columbia University* (USA).

Horacio fue mi primer maestro cercano, me enseñó lo básico de la electrofisiología y la fisiología muscular. Fue muy divertido trabajar con él. Nuestro objeto experimental era el músculo de la pata del cangrejo que recogíamos en divertidas excursiones a Punta Indio. Partíamos temprano en la mañana con su Citroen 2 CV lleno de bandejas y algunos pares de botas de goma. A las pocas horas estábamos hundiéndonos en los cangrejales, sacando nuestras presas del lodazal. El músculo del cangrejo tiene propiedades intermedias entre el músculo

liso y el esquelético de los mamíferos. Sus fibras son muy anchas (100 μM) y por lo tanto resulta más fácil la inserción de microelectrodos con una punta de 1 μM de tamaño. Los microelectrodos, pequeñas agujas de vidrio huecas que se llenan con una solución de cloruro de potasio eléctricamente conductora, se fabrican calentando y estirando tubos de vidrio. Se utilizan para medir el potencial de membrana o inyectar corrientes eléctricas para excitar la fibra muscular o una neurona según el caso.

El primer congreso al que asistí presentando resultados de mi trabajo fue la reunión anual de la Sociedad Argentina de investigación Clínica en la ciudad de Corrientes. Por dos razones recuerdo este evento. Una de las noches se presentó una comparsa carnavalesca con hermosas niñas que lucían rutilantes trajes de baile con muchas plumas. Esa comparsa conmocionó al grupo de jóvenes, incluyéndome, tal que nos abalanzamos a los camarines a los

que no llegamos dada la férrea custodia de las madres. La otra razón fue que los resultados presentados estaban viciados por una falla en el equipo que yo desconocía. Alguien, cuyo nombre no recuerdo, me indicó una posible fuente de arteificio en mis experimentos, cosa que comprobé a mi regreso al laboratorio y con ello experimenté mi primera frustración de las muchas que normalmente uno debe sobrellevar en la búsqueda del conocimiento.

En marzo de 1969 me casé con quien fue mi compañera durante 50 años, Sara B. Nusbaum (Sarita). Meses más tarde, el 9 de diciembre de 1969, con 22 años cumplidos me recibí de Médico. Mi padre, con gran placer mutuo, me otorgó el diploma en el aula magna de la Facultad de Medicina A mi lado estaba sentado mi entrañable amigo Jorge.

En marzo de 1970 recibo la primera beca del CONICET y descarto el ofrecimiento del Hospital Hadassa de Jerusalén para realizar allí mi doctorado con la posible idea de hacer ALIA (regreso de los judíos a Israel desde la diáspora) lo que quedó descartado cuando Israel decide mantenerse ocupando los territorios palestinos.

Los tres años de trabajo en el CIN fueron muy vitales. Allí absorbí los ideales de una izquierda romántica. Compartí momentos muy agradables con Marcos A. Hardy, René Epstein, Daniel Spieguel y Jorge Berkman, quien después de un tiempo dejó la investigación y se dedicó al psicoanálisis. Participé en la fundación de la primera asociación de becarios y milité para contrarrestar el feudalismo en el sistema científico de la época. Ya en ese entonces llamábamos *Tramenazi* al oscuro personaje que años más tarde, durante la dictadura cívico militar, dominó el CONICET.



Figura 1: Acto de entrega del diploma de Médico en el Aula Magna de la Facultad de Medicina, UBA. El diploma me lo entrega mi padre el Dr. Pablo Uchitel. (1970).

■ LA FACULTAD DE MEDICINA, PUBLICANDO CIENCIA EN LA CLANDESTINIDAD

Para 1970 regresaron al país y se instalaron en la Cátedra de De Robertis dos discípulos de Coco Gerschendorf (quien había renunciado como profesor en 1966, luego de la Noche de los Bastones Largos): Dante Chiarandini y Enrico Stefani. Enrico regresaba de hacer una formación posdoctoral en el Departamento de Biofísica de *University College London* (UCL, UK) con Ricardo Miledi y el Premio Nobel Sir Bernard Katz, es decir, volvía de la Meca de la fisiología y la biofísica de las células excitables. Mi mentor, Horacio García, me anunció un día “ya no tengo nada para enseñarte, te vas a trabajar con Dante y Enrico”. Fue inexorable y se lo agradezco de por vida. Al mismo tiempo había quedado vacante un puesto de Jefe de Trabajos Prácticos en la Cátedra de Fisiología a cargo de Alberto Houssay, hijo del Nobel laureado Bernardo Houssay. Como el sueldo era mejor que la beca y yo ya era padre de Sebastián (nacido en agosto del 1971) mis compañeros de laboratorio me designaron para el cargo. Tenía como ayudantes a Jorge Medina (hoy, neurocientífico de renombre internacional) y a Andrés Carrasco (quien años más tarde fuera presidente del CONICET). Trabajaba como docente en Fisiología, pero mis investigaciones las dirigían Dante y Enrico en lo de De Robertis. La experiencia docente fue intensa al igual que mi decepción por el titular de cátedra de fisiología, Alberto Houssay, a quien le perdí el respeto intelectual cuando descubrí sobre su escritorio, en lugar de trabajos científicos, una lámina de cartulina blanca con todos los partidos de fútbol y los posibles resultados a fin de apostar al PRODE (pronóstico deportivo muy popular en esa época). Se ve que esto se reflejó en mi trato hacia

él. Tuvimos una discusión por cambio de horarios sin aviso durante la cual yo le elevé la voz. A los pocos meses no me renovó el cargo. De enero a mayo de 1972 estuve con familia a cargo y sin sueldo. Seguí trabajando *ad honorem* y en mayo De Robertis me nombró docente rentado en su cátedra.

Con Dante y Enrico se inició una nueva etapa en mi formación como investigador. Dante me enseñó a escribir el trabajo que había realizado con H. García y que fue publicado en una revista de alto impacto para la época, el *Journal of General Physiology* (Uchitel y García, 1974). En esta publicación, presenté una prueba muy sólida que no es el cambio eléctrico sino el ingreso de calcio al interior de la célula muscular lo que induce la contracción. Gracias a ese trabajo recibí el Premio 1972 **Estímulo a la Investigación Científica** de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. El premio debía entregarse en acto público pero dado el atraso en acuñar la medalla de oro recién se pudo hacer con la Universidad intervenida. Por suerte el tema se re-

solvió en un acto privado evitando tener que saludar a las autoridades interventoras.

Dante se volvió a USA por problemas personales y falleció muy joven años después. Enrico me introdujo a la biofísica de canales y al Club de la Membrana, donde se compartían seminarios con investigadores de prestigio internacional como Patricio Garrahan y Marcelino (Pirincho) Cerejido. Formé parte de los fundadores de la Sociedad Argentina de Biofísica.

Mi trabajo con Enrico se enfocó en desenmascarar las corrientes iónicas de calcio en la fibra muscular de la rana. Presenté ese trabajo en el Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas en Mendoza, en julio de 1973. La reunión la dirigía Eduardo (Guayo) Rojas, Profesor de Biofísica chileno quien me sugirió que usara la más moderna técnica electrofisiológica de pinzamiento de voltaje, para medir las corrientes de calcio en forma directa. Yo le contesté que lo haría con gusto pero que no contábamos con el equipo ni con



Figura 2: Métodos Biofísicos Avanzados en el Estudio de Propiedades Eléctricas y Mecánicas de Fibras Musculares de Crustáceos. Doctorado en Ciencias, Programa de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Chile, 1973

CUADRO 3

LA CIENCIA EN CHILE TAMBIÉN FUE ASESINADA.

Llegué al aeropuerto de Santiago de Chile donde me recibió el Dr. Jaimovich, y en su pequeño auto viajamos al laboratorio de Montemar, situado a orillas del mar cerca de la localidad de Reñaca, donde los camioneros realizaban una huelga destituyente contra el presidente socialista democráticamente electo Salvador Allende.

Al llegar a Montemar, el director del curso Eduardo (Guayo) Rojas, me presenta a los demás estudiantes e instructores la mayoría chilenos más un argentino y un cubano. Acto seguido me da un martillo, un serrucho y clavos y me indica la pared divisoria que debía terminar de construir y la cama que debía arreglar si quería dormir con cierto confort esa noche. El laboratorio había sido arrasado por un maremoto años antes y si bien lograron reconstruir los laboratorios de la planta baja, la planta alta aún debía ser reconstruida. Al día siguiente nos ocupamos de subir una bobina de madera que instalada en la planta alta fue la mesa de trabajo y discusión de los trabajos científicos fundacionales de la electrofisiología moderna. La mesa también sirvió de comedor donde nos distribuíamos la magra comida que "la Ilani", investigadora y esposa de Guayo, podía conseguir dada la situación de sublevación contra el gobierno democráticamente electo en la que vivía Chile.

El curso fue extraordinario por todo lo que abrevé científicamente y por todo el dolor e impotencia que sentía frente a la inocencia de los compañeros chilenos que hablaban del espíritu democrático del ejército chileno y lo que yo contrastaba con las experiencias de golpes de Estado que los argentinos ya habíamos sufrido.

Los experimentos los realizábamos entre dos o tres estudiantes. Trabajábamos desde el mediodía hasta pasada la medianoche. Recuerdo con mucha emoción el día (la noche) que logramos los primeros registros de corrientes iónicas en la fibra muscular de Picoroco (*Austromegabalanus psittacus*). Salimos a bailar, cantar y gritar a la playa a pocos metros del laboratorio. Una sensación equiparable a un gol mundialista !.

Regresé a Buenos Aires y a los pocos días llega la noticia del golpe y el asesinato de Salvador Allende. Al poco tiempo me entero de que el laboratorio de Montemar fue cerrado y sus profesores con destino incierto. El recuerdo de ese curso tan épico y profundo en su implementación y elaboración fue un hito determinante en mi vida y mi carrera científica.

Volví a Montemar hace pocos años acompañado por Ramon Latorre, uno de los distinguidos discípulos de Eduardo (Guayo) Rojas.

el entrenamiento. Inmediatamente me invitó a participar en un curso internacional sobre el tema que él estaba organizando y que se iniciaba a los pocos días.

Regresé a casa y a los pocos días partí para Reñaca a vivir una experiencia que marcó mi vida por su intensidad y su compromiso. La describo en un apartado

En Argentina la situación política se complicaba y la Universidad era un eco de aquello. Enrico Stefani fue nombrado Secretario Científico de la Facultad de Medicina y ocupó una oficina a la que yo acudía frecuentemente para mostrarle mis resultados experimentales. Lo recuerdo detrás de su escritorio con una pila de bibliografía científica para revisar y el

busto del General Perón al lado... todo un símbolo de la época.

La asunción de Alberto Ottalagano como interventor de la UBA en setiembre de 1974 dio comienzo a la represión dentro de la Universidad y la imposibilidad de concurrir a las aulas y laboratorios. Enrico vivía en la clandestinidad, pero seguía mi labor científica con dedicación. Tanto era así que durante el verano del 74/75 acordamos reunirnos en la casa de mis padres para poder terminar de escribir el trabajo que se suponía debía ser mi tesis doctoral y que fue finalmente publicado en el *Journal of Physiology* (Stefani E y Uchitel OD, 1976). Recuerdo que, a las pocas horas de haberle puesto el punto final al manuscrito, Enrico estaba en camino al exilio portando

el lápiz que usó para las correcciones como todo equipaje. Sin lugar a duda, ese trabajo científico fue escrito en la clandestinidad. Así lo recordamos con Enrico hace un par de días saludándonos con motivo de fin de año 2020. Él en el sur de Texas, yo en Bs As.

■ EL LABORATORIO, UN REFUGIO SOLITARIO

La partida de Enrico y la continua presencia policial me generaban mucha inquietud y hacían del laboratorio un refugio, al menos ilusorio. Durante ese período, sin dirección científica, decidí iniciar estudios sobre la relación trófica entre nervio y músculo basados en experimentos desarrollados por Luco, investigador chileno a quien conocí en un curso

de neurobiología dictado en Montevideo en 1971. Esos experimentos se plasmaron en un artículo, el único en mi carrera científica como único autor, indicativo de la soledad de este período. Mientras tanto, con la invaluable ayuda de Guillermo Jaim Etcheverry (futuro rector de la UBA) inicié los planes para realizar una estadía en el exterior. Surgieron dos posibilidades, una en California y otra en Cleveland (Ohio) con Norman Robbins quien también estaba interesado en la relación trófica neuromuscular. Opté por la segunda dado que el CONICET había rechazado mi pedido de beca externa y en Cleveland tenían fondos disponibles para cubrir mi estadía por algunos meses. Me sentía en peligro y quería partir lo antes posible. En el ínterin el *National Institute of Health* (EE.UU.) por intermedio de la Fundación Campomar (hoy Fundación Instituto Leloir) me otorgó una beca por un año con opción a un segundo año. Esto nos permitió partir en septiembre de 1975. Viajé con la familia que, por entonces, ya incluía a Laura, mi hija nacida en marzo de ese año. Estábamos equivocadamente convencidos que en dos años estaríamos de regreso y yo presentaría mi tesis de doctorado. Tardé siete años en regresar y veinte en defender mi tesis doctoral.

■ CLEVELAND, UN INFIERNO CONGELADO

El avión hizo escala en New York donde Dante se encontró con nosotros en el aeropuerto y me insistió en que me comprara un equipo de audio para no sentir la soledad. Me prestó 400 dólares ya que nuestros ahorros eran muy acotados. Por suerte la beca del NIH era generosa y me permitió al poco tiempo una holgura económica que nunca había tenido.

La experiencia en la Case Western Reserve University en Cleveland fue muy dura a nivel personal y familiar. A poco de instalarnos comenzó a nevar y tuvimos que habituarnos al encierro por los 20 grados bajo cero de temperatura, con algunos pocos contactos sociales y el shopping como único atractivo los fines de semana. A los pocos meses y gracias a la ayuda de mis suegros, mi esposa y los chicos regresaron a pasar el verano en la playa argentina. Yo pude así trabajar, sin parar, en cultivo de músculo y nervio tratando de generar un modelo donde aplicar los factores tróficos que supuestamente el nervio secretaba y así modularían las propiedades del músculo.

Mi jefe, Norman Robbins, era un neurólogo muy amable y con un toque europeo que lo diferenciaba del resto. Rápidamente ocupé un lugar de liderazgo en el grupo dado que mi formación básica era mejor que la de los demás integrantes del equipo. Al poco tiempo pude comprobar que yo les enseñaba más de lo que aprendía. Para sorpresa de todos, el

presupuesto del gobierno americano se congeló y el NIH me informó que no se renovarían mis becas. Ante ello solicité y obtuve una beca de la *Muscular Dystrophy Association*, (MDA, EE.UU.) para mi segundo año. Unos meses después el gobierno americano descongeló los fondos y el NIH me avisó de la renovación de la beca inicial. Es decir que contaba con dos becas para mi segundo año. Paralelamente y como producto de las dificultades de comunicación que teníamos con Argentina, me llegó tardíamente la información vía México, de que había sido aceptado por Sir Bernard Katz y Ricardo Miledi para trabajar en el Departamento de Biofísica del *University College London* ("La Meca" para los electrofisiólogos). Esta invitación surgió de una solicitud que, en mi nombre, realizó Enrico antes de su partida al exilio y que yo consideraba perdida o rechazada. Con la invitación en la mano negocié un acuerdo con la MDA para iniciar la beca unos meses más tarde y en Londres. Aceptaron y fue así que se dio la situación particular de un argentino becado en Londres por una fundación americana. Una



Figura 3: Ricardo Miledi (a la izquierda) y Rodolfo Llinas (a la derecha) en los festejos de los 80 años de R Miledi. Sapienza, Universidad de Roma, Italia (2007)

combinatoria perfecta dado que las becas posdoctorales inglesas eran muy pobres para una familia. En junio de 1977 me encontraba buscando vivienda en Londres mientras mi familia se refugiaba en la casa de un amigo en New York. Habían pasado un año y nueve meses de estadía en EE.UU. que dejaron una impronta muy negativa acerca de la vida en ese país, razón por lo cual nunca intenté volver a radicarme, aún consciente de que la vida en el Este o en el Oeste de EE.UU. podían ser bastante diferentes.

■ LONDRES, VOLVER A VIVIR

Instalarme en Londres no fue nada fácil. El choque cultural fue grande. Buscar vivienda aún con posibilidades económicas acepta-

bles para el primer año (¡mi beca era superior al sueldo de Sir Bernard Katz!), no fue fácil. Era el año del Jubileo de la Reina Isabel y los juegos árabes habían hecho explotar el mercado inmobiliario. La oferta se dividía entre lugares sórdidos o habitaciones muy coloridas en casas compartidas con familias asiáticas. Finalmente me ubiqué en un departamento en Finchely Central cerca del metro y de una escuela. Barrio de clase media que me albergó durante 5 años y cuyo subte, la línea norte, me dejaba a pocas cuadras del UCL.

El departamento de Biofísica del UCL era una torre de babel dirigida hasta el mismo día de mi llegada por Sir Bernard Katz (Premio Nobel 1971). A partir de ese día cambiaron

escritorios y Ricardo Miledi (nacido y educado en México) tomó el mando del departamento con mucha resistencia por parte del *establishment*.

Katz era un judío alemán que escapó a Inglaterra y trabajó en el desarrollo de radares durante la guerra. Lo conocí el primer día que participé del "11 o'clock tea meeting"; donde religiosamente todos los miembros que trabajaban bajo la dirección de Katz y /o Miledi, se ubicaban a lo largo de una única y larga mesa con su taza de té o té con leche. Me ubicaron al lado de Katz, quien después de preguntarme mi origen (argentino), me consultó... ¿hay muchos nazis en la argentina? Esa larga mesa era la torre de Babel de la ciencia. Recuerdo que un día contamos 14

CUADRO 4

LA COMUNICACIÓN A TRAVÉS DE LA SINAPSIS.

Las neuronas entre sí, así como las neuronas y el músculo, se comunican fundamentalmente a través de sinapsis químicas. Las mismas, convierten los impulsos nerviosos (señales eléctricas) en información química que a su vez genera una señal eléctrica en la neurona o músculo contiguo.

La sinapsis consiste en elementos pre y postsinápticos y un espacio entre ellos, la hendidura sináptica. El terminal presináptico, perteneciente a la neurona presináptica, contiene pequeñas vesículas formadas por una membrana que en su interior alojan al neurotransmisor. La llegada del impulso nervioso al terminal presináptico activa compuertas moleculares denominadas canales de calcio por donde este catión penetra al interior de terminal presináptico. El calcio ingresante actúa sobre ciertas proteínas que están acopladas a las vesículas sinápticas. El calcio gatilla un sistema molecular de resortes que empujan y fusionan las vesículas sinápticas abriéndolas al espacio sináptico. Los neurotransmisores son así liberados y difunden por el espacio sináptico y actúan sobre los receptores, ubicados en la célula postsináptica, específicos para ese neurotransmisor. En el caso de la sinapsis neuromuscular, el neurotransmisor es la acetilcolina y el receptor es un complejo molecular conocido como receptor a la acetilcolina. Cuando la acetilcolina, liberada desde el terminal presináptico, se une a su receptor en la membrana postsináptica de la célula muscular, éste se activa abriendo un canal por donde fluyen iones de sodio y potasio. Estas corrientes iónicas en condiciones normales generan un impulso nervioso que se propaga por toda la superficie de la célula muscular y activa su contracción.

La miastenia gravis surge de una ineficiente transmisión sináptica entre el nervio periférico y la célula muscular. Su origen fue debatido durante varias décadas entre quienes postulaban una falla presináptica (deficiente liberación de neurotransmisores) o quienes postulaban una falla postsináptica (reducción funcional o molecular del receptor a la acetilcolina). El trabajo en colaboración con Stuart Cull Candy y Ricardo Miledi confirmó la hipótesis postsináptica que postulaba una disminución del número de receptores inducida por anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina. Años más tarde mi trabajo con A Engel en la Mayo Clinic, USA, identificó miastenias de origen congénito, no autoinmunes, donde los receptores presentaban anomalías funcionales expresadas por la apertura muy breve o en otros casos muy prolongada del canal al ser activado por la acetilcolina. Esta alteración cinética de los canales resultaba en una falta de estímulo en el primer caso y una degeneración de la célula muscular por exceso de influjo de calcio a la postsinapsis, en el segundo.

CUADRO 5

DEL ANÁLISIS DEL RUIDO POBLACIONAL A LA MEDICIÓN DE UN SOLO CANAL.

En los inicios de los estudios sobre la comunicación sináptica, se demostró que la aplicación de pequeñas cantidades de acetilcolina sobre el sitio de contacto del nervio con el músculo produce una fuerte despolarización de la membrana muscular. Esta respuesta se interpretó como el resultado de la activación de un número indeterminado de canales iónicos. Fue la genialidad de Bernard Katz y Ricardo Miledi lo que permitió conocer aspectos muy importantes de la biofísica del canal activado utilizando el ruido eléctrico generado por la aplicación de acetilcolina. Lo anecdótico de estos experimentos es que para la comunidad electrofisiológica existe un enemigo, el "ruido eléctrico" espurio que interfiere en los registros. Para sorpresa de todos los colegas, Katz y Miledi observaron que la aplicación de la acetilcolina generaba fluctuaciones muy rápidas y pequeñas, del orden de los microvoltios, que se montaban sobre un cambio del potencial de membrana lento y de gran amplitud. Estas fluctuaciones se hacían más lentas al enfriar el baño en el que estaba sumergido el músculo, sugiriendo que expresaban un fenómeno biológico y no de índole electrónica instrumental. Esta observación dio la pauta para interpretar que la frecuencia más importante subyacentes en el ruido eran un indicativo del tiempo que el canal permanecía abierto o cerrado. Utilizando análisis de Fourier a mano inicialmente y luego con una computadora, que al solo prenderla generaba un ruido aterrador, lograron inferir que cada canal activado se mantiene abierto en el orden de un milisegundo.

De allí en adelante, con este método se pudo analizar el funcionamiento de los canales de acetilcolina en varias preparaciones biológicas, incluido el músculo humano. Los estudios de las propiedades del receptor de acetilcolina fue el tema de mi posdoctorado en University College London (1978-1982).

El análisis del ruido fue un acercamiento importante pero incompleto para entender el funcionamiento de un canal. En los años setenta, se buscaba una forma directa de medir las propiedades de los canales iónicos en la membrana. E. Neher y B. Sackman (Premios Nobel, 1992) desarrollaron la técnica de *patch clamp*, cuya traducción literal es 'pinzamiento de un parche'. Se refiere a un parche o pedazo de membrana donde el potencial que se establece entre ambas caras está fijado a un valor preestablecido por el experimentador mediante un equipo electrónico. La técnica consiste en aproximar una pipeta de vidrio con una punta de 1 a 3 micrones de diámetro a la superficie de una membrana de manera tal que se establezca un sello entre el aro de la punta de la pipeta y la membrana biológica. Así se genera un sello, entre el vidrio y la membrana, que aísla un par de micrones cuadrados de la misma (parche). La pipeta contiene una solución de agua con sal y un electrodo metálico que hace de puente entre la solución salina y un sistema de amplificación. Se puede jugar con el voltaje entre el interior y exterior de la pipeta para activar canales iónicos sensibles a los cambios de voltaje o se puede incluir en la solución de la pipeta pequeñas cantidades de neurotransmisor (glutamato, acetilcolina entre otros) para que activen el o los pocos canales que por azar se encuentren incluidos en el parche.

Antes de mi regreso a Bs As construí un amplificador para patch clamp diseñado por Ian Parker. Con una copia del mismo ya que el original se derritió en un incendio, Alejandro Schinder y Ariel Escobar realizaron las primeras mediciones de canal único en Latinoamérica, en este caso el canal de potasio.

nacionalidades diferentes y un sólo inglés (Stuart).

Ricardo Miledi era mi jefe, pero quien ofició de mentor y le estoy muy agradecido fue Stuart Cull-Candy, un inglés flemático, de película, que no permitía música en el laboratorio dado que ello era para los técnicos, y cuyas emociones no exteriorizaba porque así lo indicaban las costumbres.

Con Stuart investigamos los mecanismos de la transmisión sináptica neuromuscular y sus alteraciones en la Miastenia Gravis (Cull-Candy SG y col. 1980), (ver cuadro de texto 4).

También realizamos el análisis de ruido generado por la aplicación de acetilcolina sobre la membrana postsináptica (Cull-Candy SG y col., 1982). Esta técnica permitió por primera vez inferir las propiedades de apertura, cierre y conductancia de un canal iónico. De esta técnica de-

rivó la hoy en día popular técnica del *patch-clamp* que visualiza directamente la apertura y cierre de los canales iónicos y que fue reconocida con el Premio Nobel a Sackman y Neher en el año 1992. Sackmann hizo un postdoctorado en UCL años antes de mi arribo.

Con Stuart y más tarde solo con Ricardo publiqué algunos artículos en *Nature* y varios en el *Journal of Physiology* analizando diversidad de receptores a la acetilcolina en

CUADRO 6

NANSEN VILLAGE UNA HISTORIA FAMILIAR QUE PERDURA.

Nuestra primera morada en Londres resultó ser muy fría, difícil de calefaccionar. Por suerte, un día Sarita, mi esposa, se encuentra en el supermercado con una exilada chilena quien le comenta sobre una villa para estudiantes extranjeros a pocas cuadras y sugiere pidamos una entrevista con Mr. Waimberg para solicitarle un apartamento.

Mr. Waimberg llegó a Inglaterra en uno de los *Kindertransport* (transporte de niños). Este fue el nombre informal de una serie de rescates que entre 1938 y 1940 salvaron miles de niños judíos refugiados desde la Alemania nazi a Gran Bretaña. Alrededor de 1970, como acto de agradecimiento, Mr. Waimberg construyó una villa para estudiantes, Nansen Village, que consistía en un par de edificio de tres pisos y pequeñas casitas rodeando un parque. En enero de 1978 nos mudamos. Los departamentos eran pequeños pero modernos y cálidos. Había sala de estudios y el PUB donde todos los viernes a la noche nos reuníamos estudiantes de múltiples nacionalidades muchos de ellos con familia como la mía conformada por Sarita, Sebastián y Laura. Fue y sigue siendo un lugar idílico.

Al cabo de tres años debíamos partir según las reglas de la Villa, y con la ayuda de nuestros padres pagamos el anticipo de una casa en un barrio cercano. Mantuvimos así nuestro núcleo de amigos ingleses padres de los compañeros de Sebastián del colegio primario por un lado y los amigos de Nansen Village por el otro. Años después ya en Argentina, Sebastián decide terminar su doctorado en computación en el Imperial College de Londres. Viaja con su mujer y finalmente decide postularse, veinte años más tarde, para vivir nuevamente en Nansen Village. Mr. Waimberg lo recibe todo emocionado, la segunda generación! Sebastián y su esposa Vanina se instalan durante tres años al cabo de los cuales están obligados a mudarse, pero siguen ligados dado que le solicitan a Sebastián que forme parte de la dirección de la Villa. Años después regresa a Argentina, pero incorpora a la dirección a nuestros amigos ingleses del barrio, padres de sus amigos de la primaria. Hoy en día son ellos los que regentean la Villa en honor a Mr. Waimberg que falleció hace unos años.

músculos de rana, ratón y humano normal y patológico. Trabajé en cultivo organotípico de músculo y en la regeneración de músculo a partir de las células satélites. Fueron cinco años de trabajo muy productivo y formativo.

Realicé numerosos experimentos mano a mano con Ricardo Miledi, usando los equipos que ya tenían la impronta de Sir Bernard Katz. Hacer experimentos con Ricardo era como viajar de copiloto con el mejor piloto del mundo. Pero a veces surgían problemas idiomáticos, aun cuando, entre nosotros, hablábamos en castellano. Recuerdo que en un momento durante el experimento en el que yo debía apretar un botón para aplicar una droga, Ricardo me indica "luego, luego" lo que en mexicano significa ya mismo, pero para mí significó, "esperá, esperá".

Mi vida y la de la familia en Londres fue la contracara de Cleveland. A los pocos meses nos mudamos a una villa para estudiantes donde revivimos social y culturalmente. Convivimos rodeados de amigos ingleses, todos muy antimonárquicos, por un lado, y estudiantes de los cinco continentes por el otro. Una experiencia enriquecedora, difícil de transmitir.

■ ¡MUY BUEN CIENTÍFICO, POCO PATRIOTA!

Dado que era muy difícil obtener una plaza permanente en UCL y que la invitación para aunar fuerzas en un nuevo instituto en México, liderado por el exilado chileno Prof. Eduardo (Guayo) Rojas, se desarmó al ritmo de la devaluación del peso mexicano, hacia 1981 comencé a buscar opciones y una de ellas fue presentarme a la Carrera del Inves-

tigador del CONICET. A los pocos meses mi padre se reunió con el Dr. Andrés Stoppani, a quien conocía del colegio secundario, y quien le comentó que un influyente personaje del CONICET consideraba que era "*Muy buen científico, pero poco patriota*". Con ese mensaje *in mente* reanudé la apuesta para seguir en UCL al menos por un año más. Sin embargo, la Argentina nos depararía sorpresas. A fines de 1981 me llegó una carta formal invitándome a ingresar a la Carrera del Investigador Científico del CONICET. A los pocos meses se desataba el conflicto bélico por las Islas Malvinas. El gobierno británico me congeló entonces la cuenta bancaria y todos los ahorros de la venta de la casa que poco tiempo atrás habíamos podido adquirir y que luego habíamos vendido.

Para mí, aún lejos del escenario de la guerra, fue muy duro ver cómo

se engañaba a nuestra gente. Recibimos la noticia del hundimiento del Belgrano en compañía de una pareja argentina en York. El dolor fue inmenso y mi determinación de salir de Inglaterra también. Terminado el trágico conflicto y con la dictadura en franca retirada no dudé en programar la vuelta. Sin embargo, esto no fue fácil y con mis entrañables amigos y colegas argentinos en Londres (Leonardo Fainboim, Moisés Spitz, entre otros) deshojábamos margaritas ¿volvemos o no volvemos? ésa era la pregunta.

■ DE REGRESO

Regresé el 2 de agosto de 1982 dejando a la familia en la casa de unos amigos en Londres, en espera de mi decisión final. Dudé mucho, me sentía solo. Volví al Instituto de Biología Celular de la Facultad de Medicina, lugar del cual había partido siete años antes. El Instituto seguía bajo la dirección de De Robertis. El laboratorio del cual partí estaba ocupado. Me instalé en el segundo piso. Dos años más tarde gané por concurso un cargo de Profesor Adjunto. Regresé varias veces a Londres con apoyo de la *Wellcome Trust* para terminar de experimentar y publicar los trabajos con Ricardo Miledi.

El inicio de las tareas de laboratorio fue muy duro. Utilicé dinero de mis ahorros para arreglar el piso de baldosas flojas o inexistentes. Recuperé algunos equipos muy viejos de electrofisiología, como un osciloscopio y algunos amplificadores a válvula. Los colegas que tomaron los equipos de Enrico no los devolvieron. Como no tenía fondos para comprar animales busqué el modelo experimental más económico: "*biopsias de músculo humano*" de pacientes de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA o ALS en inglés), que obtenía del Hospital Francés

colaborando con Alberto Dubrovsky. Estudiamos la transmisión neuromuscular y los fenómenos desnervatorios resultantes de la muerte de las motoneuronas (Uchitel OD y Dubrovsky AL, 1986). Por ese trabajo recibimos el **Premio Coca Cola en artes y ciencia en el año 1984**. Recuerdo recibir como premio un pergamino y un libro de ilustraciones del pintor argentino **Rómulo Mac-ció**. Al mismo tiempo me enteré de que Coca Cola había pagado miles de pesos por la propaganda ligada al premio... ¡Otra dosis de vidrio para mascar!

Durante los primeros años en Londres tuve de vecina de laboratorio a Angela Vincent quien trabajaba en la marcación con iodo radioactivo del receptor a acetilcolina. Al mudarse a Oxford había desarrollado un *test* para el diagnóstico serológico de la Miastenia Gravis. En uno de mis viajes a Londres aprendí la metodología para realizar ese estudio y lo incorporé a la práctica médica de Argentina y de toda Latinoamérica. En ese entonces el estudio requería preparar componentes de músculo desnervado humano que yo obtenía de amputaciones y luego maceraba y trataba con diferentes detergentes para disolver el receptor. En este desarrollo tuvo un papel muy importante mi esposa Sarita que, gracias a su formación como bióloga, tomó a su cargo las mediciones y la administración del estudio por muchos años. Gracias a ella pudimos capear los temporales económicos y tener una vida sin lujos pero sin apremios que además nos permitió hacernos de ahorros que hoy en día nos aseguran una pensión. La pequeña empresa fue exitosa hasta que los ingleses comenzaron a exportar un *kit* y nuestra práctica artesanal pereció. El estudio se impuso en el mercado bajo el nombre que le dio Sarita: "*Anticuerpos Contra el Receptor a la Acetilcolina*" (ACRA). Hoy en día

cualquier laboratorio clínico tiene el ACRA incorporado a su cartilla.

Con el ACRA de por medio y otros estudios intenté acercarme a la investigación clínica, pero finalmente volví al laboratorio e incorporé a Lidia Szczupak que regresaba del Instituto Weizmann de Israel con una maestría. Su presencia fue catalítica y atrajo a nuevos integrantes. Fue mi primer doctoranda y supongo que sufrió las consecuencias de mi inexperiencia. Ella tuvo a su cargo desde la construcción de las mesas anti vibratorias, el desarrollo de cultivo de músculo de rana así como el trabajo sobre autoinmunidad y ELA.

Al poco tiempo se incorporó el doctor en física Leonardo Nicola Siri con quien estudiamos las propiedades eléctricas de fibras musculares de diversas patologías genéticas. Leonardo fue un excelente docente para todos en el laboratorio. Su ayuda fue muy importante para completar, entre otras, la tesis de doctorado de Lidia Szczupak, la primera tesis del laboratorio, antes que la mía. Creo que todos aprendimos mucho de esas experiencias iniciales. Las discusiones sobre el manejo del laboratorio y los caminos experimentales eran vehementes. En una de las reuniones Lidia propuso que las decisiones científicas se votaran democráticamente, cosa que no me arrepiento de haber rechazado de plano. Lidia es hoy Profesora de la FCEN-UBA y distinguida investigadora del CONICET, con un sólido prestigio internacional.

La angustiante falta de fondos me obligó a pensar en una colaboración externa que me permitiera sobrevivir en Argentina donde los salarios se derretían con la inflación. Transcurría 1986 y recordé el ofrecimiento de trabajo que me hizo durante mi estadía en Cleveland el Dr.

Stanley Appel, neurólogo radicado en Houston (Texas), muy interesado en autoinmunidad y ELA. Le escribí y al poco tiempo me llamó por teléfono muy entusiasmado, me invitó a trabajar con él unos meses. Partí y en pocos días armé un laboratorio de electrofisiología en Baylor College of Medicine (Houston) y al cabo de dos semanas ya tenía resultados que mostraban que los anticuerpos de pacientes de ELA alteraban la función neuromuscular. Estos resultados apoyaban la tan preciada hipótesis de Stanley sobre el origen autoinmune de esta terrible enfermedad que hoy en día sigue siendo un misterio. Con Stanley y Lidia publicamos los resultados en la revista *PNAS*, (Uchitel OD y col., 1988). Stanley fue mi salvavidas. Un subsidio generoso de la MDA me puso nuevamente en una buena situación económica para el laboratorio y para la familia. Viajaba a menudo y regresaba con generosas donaciones como una computadora y un monitor color (el primero en la Facultad de Medicina). Con gran orgullo de mi parte conté con la generosa ayuda de mi hijo Sebastián, que ya a los 16 años tenía mucha experiencia en programación.

Durante ese periodo Andrew Engel, el más renombrado especialista en enfermedades neuromusculares, visitó la Argentina invitado por la Sociedad Neurológica Argentina. Nos conocimos y me invitó a la Clínica Mayo de Minnesota para estudiar unos pacientes con presunto diagnóstico de Miastenia Congénita (véase cuadro de texto 4). Viajé, armé el sistema electrofisiológico y en una carrera maratónica pude obtener los registros del ruido por acetilcolina (véase cuadro de texto 6), que nos permitió identificar dos nuevas patologías. Fue como un partido de fútbol donde sobre el minuto 90 uno logra el gol y se lleva el triunfo. El único costo (no menor) fue que

¡Stanley Appel interpretó que yo había invitado a A. Engel a la Argentina y a él no! Los celos, según me enteré después, fueron motivo de la ruptura de nuestro contrato, hecho con el que colaboró la reciente mudanza de Enrico a Houston, por ese entonces, y a quien Stanley le pidió ayuda electrofisiológica. Yo quedé fuera de juego. Años más tarde invité a Stanley a Buenos Aires y él me invitó a Houston, nos reconciamos e intentamos colaborar, pero el proyecto no prosperó.

Entre 1986 y 1988 recibimos la visita de John Nicholls, uno de los fundadores de la neurobiología moderna, autor del libro fundacional *From Neuron to Brain*. John era y es un docente por excelencia y ayudó muchísimo al resurgimiento de las neurociencias en la Argentina y en muchos países en desarrollo. Con él organizamos cursos donde la calidad de las clases y la comunicación entre docentes y alumnos eran superlativas.

■ LA NUEVA GENERACIÓN: ENTRE LOS CANALES DE CALCIO Y EL *PATCH-CLAMP*

Un día de 1987, en respuesta a una posición de técnico que yo ofrecía con el subsidio de la MDA, se presentó un joven nervioso y agitado, pero entusiasta. Tuve el buen olfato de reconocer alguien inteligente y valioso en lo humano. Ariel Escobar venía de la Universidad Tecnológica Nacional. Se incorporó al laboratorio para hacer tareas puramente técnicas, pero a los pocos meses ambos nos dimos cuenta de que su meta debía ser la biofísica. A comienzos de 1988, Ariel con Fabián Biali y Alejandro Schinder (hoy en día uno de los neurocientíficos más destacados de Latinoamérica) construyeron un nuevo amplificador de *patch-clamp* con el que obtuvieron los primeros registros unitarios

del canal de potasio, primero como práctica, en la lisa y limpia membrana de la vacuola del alga Chiara, y después en las mioquinas de músculo normal y desnervado (Escobar AL y col., 1993). El esfuerzo para lograrlo fue muy encomiable. Lamentablemente, la fibra muscular sigue siendo una de las preparaciones más dificultosas para aplicar esta técnica, cosa que ignorábamos en ese entonces. Ariel es hoy Profesor en la Universidad de California en vías de regresar al país y Alejandro fue hasta hace poco presidente de la Fundación Instituto Leloir.

Mientras tanto el laboratorio se pobló de estudiantes. Se incorporaron Fabiana Scornik, Darío Protti y más tarde Verónica Álvarez y Viviana Sánchez, todos de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, (FCEN-UBA), a excepción de la última.

A principios de los '90 el estudio de los canales de calcio responsables de la liberación del neurotransmisor comenzó a tener importancia (véase cuadro de texto 4). En el laboratorio teníamos experiencia en el bloqueo de éstos por una toxina de caracol marino del género *Conus*, la omega conotoxina. Sin embargo, esta misma toxina no afectaba la transmisión neuromuscular del mamífero, sea ratón o humano. En una conferencia en la *Society for Neuroscience* (SFN) Rodolfo Llinas, profesor de la *New York University*, presentó los efectos de una toxina (FTX) derivada de una araña sobre unos canales de calcio de las neuronas de Purkinje del cerebelo. Denominó a este canal de calcio "canal P". Finalizada su charla le comenté la acción nula de la omega conotoxina sobre la liberación de neurotransmisor en el mamífero y mi presunción de que la FTX podría ser efectiva y con ello se demostraría que el canal de calcio responsable de la transmisión neu-

romuscular era de tipo P (de Purkinje). Aceptó la idea inmediatamente y allí mismo arreglamos que a mi paso por New York alguien me alcanzaría una muestra de FTX. En una esquina neoyorquina recibí la muestra y días después le di la exitosa noticia. A las semanas viajé a New York para escribir el artículo luego publicado en *PNAS* en 1992 donde postulamos y mostramos las primeras evidencias apoyando la hipótesis acerca de que el canal de calcio tipo P es el responsable de la transmisión sináptica en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos (Uchitel y col, 1992). Un número importante de trabajos electrofisiológicos, sobre esta temática, se publicaron con Darío Protti (científico ahora radicado en Australia), como primer autor. Verónica Álvarez (actualmente científica del NIH) y Viviana Sánchez (ahora Profesora en Medicina, UBA) complementaron los estudios con técnicas bioquímicas.

Eleonora Katz se integró al laboratorio y en forma prolija y expeditiva analizó la transmisión sináptica en la PNM de la rana y de mamíferos durante la reinervación. Completó su tesis en 1997. No me acompañó en la mudanza al nuevo laboratorio en la FCEN-UBA, pero sí en la docencia siendo ella la que hoy en día tiene a su cargo el dictado de FSN junto a uno de mis últimos posdoctorantes, Francisco Urbano.

Marcelo Rosato Siri, quien se había incorporado en 1992, completó un estudio muy detallado del reemplazo de los diversos canales de Ca durante el desarrollo en la PNM.

Para reforzar la hipótesis del rol diferencial de los distintos canales de calcio en el SNC necesitábamos implementar la técnica de *patch-clamp* en neuronas de tejido nervioso. Nosotros no teníamos el equipamiento. Lo suplantamos con viajes y trabajos

en colaboración. Con Eleonora viajamos al laboratorio de Arthur Konnerth, donde pudo demostrar que todos los tipos de canales se expresan en el cuerpo de la motoneurona pero sólo los tipo P son transportados al terminal presináptico. Por mi parte, trabajé en el laboratorio de un ex-compañero de UCL, Tomoyuki Takahashi en la Facultad de Medicina de la Universidad de Tokio. Allí confirmamos el rol central del canal P y el papel durante el desarrollo de otros canales en diversas sinapsis del SNC (Iwasaki S. y col., 2000).

En 1996 obtuve una Beca Guggenheim otorgada por la John Guggenheim Memorial Foundation (New York), destinada al estudio del rol fisiológico de los canales de calcio. Celebré la obtención de la beca con mis amigos y familia en una fiesta de disfraces remedando, en una reducidísima escala, a Federico Peralta Ramos y su *happening* para seguir con la tónica del Instituto Torcuato Di Tella (véase cuadro de texto 1).

■ MI TESIS DE DOCTORADO, CON VEINTE AÑOS DE ATRASO

Al inicio de mi trabajo con Enrico Stefani me propuse escribir mi tesis doctoral sobre corrientes iónicas en la fibra muscular. Finalmente, en aquellos tiempos, sólo pude concretar el trabajo escrito y enviado a su publicación desde la clandestinidad. La tesis quedó totalmente relegada por mi partida a EE.UU., donde no me la exigían ya que tenía el título de Medical Doctor. En Inglaterra tampoco era necesaria, sin embargo, intenté inscribirme en el doctorado en UCL, pero como extranjero me costaba mucho dinero, así que desistí. Años más tarde, ya en Argentina y con varias tesis dirigidas, el CONICET decidió agregar al salario un plus por tesis doctoral, aunque no reconocía las tesis dirigidas así como tampoco los cuarenta

trabajos científicos que llevaba publicados como equivalente. Motivado por el plus salarial, le solicité a la Dra. Pellegrino de Iraldi, prestigiosa microscopista y la profesora de mayor antigüedad en el Instituto que oficiara de mi directora de tesis. Escribí la tesis en base a los trabajos publicados en Inglaterra y la defendí en 1995, veinte años después de la fecha programada.

■ LABORATORIO DE FISIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR, UNA EXPERIENCIA COMUNITARIA

En 1995 Alberto Kornblihtt me visitó en Medicina y me invitó a sumarme a fundar un laboratorio común en el segundo piso de la FCEN-UBA junto a Norberto Iusem y a Eduardo Artz (<https://aargentinaapciencias.org/publicaciones/revista-resenas/resenas-tomo-6-no-1-2018/>), el Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular (LFBM). Durante ese período el Banco Mundial ofrecía créditos a las universidades para la compra de equipamiento. El Banco ponía el 90 % y la Facultad el 10 %. El Decano de la Facultad de Medicina se negó a prestar apoyo a este programa mientras que el de FCEN-UBA lo hizo con mucho entusiasmo. El cargo docente, el proyecto de laboratorio conjunto y la posibilidad de tener equipo de última generación constituyeron un conjunto de oportunidades imposible de rechazar. En 1997 mudé el laboratorio a la FCEN-UBA. Dejé en mi laboratorio del segundo piso a una querida amiga y prestigiosa colega Diana Jerusalinsky.

Convivimos durante muchos años y con ciertas dificultades se llegó a conformar una masa crítica de investigadores y estudiantes identificados con el LFBM. De ese mismo núcleo surgió la renovación del Departamento de Biología que se dividió en tres quedando el LFBM

asociado al Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular que incluía el laboratorio del Dr. Héctor Maldonado que hoy ilustra con su nombre el departamento. A pesar del peso importante de los neurocientíficos en esta estructura docente, la palabra “neurociencias” fue resistida por mis colegas. Esta falencia fue subsanada con la creación del Instituto de Fisiología Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE) (véase cuadro de texto 7).

■ LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN FCEN-UBA

Al tiempo de la mudanza de Medicina a Exactas se unió al grupo un postdoctorando de la Universidad de Tarragona, Manel Santa Fe Martínez. Con él estudiamos en detalle

la expresión de los canales de calcio durante la regeneración, el desarrollo y su modulación por receptores colinérgicos presinápticos.

Paralelamente la línea de investigación sobre autoinmunidad y ELA volvió al laboratorio a cargo de Silvina Fratantoni y fue continuada por Rafael Pagani y luego por Laura González a lo largo de la primera década del 2000, aportando importantes evidencias de la existencia de anticuerpos contra el canal de calcio en el suero de los pacientes con ELA

En un congreso de neurociencias, en las sierras de Córdoba, descubrí una joven estudiante que, por falta de dinero, se instaló en una carpa para asistir al mismo. Este entusiasmo por la ciencia me impactó y al

poco tiempo Itatí Ibáñez se incorporó al laboratorio para trabajar en la expresión de los canales de calcio. Su trabajo fue extraordinario, pero no así la suerte de los experimentos dado que los problemas técnicos no colaboraron con la expresión de los canales insertos en vectores herpéticos, trabajo realizado en colaboración con Alberto Epstein y Diana Jerusalinsky. Sin embargo, su tesis fue excelente y hoy es una destacada viróloga.

En julio de 1997 se incorporó al laboratorio Francisco J Urbano, oriundo de las Islas Canarias, a quien conocí en un curso de neurociencias en Uruguay. Fue en uno de los muchos cursos de IBRO en los que participé como estudiante veinte años antes y luego como profesor.

CUADRO 7

NUEVO EDIFICIO IFIBYNE UBA CONICET.

En el año 1989 se crea el Instituto de Neurociencias (INEUCI) dependiente del CONICET en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN). En noviembre del 2001 soy nombrado director del mismo, y doy comienzo a la tarea de reformulación que finalizan en el año 2003 con la creación del Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE). Se incorporan al mismo 17 investigadores del CONICET y un importante plantel de becarios y estudiantes. En virtud del convenio firmado entre la UBA y el CONICET en el año 2005 el IFIBYNE adquiere la doble pertenencia y se identifica como IFIBYNE UBA-CONICET. Actualmente, el Instituto cuenta con 37 grupos de Investigación en las distintas áreas y más de 200 integrantes. El Instituto nació huérfano de lugar con la intención de expandirse en el 2do piso de la FCEN que estaba ocupado por el Ciclo Básico Común de la UBA. Los fundadores del LFBM y otros investigadores asociados nos entrevistamos con el Rector de la UBA el Dr. Guillermo Jaim Etcheverry a quien le solicitamos el espacio. “No... ustedes. están para mucho más que eso” Vamos a solicitar el apoyo de la Fundación Antorchas para construir un edificio propio” fue la respuesta de Jaim Etcheverry. La Fundación nos otorgó un subsidio de iniciación, pero al poco tiempo dejó de existir y nosotros nos quedamos con la ilusión y una carpeta que resumía nuestras necesidades. Un generoso apoyo del Ministerio de Educación a cargo de Daniel Filmus al IFIBYNE, permitió destrabar el proyecto y transformarlo en el centro de mi gestión como director del Instituto acompañado por el Dr. Omar Coso como vicedirector del mismo.

Con el aporte mencionado se realizó un concurso organizado por la Sociedad Central de Arquitectos, el cual presidí y compartí con otros investigadores. Se dieron intercambios de ideas y opiniones muy interesantes mientras se analizaban 31 propuestas, siendo la ganadora la idea de unos jóvenes arquitectos (uno no recibido aún). Las carpetas, con el proyecto desarrollado, sirvieron para que este proyecto fuese incorporado al Plan Federal de Infraestructura para la Ciencia y la Tecnología (2008). Obtuvimos alta prioridad en el plan sin embargo solo nos otorgaron una cuarta parte del presupuesto con la exigencia de tener laboratorios en funcionamiento en el lapso de 3 años. Con un refuerzo presupuestario del CONICET, se logró construir todo el esqueleto y la mitad del 3er piso, es decir 1/8 de lo proyectado. A fines del 2014 parte del IFIBYNE se mudó al nuevo edificio y hoy, a fines del 2020 el edificio está terminado, gracias a la gestión incansable de todos los miembros del Instituto y en particular, de Alberto Kornblihtt, su director actual.

Aprovechando que Richard Tsien (*Stanford University*, EE.UU.) tenía una línea de ratones con el gen del canal P eliminado genéticamente, Urbano realizó una corta estadía que nos permitió caracterizar los canales sustituyentes por ausencia del P (Urbano FJ y col., 2003). Regresó a España para finalmente volver a nuestro laboratorio como Investigador Adjunto en el año 2007. Años más tarde Urbano formó su propio grupo, pero seguimos trabajando juntos iniciando el más reciente desafío científico del laboratorio, el estudio de los canales sensibles al ácido (*Acid sensing ion channels*, ASICs) y los cambios de pH en la transmisión sináptica.

Un número importante de jóvenes se incorporan al laboratorio al inicio del milenio. Silvana Nudler estudió la modulación por testosterona de los canales de calcio en sinapsis hormono-dependientes. Paula Perissinotti analizó el rol de los canales de calcio en el reciclado vesicular y su modulación por adenosina. Lamentablemente, la crisis del 2001 expulsó a varios estudiantes a realizar el doctorado fuera del país. Entre ellos debo mencionar a Rafael Depetris, Fabián Rodríguez, Matías Okawa y Francisco José Martini quienes defendieron sus tesis de licenciatura antes de partir. También es el caso de Joaquín Piriz que realizó su tesina analizando la acción de las dihidropiridinas, bloqueantes de canales de calcio muy usados en el tratamiento de cardiopatías, sobre la fisiología de la PNM. Años después Joaquín regresó al país con una excelente formación científica y un envidiable currículum. En el 2017 ganó un espacio independiente en el IFIBYNE donde hoy, a pesar de la pandemia, compartimos ideas y equipos.

Los estudios sobre reciclado vesicular continuaron años más tarde en

manos de Ayelén Groisman y Nicolás Bertone, quienes utilizaron técnicas electrofisiológicas combinadas con imágenes poblacionales de las vesículas sinápticas cargadas con material fluorescente que permitieron analizar la exocitosis y la endocitosis que caracterizan el reciclado vesicular.

■ DOCENCIA EN FCEN-UBA, UN APOORTE FUNDACIONAL PARA LAS NEUROCIENCIAS EN LA REGIÓN

Por razones que nunca comprendí, la Primera Cátedra de Histología, Biología Celular y Embriología de la Facultad de Medicina y su Instituto asociado, el hoy denominado

Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Profesor Eduardo De Robertis" quedó en manos del Dr. Jorge Pecci Saavedra, quien como Profesor Titular ejercía sobre los docentes y alumnos un maltrato y un despotismo pocas veces visto, y al que yo no podía escapar por ser uno de sus Profesores Adjuntos. Esta situación, de por sí insoportable, se agravaba por tener que dictar seminarios a cientos de alumnos, recorriendo superficialmente toda la histología humana. En 1989 por iniciativa de mis estudiantes del laboratorio me incorporé al Departamento de Biología de la FCEN-UBA como profesor invitado y dicté por primera vez la asignatura Fisiología del Sistema Nervioso (FSN). En 1992 gané por



Figura 4: Belen Elgoyhen representó a la Argentina en el acto de entrega del premio "Award for Education in Neuroscience", Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.

concurso un cargo de Profesor Titular en FCEN-UBA, cargo que mantuve hasta mi jubilación, 22 años más tarde. Considero que éste fue un aporte fundacional para la recreación de las neurociencias en argentina. FSN se sigue dictando anualmente (hoy a cargo de mis ex-estudiantes Eleonora Katz y Francisco Urbano). Fue y sigue siendo un semillero de neu-

rocientíficos que provienen de o se incorporan a distintos laboratorios fundados por estudiantes de FSN de años anteriores. Me siento muy satisfecho y orgulloso de haber creado ese polo docente que anualmente educó y educa en los temas más difíciles de la neurobiología, a unas decenas de estudiantes por año, hace ya más de 30 años. Además, partici-

pé y organicé cursos experimentales de neurobiología con el apoyo de la *International Brain Research Organization*. Para mí, como docente, fue siempre una fuente de inspiración la interacción con jóvenes estudiantes. La diferencia de edad con ellos era pequeña en los primeros años y me permitió realizar actividades singulares, como tomar el último parcial

CUADRO 8

IBRO, EL LEGADO DE LA GUERRA FRÍA

Durante los años 50, con el objeto de lograr una comunicación científica entre los poderes dominantes, USA y URSS, científicos norteamericanos y rusos, con el auspicio de la UNESCO generan una sociedad internacional para el estudio del cerebro (IBRO, International Brain Research Organization) y fundan la revista *Neuroscience*. Terminada la guerra fría y después de unos años de poca actividad un científico argentino en Canadá, Alberto Aguayo, reaviva IBRO y logra un contrato de cesión de la revista con una editorial, por el cual IBRO recibe, desde entonces, una substancial cantidad de dinero todos los años. Con estos fondos IBRO promociona las neurociencias en todo el mundo y en particular, en Latinoamérica a través de su comité (LARC Latin American Research Committee). Tuve el honor de formar parte de LARC como miembro (2004-2008) y luego presidirlo (2008-2012). Gracias a IBRO y con la colaboración invaluable del Prof. John Nichols organizamos numerosos cursos para estudiantes de posgrado. El primer curso de neurobiología impartido en Argentina se realizó en 1995, se repitió en el 2002. En el 2005 se realizó por primera vez una escuela que incluyó prácticas en laboratorio, La Escuela de "Receptores, Canales y Sinapsis" se realizó en Ciudad Universitaria en Buenos Aires. Más recientemente, con Alejandro Schinder, dirigimos una de las escuelas del "Programa de capacitación Ricardo Miledi, 2012" patrocinado por IBRO, Sociedad para las Neurociencias de USA y la Fundación Grass. La mayor parte del intenso trabajo experimental involucrado se llevó a cabo en los laboratorios de investigación de mis ex-alumnos.

Fui profesor invitado en numerosos cursos y escuelas en Uruguay, Chile, Perú, Brasil y Colombia. Formé parte del equipo de conferencistas visitantes (VLTP) para la docencia de neurobiología en Cusco, Perú (2002); Chiclayo, Perú (2003); México D.F., México (2010); La Paz, Bolivia (2012); Cali, Colombia (2017) entre otros.

A partir de los años 50 en nuestro país se desarrollaron importantes laboratorios de neuroquímica cuyos líderes, Rawell Caputto, y Eduardo De Robertis entre otros, formaron la Sociedad Argentina de Neuroquímica (SAN). El desarrollo de las neurociencias y la eclosión de jóvenes neurocientíficos se expresó primero en la formación de un polo aparte, el Taller de Neurociencia. Esto puso presión para adecuar la sociedad a los nuevos tiempos. Con esta idea asumí la presidencia de la SAN (2003-2005). Durante la misma y con la ayuda superlativa de la Secretaria de la SAN, la Dra Diana Jerusalinsky, se realizaron importantes modificaciones al estatuto que permitieron ampliar la participación de investigadores jóvenes en la toma de decisiones de la sociedad y se adoptó el nombre de Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencias, lo cual permitió ampliar los objetivos de la misma. A partir del 2009, con el fin de unificar a la comunidad neurocientífica del país, el Taller y la SAN organizaron reuniones anuales conjuntas. Esta fusión contribuyó a cohesionar y potenciar las capacidades de la comunidad neurocientífica local. La asignatura Fisiología del Sistema Nervioso y la SAN fueron y siguen siendo el semillero de futuros neurocientíficos de la Argentina.

En paralelo a estos desarrollos nacionales participé activamente en la generación de la Federación de Asociaciones Latinoamericanas y del Caribe de Neurociencias (FALAN) que se formó en el año 2013. Participé en la organización de los congresos regionales previo a su creación y fui presidente de la Federación y de su 2do Congreso FALAN en el 2016. El congreso se inauguró con fotos históricas de las neurociencias latinoamericanas y también incluyó la foto de mi nieta Olivia que nació ese mismo día: el 16 de octubre de 2016.

Ricardo Miledi, mi mentor en UCL, falleció en 2018. En su honor organizamos con Joaquín Piriz, Juan Goutman y Daniel Calvo un breve curso titulado Past, present and beyond synaptic transmisión, cerrando 30 años ininterrumpidos de docencia en neurociencias.

a libro abierto en mi casa mientras ellos escribían y yo atendía el asado. Los profesores envejecemos mientras que los alumnos conservan la edad. Aun así, con la brecha generacional en crecimiento año a año, la docencia en FSN fue siempre rejuvenecedora. En el 2012 la Sociedad de Neurociencias de América me otorgó la distinción *“Award for Education in Neuroscience”*, *Society for Neuroscience, New Orleans* (EE. UU.), por la actividad docente desplegada en Argentina y en Latinoamérica.

■ DESARROLLO DEL CENTRO DE MICROSCOPIA. ÉXITOS Y FRACASOS

A poco de instalado en el LFBM atendí como estudiante un curso sobre microscopía confocal y multifotónica en *Cold Spring Harbour* (EE. UU.). Allí construimos un microscopio de dos fotones y obtuve las primeras imágenes de la placa neuromuscular con fantástica resolución. Con ellas en la mano hablé por primera vez sobre la importancia de esta tecnología en un seminario del LFBM. Seguramente no expliqué con claridad la potencialidad de la microscopía multifotónica dado que mis colegas aceptaron con más interés la microscopía confocal que, si bien era un avance tecnológico, no estaba a la altura del salto multifotónico. Con la ayuda de la Fundación Antorchas y el compromiso con Olympus de generar un centro de excelencia en microscopía para entrenar científicos y técnicos latinoamericanos compramos el microscopio confocal Olympus FV300. La nota tragicómica de esta historia ocurrió el día de su inauguración, el 20 de diciembre de 2001. Comida y bebida servida para muchos comensales en una facultad desierta por la crisis que vivía el país. El día de la frustrada fiesta es recordado como el día en que el Presidente De la

Rúa salió de la Casa Rosada en helicóptero. Las vituallas las repartimos entre los únicos tres asistentes, el representante de Olympus, Roberto Fernández y yo.

El microscopio FV300 en manos de un técnico superlativo, Roberto Fernández, prestó servicio extraordinario a toda la comunidad por veinte años. Hace sólo unos pocos días dejó definitivamente de funcionar. Me siento muy satisfecho de haber impulsado este proyecto y también de saber que, a pesar de los años transcurridos, hoy tenemos los fondos para la adquisición de un microscopio multifotónico. Espero que pronto lo tengamos disponible.

■ LA ELECTROFISIOLOGÍA PASA DE LA PERIFERIA AL CENTRO CON EL ESTÍMULO DEL PREMIO HOUSSAY

Los viajes de trabajo a Alemania con Eleonora y los míos a Japón, así como al laboratorio de Roberto Ma-

linow en *Cold Spring Harbour*, nos iniciaron en el manejo de la técnica de *patch-clamp* aplicada a neuronas del SNC de mamífero. Estas experiencias nos permitieron dar un salto cualitativo en la tarea experimental: pasar de la placa neuromuscular a la sinapsis entre neuronas del SNC.

Este esfuerzo fue reconocido por el gobierno nacional quien a través de su Secretaría de Ciencia y Tecnología me otorgó en el año 2006 el Premio *“Bernardo Houssay”* en el área de ciencias biológicas y de la salud.

Con esta nueva herramienta experimental nos enfocamos en una sinapsis de tamaño gigante, el cáliz de Held, que permite medir en forma directa las corrientes iónicas que se generan en la presinapsis y en la postsinapsis simultáneamente. Quien descubrió esta sinapsis para su uso electrofisiológico fue un joven inglés, Ian Forsythe (Universidad de Leicester, Reino Unido de Gran

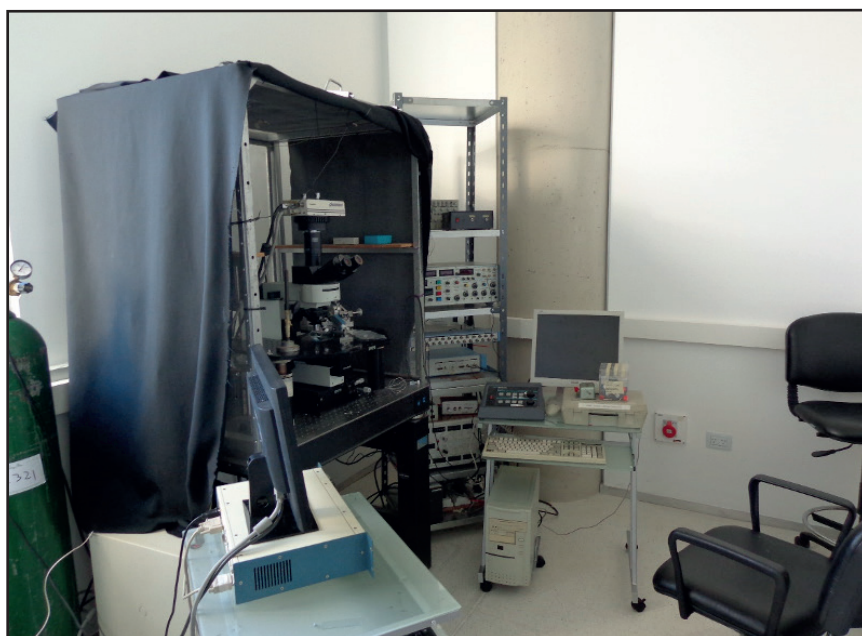


Figura 5: Set Up o conjunto de equipos electrónicos organizados alrededor de un microscopio que tiene montada una cámara de video de alta sensibilidad. El microscopio posa sobre una mesa antivibratoria y está a su vez instalada en una jaula de Faraday (cubierta con una tela oscura) para evitar las interferencias eléctricas del exterior

Breña), a quien fui a buscar como cazador a su presa durante una *Gordon Conference* en agosto del 2002 en la zona de Boston (EE.UU.).

Con Ian tuvimos buena simpatía de entrada. Le propuse pedir, en forma conjunta, un subsidio a la *Wellcome Trust* de UK con el objeto de estudiar los canales de calcio en la presinapsis del cáliz de Held en un ratón con el gen del canal P eliminado genéticamente, que fenotípicamente mostraba ataxia y epilepsia. Obtuvimos un primer subsidio de la *Wellcome Trust* en el 2003 y un segundo subsidio para estudiar el papel de los canales de calcio P mutados en un modelo murino de migraña en el 2008.

En los albores de mi colaboración con Ian se sumó al laboratorio la Dra. en Física Carlota González Inchauspe. Carlota visitó el laboratorio de Ian y se especializó en la técnica de *patch-clamp*. A partir de ello se inició una etapa muy productiva en el análisis de la transmisión sináptica y los canales de calcio en el SNC, en modelos murinos (Inchauspe CG y col., 2004). Con Carlota compartí centenas de horas de trabajo experimental. *Aramos le dijo el mosquito al buey*. Yo la miraba trabajar, la ponía ansiosa y a veces hacia algún comentario que por lo general reflejaba mi ansiedad por el siguiente paso experimental chocando con el ordenado plan experimental previamente estipulado por ella. Carlota falleció este año. Ella tenía una personalidad poco comunicativa que contrastaba con su amplia generosidad para transmitir sus conocimientos científicos y su práctica experimental. Carlota era una erudita del arte en todas sus manifestaciones, acompañada de una exquisita sensibilidad por la música y el cine. Perdurará en mi recuerdo y en el de muchos miembros de nuestra comunidad.

Mariano Di Guilmi es uno de los últimos electrofisiólogos que se formó con Carlota. Mariano realizó su tesis doctoral y una estancia posdoctoral con nosotros llevando a cabo muy delicados experimentos que incluyeron la medición de la concentración de calcio basal en la presinapsis de cáliz de Held y sus alteraciones en el modelo murino de migraña (Di Guilmi MN y col., 2014). Mariano es hoy un joven prometedor incorporado al Conicet en el laboratorio de Belén Elgoyhen. También aportó a los estudios sinápticos Barbara Giugovaz Tropper, quien analizó las sinapsis inhibitorias en el SNC.

Con Urbano y con Carlota tomamos la responsabilidad de enseñar la metodología y fisiología de la transmisión neuromuscular en el curso de Neurobiología que se dictó en el *Marine Biology Laboratory* de Woods Hole, Massachusetts (EE.UU.) en el verano boreal del 2008 y del 2009. En él, los alumnos deben realizar en pocas semanas un pro-

yecto de investigación. Meses antes me había llamado la atención la participación de canales sensibles a los protones (*Acid sensing ion channels*, ASICs) en fenómenos de plasticidad sináptica. Me pregunté cuán universal era la participación de estos canales en la fisiología sináptica y en particular, en la placa neuromuscular. Nos pareció un proyecto factible para el curso dado que existía una farmacología específica que bloqueaba el ASIC y un modelo murino con una subunidad ASIC genéticamente eliminada. El trabajo iniciado en Woods Hole fue continuado por Noelia Lino bajo la supervisión de Urbano en nuestro laboratorio. Carlota trasladó las preguntas sobre el rol de estos canales al SNC. Utilizando la sinapsis del cáliz de Held demostró la existencia de corrientes sinápticas mediadas por los ASIC en el cáliz de Held y en diversas sinapsis del SNC. Demostró también que estos canales intervienen en el mecanismo de inducción de fenómenos plásticos en la corteza cerebral y son modulados por factores endógenos

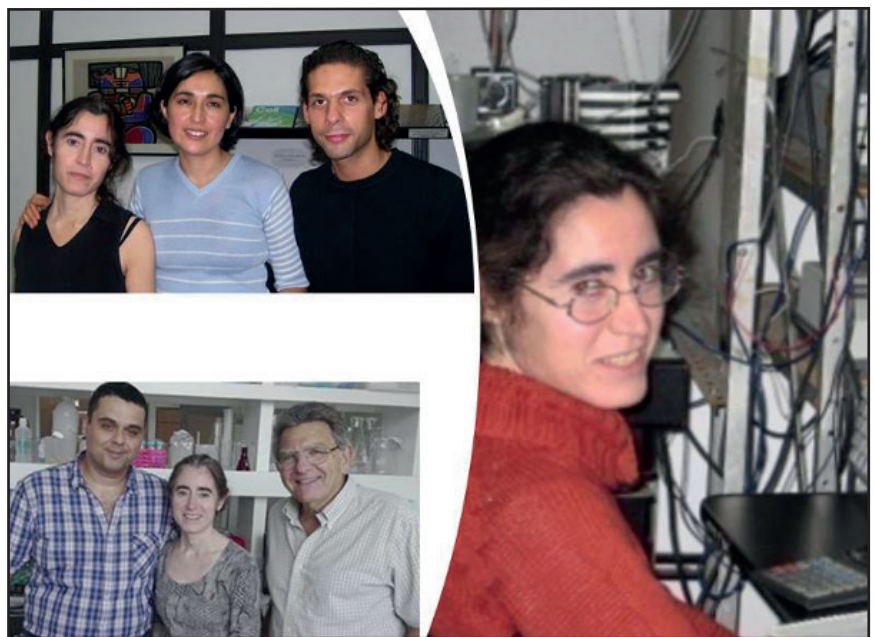


Figura 6: Derecha Carlota Gonzalez Inchauspe en su mesa de experimentación (2017). A la izquierda arriba con Itati Ibañes y Mariano Di Guilmi. A la izquierda abajo Francisco Urbano, Carlota y yo

como la histamina y los corticoides. Este fue el último trabajo científico de Carlota, publicado recientemente en la revista *Neuroscience* (Gobetto N y col. 2021).

■ FLENI: UNA FALLIDA APUESTA A LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Siempre fue mi interés generar una estructura de investigación clínica para estudiar con detalle a los pacientes con ELA. Esta idea me llevó a revitalizar los vínculos históricos que me unían a FLENI, la institución que había cobijado el nombre del CIN Dr. Raúl Carrea. También me atraía el proyecto de fundación de laboratorios de investigación en la sede FLENI-Escobar.

Después de muchos intentos ambos proyectos fracasaron. Graciela Mazzone, una joven investigadora argentina radicada en Italia regresó bajo mi dirección a FLENI-Escobar pero claudicó al poco tiempo por aislamiento científico y social. Se incorporó al IFIBYNE donde trabajó

durante un par de años desarrollando un modelo experimental de médula espinal. Hoy es investigadora y docente en la Universidad Austral.

Mi intención de integrarme a FLENI terminó siendo un fracaso en múltiples aspectos. No pude desarrollar una docencia efectiva, ligada a los residentes, como me había propuesto. Tampoco pude generar un ámbito de investigación con el que me sintiese identificado. Mis últimos intentos de mantener la Clínica de ELA fracasaron y en el 2019 me desvinculé de la Institución.

■ VICISITUDES DE NUESTRO SISTEMA CIENTÍFICO 2003-2020

A los pocos días de asumir la presidencia, Néstor Kirchner viajó a Entre Ríos a resolver un conflicto docente. Me asombró su actitud y me convencí de que debía apoyar la nueva gestión. Lo comenté con A. Kornbliht con quien compartimos la esperanza. No nos equivocamos. El nuevo gobierno trajo años muy positivos para el desarrollo científico

del país. Cabe destacar los subsidios para investigar, la mejora de los salarios y fundamentalmente el retorno al país mediante el programa Raíces de muchos jóvenes emigrados a consecuencia del 2001, entre ellos mi hijo Sebastián. La Secretaría pasó a ser Ministerio de Ciencia y Técnica durante el gobierno de Cristina. Durante ese período pusimos la piedra fundacional e inauguramos parte del edificio para el IFIBYNE.

En contraposición, a las pocas semanas de asumir Macri, nos reunimos con Alberto con la convicción de tener que salir a defender nuestro sistema científico. Conformamos con otros 20 científicos e intelectuales, todos ellos muy prestigiosos, el colectivo Ciencia y Técnica Argentina. En marzo del 2016 ya estábamos confrontando al ministro Lino Barañao por la reducción de las becas y los ingresos a carrera del investigador. Fue continua nuestra denuncia de la destrucción del sistema científico por parte del neoliberalismo macrista incluyendo solicitadas con más de 7000 firmas. No fue en vano



Figura 7: Alberto Fernández, candidato a presidente por el Frente de Todos visita la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA el 17 de septiembre de 2019.

y gracias a ello pudimos convocar, como parte de la campaña electoral del Frente de Todos, a un acto con la presencia de Alberto Fernández y de cientos de investigadores en el aula magna de la FCEN-UBA semanas antes de las elecciones del 2019. Para ese acto tuve la honrosa tarea de convocar a más de 50 científicos premiados internacionalmente para un "tete a tete" con el candidato del Frente de Todos. No nos equivocamos. Hoy muchos de los compañeros de CyTA ocupan cargos de responsabilidad en el gobierno y continúan la lucha para tener una Argentina que se desarrolle apoyándose en un sistema científico y tecnológico soberano.

■ ¡NUNCA ES TARDE, SIGAMOS ADELANTE!

La pandemia me alejó del laboratorio y la pérdida de Carlota marcó un límite en mis posibilidades experimentales futuras. Por suerte, tengo una familia que fue y es un soporte permanente. También tengo como colaboradora a Carina Weissmann, quien en el 2010 regresó de Alemania para hacer un posdoctorado en nuestro laboratorio. Utilizando diversas técnicas estudió la expresi

ón de canales de calcio y la acción de la pregabalina, compuesto muy utilizado en el tratamiento del dolor crónico. Carina volvió a migrar



Figura 8: Con Sarita en París 2018. Daniel Laura y Olivia 2018. Carolina Vanina Sebastian y Federico 2020.

CUADRO 9

SARITA, LOS HIJOS, LOS NIETOS: UN SOPORTE PERMANENTE.

Me casé tempranamente y fuimos padres jóvenes. Sarita hizo la mayor parte de sus estudios estando casados. Como consecuencia del cierre de la FCEN, por la intervención a la UBA en 1974, recién pudo rendir su última materia, con Laura en su vientre, poco antes de partir a USA. Sarita tuvo que soportar momentos difíciles, pero siempre tuvo el temple para apoyarme y estimularme. De regreso a Argentina mantuvo la familia en armonía aun cuando yo pasaba varios meses por año en el exterior o en viajes a congresos. Gracias a su dedicación nuestros hijos se criaron bien, al menos por los resultados, dado que cursaron sus estudios con satisfacción y encontraron su camino. Sebastián tuvo de temprana edad claros sus objetivos y los logró con creces llenándome de orgullo cuando fue nombrado por una revista internacional especializada en informática, octavo en el mundo de la ingeniería de software y cuando de manos de Cristina F de Kirchner recibió el premio Houssay. Además, con Vanina, su esposa tuvo a Carolina y Federico, adolescentes amorosos que me dan mucho cariño. Laura, después de algunas vueltas encontró su nicho en el masaje y el juego infantil generando una institución líder en su ámbito y que también me llena de orgullo. (Ludilau, <https://www.ludilau.com.ar/>). Laura y Daniel, su compañero, tuvieron a Olivia, hoy de cuatro años, que es mi devoción del momento.

y después de un tiempo en EE.UU. regresó en el 2016. Con su entusiasmo y la colaboración de Ricardo Reisin, neurólogo del Hospital Británico, con quien me une una larga y sincera amistad, nos involucramos en el tema del dolor y en particular, en la participación de los canales ASIC en dolor neuropático. R. Reisin es un especialista en una rara enfermedad por falla enzimática que se caracteriza por acumulación de glicosfingolípidos en diversos órganos y que resulta en un cuadro con múltiples síntomas, muchos de los cuales se revierten con un tratamiento enzimático de última generación. Sin embargo, el dolor neuropático persiste. Con la idea de estudiar los canales ASIC en esta patología y su papel en la generación del dolor logramos un subsidio de la farmacéutica TAKEDA que le dio nuevo ímpetu al laboratorio. Carina tiene a su cargo un estudiante de doctorado, Catalina Salinas, de Colombia, y el laboratorio cuenta con el aporte de dos entusiastas postdoctorantes, Natalia Contreras y Natalia Gobetto. Por mi parte estoy jubilado (contratado *ad honorem*) del CONICET y revisto como Profesor Emérito de la UBA. En conjunto mantuvimos el espíritu de trabajo durante el aislamiento por la pandemia. Cada uno contribuyó con distintas actividades virtuales. De la mano de Carina, el grupo me sigue mostrando el camino y me llena de juventud. No veo el día de regresar al laboratorio a experimentar y jugar como lo hice siempre.

■ REFERENCIAS

- Cull-Candy, SG.; Miledi, R.; Trautmann, A.; Uchitel, OD. (1980). "On the release of transmitter at normal, myasthenia gravis and myasthenic syndrome affected human end-plates", *J Physiol.* 299: 621-38
- Cull-Candy, SG.; Miledi, R.; Uchitel, OD. (1982). "Properties of junctional and extrajunctional acetylcholine-receptor channels in organ cultured human muscle fibres", *J Physiol.* 333:251-67
- Di Guilmi, MN.; Wang, T., Inchauspe CG., Forsythe, ID.; Ferrari, MD. van den Maagdenberg, AM.; Borst, JG.; Uchitel, OD. (2014) "Synaptic gain-of-function effects of mutant Cav2.1 channels in a mouse model of familial hemiplegic migraine are due to increased basal [Ca²⁺]_i", *J Neurosci.*; 34(21):7047-58
- Escobar, AL.; Schinder, AF.; Biali, FI.; Nicola, LC.; Uchitel, OD. (1993). "Potassium channels from normal and denervated mouse skeletal muscle fibers", *Muscle Nerve.* 16(6):579-86.
- Gobetto, MN.; González-Inchauspe, C.; Uchitel, OD. (2021). "Histamine and Corticosterone Modulate Acid Sensing Ion Channels (ASICs) Dependent Long-term Potentiation at the Mouse Anterior Cingulate Cortex". *Neuroscience*, S0306-4522(21) 00029; *J Neuroscience*, 2021.01.022.
- Inchauspe, CG.; Martini, FJ.; Forsythe, ID.; Uchitel, OD. (2004). "Functional compensation of P/Q by N-type channels blocks short-term plasticity at the calyx of held presynaptic terminal", *J Neurosci.*; 24(46):10379-83.
- Iwasaki, S.; Momiyama, A.; Uchitel, OD.; Takahashi, T. (2000). "Developmental changes in calcium channel types mediating central synaptic transmission", *J Neurosci.* 20(1):59-65.
- Stefani, E.; Uchitel, OD. (1976). "Potassium and calcium conductance in slow muscle fibres of the toad", *J Physiol.* 255(2):435-48.
- Uchitel, OD.; Appel, SH.; Crawford, F.; Sczczupak, L. (1988). "Immunoglobulins from amyotrophic lateral sclerosis patients enhance spontaneous transmitter release from motor-nerve terminals", *Proc Natl Acad Sci.* 85(19):7371-4.
- Uchitel, OD.; Dubrovsky, AL. (1986). "Electrophysiologic denervation changes of human muscle fibers in motoneuron diseases", *Muscle Nerve* 9(8):748-55.
- Uchitel, OD.; García, H. (1974). "Muscle contraction during hyperpolarizing currents in the crab". *J Gen Physiol.* 63(1):111-22.
- Uchitel, OD.; González Inchauspe, C.; Weissmann, C. "Synaptic signals mediated by protons and acid-sensing ion channels", *Synapse.* 2019 73(10):e22120.
- Uchitel, OD.; Protti, DA.; Sanchez V.; Cherksey, BD.; Sugimori, M.; Llinás, R. (1992). "P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses", *Proc Natl Acad Sci.* 89(8):3330-3
- Urbano, FJ.; Piedras-Rentería, ES.; Jun, K.; Shin, HS.; Uchitel, OD.; Tsien, RW. (2003). "Altered properties of quantal neurotransmitter release at endplates of mice lacking P/Q-type Ca²⁺ channels", *Proc Natl Acad Sci.* 100(6):3491-6.