

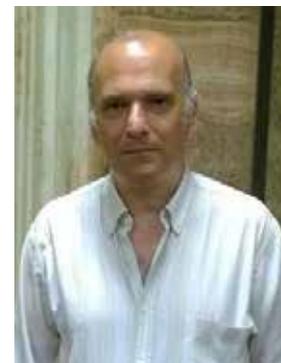
Rebeca Gerschman: ideas de una científica argentina



Jorge Norberto Cornejo

Jorge Norberto Cornejo es Doctor en Ciencias Físicas (UBA), Profesor Universitario de Enseñanza Media y Superior en Física (UBA) y Especialista en Política y Gestión de la Ciencia y la Tecnología (UBA). Se ha desempeñado como docente e investigador en diversas instituciones, habiendo sido autor o co-autor de publicaciones sobre física, divulgación científica, enseñanza de las ciencias y educación en general. Ha recibido los Premios “Cincuentenario (1998)” y “Eduardo Braun Menéndez (2003 y 2007)”, otorgados por la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, el Premio “Duc in Altum (2004)”, del Centro Universitario San Isidro, el Premio “La educación como proyecto estratégico (2006, 2009 y 2010)” por la Legislatura de la Ciudad de Buenos Aires, el Premio “Humanidades (2006)” de la Facultad de Medicina (UBA), el Premio “Docentes que Cuentan” (2006 y 2007) de la Fundación Educambio y la Mención de Honor del Premio de Bioética de la Fundación Roca (2014), entre otras distinciones.

Desde el año 2006 se ha interesado por la vida y la obra científica de la Doctora Rebeca Gerschman. Actualmente se desempeña como docente e investigador en el Gabinete de Desarrollo de Metodologías de la Enseñanza de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires y como Profesor en la Escuela de Especialidades Paramédicas de la Cruz Roja Argentina.



Cornejo, Jorge Norberto

Rebeca Gerschman : ideas de una científica argentina . - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, 2015.

E-Book.

ISBN 978-987-28123-4-8

1. Gerschman Rebeca. Biografía. I. Título

CDD 925

Ficha de catalogación

Rebeca Gerschman: ideas de una científica argentina

Jorge Norberto Cornejo

Diseño: AAPC

Edición: AAPC

Maquetador: Gabriel Gil

Editado en 2015 por



Prohibida su reproducción total o parcial sin citar la fuente

ISBN Nº 978-987-28123-4-8

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723

<http://www.aargentinapciencias.org/>

© 2015 ASOCIACIÓN ARGENTINA PARA EL PROGRESO DE LAS CIENCIAS

CAPÍTULO IV: LA TEORÍA DE GERSCHMAN - SUS APLICACIONES	
Las aplicaciones	62
La Retinopatía del Prematuro	62
La radioterapia	65
El oxígeno en la radioterapia	66
El problema de la anemia en la radioterapia	69
Los efectos secundarios de la radioterapia	70
El SCR (Síndrome Cutáneo Radioinducido)	72
Una propuesta	74
CAPÍTULO V: LA TEORÍA DEL ENVEJECIMIENTO	
Oxígeno y envejecimiento	75
Gerschman y el envejecimiento	77
¿Una idea nueva?	82
CAPÍTULO VI: REGRESO A LA ARGENTINA	
Regreso a la Argentina	84
La actividad docente	90
Algunos reconocimientos	91
Palabras finales	93
CAPÍTULO VII: DOCUMENTOS HISTÓRICOS	97
APÉNDICE I: LOS RADICALES LIBRES, HOY	
La investigación actual en radicales libres	111
Los radicales libres en Argentina	113
Los radicales libres y la semilla del sauce	117
APÉNDICE II: ALGUNAS CURIOSIDADES	
Una curiosa votación	118
El Premio “Rebeca Gerschman”	119
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA OBRA	120

INTRODUCCIÓN

Conocí a Rebeca Gerschman en el año 2006. En realidad, debería decir que, más que conocerla, escuché su nombre por primera vez.

En esa época, junto con tres de mis colegas del Gabinete de Desarrollo de Metodologías de la Enseñanza de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires; Cristina Speltini, María Beatriz Roble y Haydée Santilli, habíamos comenzado a interesarnos por la temática de los efectos biológicos generados por las radiaciones ionizantes en los seres humanos. En mi caso personal, dicho tema había “ingresado” en mi vida académica desde mucho tiempo antes, cuando comencé a impartir clases de Física para los estudiantes de Radiología de la Escuela de Especialidades Paramédicas de la Cruz Roja Argentina.

Con mis compañeras del Gabinete habíamos efectuado un trabajo de investigación acerca del conocimiento que, sobre el tema en cuestión, poseen los estudiantes secundarios, los docentes de nivel medio y los profesionales de la salud, a los efectos de detectar cuáles son las actitudes predominantes en estos tres grupos poblacionales acerca del empleo médico de las radiaciones. Era setiembre de 2006 y la Facultad de Medicina de la UBA organizó el 8° Congreso Argentino de Técnicas en Bioimágenes, que llevaba por título *“Novedades, controversias y aplicaciones multidisciplinarias”*. Nuestro trabajo fue una de las ponencias que se presentaron en el mismo.

Como es habitual en los congresos de temática médica o paramédica, al final del evento se entregaron una serie de premios a las ponencias que, en cada área, el Comité Científico del Congreso había decidido distinguir. Nosotros postulamos nuestra ponencia para el primer premio en el rubro “Efectos biológicos de la radiación” y en el “Humanidades”.

Finalmente, obtuvimos el premio en la segunda de las categorías mencionadas. Sin embargo, lo que a la postre tendría un duradero impacto en mi vida académica fue el rubro en el que no resultamos pre-

miados. ¿Por qué? Porque dicho premio llevaba la denominación de “Premio Rebeca Gerschman”.

Yo, como tantos otros investigadores relacionados con el tema de la radiobiología, jamás había escuchado ese nombre y apellido. Recuerdo que, en el momento de la entrega del premio, el relator del evento, que era un médico con años de experiencia, apenas pudo pronunciar correctamente el apellido “Gerschman”. ¿Quién era, o quién había sido, Rebeca Gerschman? ¿Cuál fue su contribución al conocimiento científico acerca de los efectos biológicos de las radiaciones? ¿Había nacido en Argentina o en otro país? Volviendo a las anécdotas del congreso, digamos que cada uno de los distintos premios llevaba el nombre de algún científico o científica muy importante en el campo de las radiaciones. Uno de los premios se titulaba “Marie Curie”, otro “Roentgen”. Si Rebeca Gerschman figuraba junto a estos próceres de las radiaciones, su contribución al tema debía haber sido fundamental.

Comencé entonces una tarea casi detectivesca, buscando todo lo que pudiese encontrar acerca de Rebeca Gerschman. La Dra. Laura Cosen-Binker, bioquímica radicada en Estados Unidos, me aportó, vía correo electrónico, algunos datos. Lo que iba encontrando me condujo hacia la Dra. Lidia Costa, también bioquímica y sobrina de la Dra. Gerschman. La Dra. Costa actualmente se desempeña como Directora del Laboratorio de Hipoxia y Respiración Celular, dependiente del Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Dr. Alberto C. Taquini”, de la Facultad de Medicina de la UBA. En una larga charla con la Dra. Costa empecé a comprender el significado de la obra de Rebeca Gerschman y cómo su teoría de los radicales libres relacionaba, en un único marco teórico, fenómenos en apariencia tan disímiles como la acción tóxica de las altas concentraciones de oxígeno y los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.

La cuestión, entonces, pasaba por los radicales libres. Como físico, tuve que llevar a cabo una verdadera lucha para poder comprender conceptos de química y biología que nunca había estudiado. Pero tuve la fortuna de que el Dr. Alberto Boveris, decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA y una de las personalidades más importantes sobre el tema en nuestro país, haya sido discípulo de Rebeca Gerschman. Fue ocasión, entonces, para una nueva entrevista y para aclarar un

panorama en que empezaban a combinarse, en forma casi inextricable, las radiaciones, los radicales libres, el trabajo del Dr. Houssay, la situación en la UBA, etc., etc.

Paralelamente, a todas las personas que conocía y que, de alguna forma, estuviesen vinculadas con el tema de los efectos biológicos de las radiaciones, ya sean médicos, profesores y/o investigadores en el tema, yo les preguntaba si conocían a Rebeca Gerschman. La respuesta era, invariablemente, negativa.

Conocí entonces a la Lic. Inés Montiel, de la Universidad de Tres de Febrero, y ella me acercó al conocimiento de otros aportes de la Dra. Gerschman, tales como el método para determinar la concentración del potasio en el plasma sanguíneo. Fue una colaboración interesante y fructífera, entre profesionales con formaciones iniciales muy diferentes.

Pude así armar una especie de rompecabezas y trazar un cuadro del pensamiento y el ideario científico de la Dra. Rebeca Gerschman. Un ideario científico que abarca el potasio plasmático, las especies reactivas del oxígeno, los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes y el envejecimiento humano y que, en todos los casos, se encuentra atravesado por la noción de equilibrio. Un ideario científico rico e interesante en sí mismo y en tanto obra de una investigadora científica argentina, que es generalmente desconocida, tanto por el gran público como en los ámbitos académicos.

Me viene a la mente una frase de Juan María Gutiérrez, que fuera rector de la UBA y que en 1860 escribió: *“Los hombres notables de la revolución argentina, de quienes nos separan el tiempo y la muerte, soportan bajo sus humildes sepulcros el doble peso de la losa y de la indiferencia”*. Gutiérrez se refería a los personajes de la Revolución de Mayo, pero yo podría aplicar sus palabras también a la Dra. Gerschman. Si su pensamiento se vuelve conocido y re-conocido tanto por el investigador científico como por el “hombre de la calle” el objetivo de este trabajo se habrá visto cumplido.

Nota: Para todas las imágenes, tablas, cuadros, gráficos, etc., incluidos en esta obra, se indica la fuente de dónde se obtuvieron. En los casos en que tal mención no se efectúa, debe entenderse que la imagen o el gráfico en cuestión o bien han sido realizados por el autor o, de alguna forma, son de su propiedad.

Agradecimientos: El autor de este trabajo desea expresar su agradecimiento a, entre otras, las siguientes personas que han contribuido generosamente con datos y/u opiniones muy valiosas para su realización, algunas de las cuales ya fueron mencionadas en el prólogo: la Dra. Lidia Costa, el Dr. Alberto Boveris, la Lic. Inés Montiel, la Sra. Secretaria de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, que me facilitó la versión en español del paper de 1954 y el Dr. Christopher Hoolihan de la Universidad de Rochester, Estados Unidos, quien sin conocerme personalmente me envió vía correo electrónico datos, fotografías y cartas de un valor histórico inestimable.

CAPÍTULO 1

LOS INICIOS

Algunas notas biográficas

“Por lo que me cuentan era una mujer con una personalidad muy fuerte, que sabía lo que quería, lo que también la hizo una figura muy polémica...Era menuda y no muy alta y le gustaba usar botas (al menos así es como me la describieron). Ella provenía de una familia judía acomodada que tenía salinas en la provincia de Buenos Aires. Creo que nunca se casó y vivía con su hermana en un departamento cerca del Congreso sobre la calle Rivadavia, cerca de Callao. Ella fue una adelantada en el campo de los radicales libres...Con gran esfuerzo conseguí uno de sus artículos, el cual comenzaba diciendo: “Lo que da la vida es lo que la quita”. Se trataba del oxígeno y de los radicales libres del oxígeno.”

Dra. Laura Cosen-Binker, comunicación personal con el autor.

Esta no es una obra biográfica. Le falta mucho para serlo: mucha indagación, mucha investigación en los avatares de la vida de la Dra. Rebeca Gerschman. Por el contrario es, o pretende ser una obra que ponga de relieve su pensamiento, su visión científica, sus ideas acerca de la ciencia y de la naturaleza. De todas formas, creo que no existe obra humana que sea totalmente independiente de la vida de quien la originó y que aún en la más sofisticada teoría científica pueden hallarse trazas de los eventos, tanto personales como académicos y profesionales, que contribuyeron a moldear la personalidad y el ideario de sus autores; de su autora, en nuestro caso. Es como si lazos invisibles conectaran, invariablemente, la vida de cada autor con la génesis y el desarrollo de su obra. Por ello, comenzaremos con algunos datos biográficos ciertamente incompletos.

Rebeca Gerschman nació en Carlos Casares, Provincia de Buenos Aires, el 19 de junio de 1903¹, en el seno de una familia de origen judío. Fueron sus padres José Gerschman y Manuela Pelman, inmigrantes rusos que se conocieron en el barco que los conducía desde Rusia a la Argentina. En ese momento,

¹ Esta es la fecha más aceptada. Curiosamente, en el Currículum Vitae escrito por la propia Dra. Gerschman dice haber nacido el 18 de junio de 1908. De ser así, Rebeca habría terminado la escuela secundaria a los 13 años, lo que parece poco probable.

Manuela tenía doce años y José, dieciocho. Se casaron tres años después y se afincaron en Carlos Casares. El matrimonio tuvo siete hijos, dos varones y cinco mujeres. Rebeca fue el quinto vástago de esta numerosa familia, la cual alcanzó una muy buena posición económica, llegando a ser dueños de la empresa Salina Las Barrancas S.A.C.I. Esto permitió que Rebeca Gerschman pudiera dedicarse al estudio sin tener que preocuparse por problemas financieros. A lo largo de toda su vida, Rebeca fue una personalidad difícil sobre todo cuando, después de vivir sola muchos años en Estados Unidos, regresó a la Argentina como veremos más adelante. Ello no le impidió, sin embargo, mantener una buena relación con su padre, conocido como un hombre severo pero bastante liberal para su época.

José Gerschman explotó la salina desde 1931 y se lo recuerda por su impulso a la instalación de ferrocarriles para el transporte de cargas. El yacimiento principal de la salina se clausuró a principios de la década de 1980.



Restos del "ferrocarril salinero" de José Gerschman

(fotografía obtenida por Héctor Guerreiro en 1985)

Por cierto, Rebeca no fue la única universitaria dentro de los hijos de Manuela y José. Por ejemplo, Abraham Gerschman, el mayor de todos los hermanos, se recibió de médico en la Universidad de Buenos Aires y ejerció durante muchos años en Ascención, partido de Arenales, donde fue muy querido y reconocido.



Abraham Gerschman (1895-1981)

(imagen de acceso libre en Internet)

La mayoría de las hermanas de Rebeca cursaron el Profesorado. Berta fue Profesora de Ciencias Naturales y una reconocida aracnóloga, investigadora del Conicet en el Museo Nacional de Historia Natural. Los trabajos de Berta S. Gerschman de Pikelin sobre las arañas de la Argentina son muy conocidos y constituyen otro capítulo de la historia de la ciencia en nuestro país, interesante por sí mismo. Berta trabajó siempre en colaboración con la Prof. Rita Schiapelli y juntas publicaron 60 artículos científicos, uno de los cuales, *“Llave para la determinación de familias de arañas argentinas”*, fue una referencia obligada en el tema durante años.

Regresemos a la familia. Paulina Gerschman fue una muy querida y dedicada Profesora de Francés; también cultivó el arte como hobby, pintando al óleo muchos y muy hermosos paisajes y naturalezas muertas. Esther, la menor de todas las hermanas y muy amiga de Rebeca, era Profesora de Inglés y de Francés, aunque nunca ejerció. Ella asumió la presidencia de la Salina cuando falleció José Gerschman. Los otros dos hermanos, Juanita y José no hicieron estudios terciarios, pero fueron muy exitosos en sus actividades laborales.

La formación

“She possessed an excellent memory, was an avid reader of the scientific journals, and was very well-informed about scientific progress as reported in the literature”.

Dr. Daniel L. Gilbert (1996)

Rebeca Gerschman egresó en 1921 del Liceo Nacional de Señoritas y luego ingresó a la Universidad de Buenos Aires donde se graduó como Farmacéutica y Bioquímica, especialidad que en aquella época dependía de la Facultad de Medicina. Como una muestra de la confusión existente sobre nuestra investigadora, un breve repaso por los sitios de Internet que la mencionan e incluso por alguna publicación de tipo histórico, nos la presentará como “médica”, “fisióloga”, “bióloga” y varios títulos diferentes. Pero realmente su título de grado era el que indicamos al principio de este apartado.

La formación de posgrado de Rebeca estuvo bajo la dirección del Dr. Bernardo Houssay, a cuyo Instituto de Fisiología ingresó en 1930², es decir, cuando contaba con 27 años de edad. Ella, Dora Potick y Argentina Artundo fueron las únicas integrantes mujeres del cuerpo de investigadores en las primeras épocas del Instituto.

“Por el valor de sus publicaciones” (palabras textuales de Rebeca, incluidas en su Currículum Vitae), Gerschman obtuvo en 1930 el “Premio Dr. Dalmacio Vélez Sársfield” otorgado por la Institución Mitre.

El Dr. Houssay fue una de las influencias más importantes en la obra de la Dra. Gerschman, por lo que vale la pena detenernos un instante y examinar la conformación de su Instituto de investigación que ha sido brillantemente analizada por el historiador de la medicina Ariel Barros Medina.

Este autor relata que el Doctor Gregorio Alfaro, al inicio de una Sesión del Consejo Directivo de la Facultad de Medicina (realizada en 1919 y dedicada a los planes de estudio) había informado que, de acuerdo a proyectos anteriores, *“la Química y Física biológicas deben enseñarse en el Instituto de Fisiología bajo la dirección del profesor de esta última materia”*. Cabe aclarar que, en ese momento, el referido Instituto de Fisiología todavía no tenía existencia física. Recién el 21 de noviembre de

² Una vez más, esta fecha discrepa con el Currículum Vitae de la Dra. Gerschman, que afirma haber ingresado en 1929.

1920 el Consejo Directivo resolvió su creación efectiva bajo la dirección del Profesor de Fisiología, Bernardo A. Houssay, y determinó que quienes realizaran el Doctorado en Bioquímica y Farmacia cursarían Física y Química Biológicas en el mencionado Instituto.

Cumpliendo con la disposición mencionada, Rebeca Gerschman cursó las materias referidas en el Instituto de Fisiología, ingresando al mismo como investigadora en 1930, tal como habíamos dicho. Sus primeras publicaciones científicas versaron sobre los niveles de calcio en la sangre.

En 1935, Bernardo Houssay logró que el Doctor Agustín D. Marenzi fuese designado Jefe de Investigaciones Bioquímicas del Instituto, puntualizando que la investigación bioquímica era una de las fronteras de desarrollo del mismo. A ese fin, encomendó temas bioquímicos a sus integrantes: la tiroides, el yodo, el bocio endémico y su profilaxis a Pedro Mazzocco, la acción de la insulina en la hiperglucemia diabética a Ciro Rietti, el metabolismo de las ratas suprarrenoprivas a Argentina Artundo, las suprarrenales y el metabolismo de los hidratos de carbono a Luis Federico Leloir, el calcio, el fósforo y el potasio en el plasma sanguíneo a Rebeca Gerschman, los ácidos biliares a Marcelo Royer, sobre las sustancias grasas del plasma sanguíneo y las modificaciones fisicoquímicas del suero por la acción de las ponzoñas de serpientes a Dora Potick y a Julio Juan Rossignoli y el metabolismo nitrogenado a Bernardo Braier. Por lo tanto, la decisión acerca de la temática de investigación y experimentación que luego constituiría la tesis de doctorado de Rebeca Gerschman fue inducida desde el Instituto de Fisiología e influenciada por los objetivos que Houssay se había propuesto en su tarea científica junto a sus colaboradores y colaboradoras.

La tesis doctoral

Rebeca Gerschman obtuvo su doctorado, que recibió el Diploma de Honor, en 1937. En 1939 se le otorgó el “Premio Facultad de Ciencias Médicas” a la mejor tesis doctoral.

Si analizamos superficialmente su tesis posiblemente nos parezca algo de corte absolutamente “técnico”. Sin embargo, un poco de contextualización histórica nos permitirá descubrir una postura

casi filosófica (podría haber omitido el “casi”) frente al fenómeno de la vida y, al mismo tiempo, empezar a comprender las influencias que moldearon el pensamiento de Rebeca Gerschman.

Primero anticipemos que, en las explicaciones que siguen, encontraremos términos tales como “medio interno” o “equilibrio”, entre otros, que quizás no parecen demasiado significativos, pero que, cuando se los comprende en su uso biológico, adquieren una relevancia especial.

Como dijimos, Bernardo Houssay fue una de las influencias principales en el ideario científico de la Dra. Gerschman. Pero, a su vez, Houssay se movió dentro de un paradigma biológico que abreva en las ideas del fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878).

Este controvertido científico introdujo alrededor de 1860 el concepto de **homeostasis o constancia del medio interno**³, el cual refiere a la capacidad que poseen los seres vivos de mantener constantes las condiciones físico-químicas del medio con el que se encuentran en contacto. En sentido inverso, son las variaciones en dicho medio las que provocan respuestas fisiológicas en los organismos vivientes.

En términos sencillos, pensemos en un ser viviente como un conjunto de unidades denominadas **células**. Las mismas se encuentran bañadas por distintos fluidos que constituyen, en conjunto, lo que ha dado en denominarse el *medio interno*. Una definición más técnica podría decir que “*el medio interno es el medio líquido que rodea las células del cuerpo de los animales, constituido por el líquido intersticial de los tejidos, la linfa, el plasma sanguíneo y los líquidos celomáticos, y cuya función es la de servir de protección a dichas células, así como de vehículo para el intercambio de sustancias*”. Las características físicas y químicas del medio interno tienen la propiedad de mantenerse constantes y ello le convierte en un componente esencial para la vida de los organismos superiores. Las células toman de él los nutrientes (glucosa, oxígeno, aminoácidos, ácidos grasos) y los iones necesarios para sus funciones y en él vierten las sustancias de desecho, consecuencia de su metabolismo. El medio interno sirve para el intercambio de energía y materia entre el organismo y el medio externo dentro del cual desarrolla su existencia.

³ El término homeostasis, aclaremos, no es original de Bernard, sino que fue inventado en 1932 por W. B. Cannon. Como dato curioso y notablemente relacionado con los futuros intereses académicos de Rebeca, digamos que Cannon falleció como resultado de patologías contraídas por experimentar con radiaciones sin tomar las protecciones.

Por otra parte, en el contexto del metabolismo humano existen dos iones fundamentales, ambos con carga positiva (cationes): el catión sodio y el catión potasio. El sodio es la base predominante en los plasmas, mientras que el potasio es la base predominante en las células⁴.

El rol del potasio en los diversos procesos orgánicos, tanto normales como patológicos, fue el primer interés científico de la Dra. Gerschman. En efecto, su tesis doctoral presentada en 1939 con el título de *“El potasio plasmático en el estado normal y en el patológico”*, realizada bajo la dirección del Dr. Houssay⁵ y la guía del Dr. Marenzi, trató sobre el potasio en el plasma y dio lugar al Método Gerschman-Marenzi, que constituyó en su momento una técnica analítica de vanguardia para el estudio de las variaciones de la concentración del potasio sanguíneo en distintas condiciones fisiopatológicas. El referido método se basaba en la precipitación del potasio por medio del cobalto-nitrito y el subsecuente cambio de color producido por el cobalto. Para generar este método, Rebeca se había inspirado en la lectura de un simple texto de química analítica que había consultado en la biblioteca de la Facultad.

El Instituto de Fisiología de Houssay hizo uso del Método Gerschman-Marenzi para determinar el nivel del potasio plasmático en condiciones tanto fisiológicas como patológicas durante casi quince años. Finalmente, el método sería superado por el empleo del fotómetro de llama, que resultaba más rápido y más sencillo de operar.

A veces un hecho muy sencillo puede tener consecuencias impensadas. Más adelante veremos que Rebeca posteriormente cambiaría su línea de investigación lo cual, a la postre, resultaría muy fructífero. Cuenta el Dr. Alberto Boveris que Gerschman, una vez enterada de la existencia del fotómetro, lo probó y dijo: *“éste es mejor”* y decidió abandonar para siempre la cuestión de la detección del potasio plasmático.

Pero nosotros no la abandonemos, al menos por ahora. Digamos que, de acuerdo con las investigaciones de la Dra. Gerschman, el potasio contenido en las células interviene en forma fundamental en su funcionamiento. Sin embargo, aunque cuantitativamente hay mucho menos potasio en el medio interno que en los tejidos, el potasio contenido en el plasma sanguíneo también

4 Sin entrar en definiciones técnicas, entendamos por base todas las sustancias de tipo alcalino, tales como el sodio, el potasio y el calcio.

5 Quien, con motivo de la publicación de la tesis, la calificó de “importante monografía”.

presenta una importancia fisiológica indudable, a saber:

- a- El potasio plasmático suministra el potasio a las células.
- b- Establece la interrelación del potasio de órgano a órgano.
- c- Asegura un equilibrio fundamental del ión potasio con los iones de sodio, calcio y magnesio, equilibrio necesario para el funcionamiento correcto de los diversos tejidos del organismo.

La concentración del potasio plasmático, aunque menos estable que la de otros elementos del plasma, varía dentro de límites reducidos, lo cual contribuye a mantener la fijeza del medio interno, asegurando un nivel constante para las funciones basales del organismo. Esta constancia en la concentración del potasio, que sólo varía dentro de límites determinados, parece ser importante puesto que la disminución brusca y marcada o el aumento franco del potasio plasmático se acompañan de trastornos funcionales.

La regulación del potasio plasmático depende de un complejo equilibrio entre las células y el medio interno. Los factores reguladores son físicoquímicos y fisiológicos incluyéndose entre estos últimos los endocrinos y nerviosos. Entre los factores físicoquímicos deben mencionarse las modificaciones en la concentración del oxígeno⁶, el equilibrio ácido-base, el equilibrio iónico, la permeabilidad celular, etc., mientras que los factores endocrinos proceden de la corteza y la médula suprarrenal, las hormonas hipofisarias y otras. En colaboración con el Dr. J. T. Lewis, Rebeca demostró la relación existente entre el nivel de potasio en la sangre y las secreciones de las glándulas paratiroides.

Los factores nerviosos, por su parte, obran de varias maneras; por ejemplo, existe un mecanismo simpático adrenalino-hepático capaz de liberar bruscamente potasio del hígado, así como un sistema de regulación nerviosa sobre la actividad muscular, basado en la liberación o fijación del potasio.

El dolor o los traumatismos pueden producir disminuciones del potasio mientras no haya contracciones musculares intensas. Houssay, Marenzi y Gerschman, en 1936, observaron que, en una incisión de la vena yugular y al practicar tomas de sangre escalonadas, se produce una disminución

⁶ Por ejemplo, Gerschman estudió la pérdida de potasio que ocurre en condiciones de anoxia. Mencionamos esto para presentar el contraste entre estas primeras investigaciones sobre los efectos de la anoxia y sus trabajos más importantes, relativos a la acción biológica de las elevadas concentraciones de oxígeno.

inicial del potasio sanguíneo durante 5 a 15 minutos o a veces por más tiempo. Esta disminución, cuyo origen es probablemente reflejo, tiene mucha importancia pues podría dar lugar a errores en algunos experimentos.

Existen, por otra parte, distintos mecanismos capaces de movilizar el potasio de los tejidos vertiéndolo al plasma sanguíneo. Así, en diversas circunstancias fisiológicas o patológicas, se desprende bruscamente potasio del hígado y pasa al plasma, aumentando su concentración. Rebeca Gerschman pudo demostrar que esta liberación hepática se produce principalmente por acción de la brusca llegada de una dosis suficiente de adrenalina, accesoriamente por una acción directa del sistema nervioso simpático y en ciertos casos por factores humorales directos.

Finalmente, digamos que la Dra. Gerschman pudo comprobar que los narcóticos y anestésicos provocan una disminución en el potasio plasmático, al revés de lo que se creía hasta ese momento, y determinar que el potasio es el principal elemento mineral de los nervios y del sistema nervioso central. Completó sus estudios con el análisis de otros iones presentes en el plasma, investigando las variaciones estacionales experimentadas por los mismos.

Ahora bien, el hecho que los iones, como consecuencia de su carga eléctrica y de determinadas propiedades físico-químicas, tienen acción sobre las células era conocido desde hacía tiempo. Sin embargo, de acuerdo con las ideas de la Dra. Gerschman, el antagonismo y equilibrio de los iones se aplicaría a todas las funciones celulares (y por ende al comportamiento de órganos y sistemas), las cuales serían modificadas por los cambios del equilibrio potasio-calcio. Por ejemplo, el aumento del potasio favorece la diástole del corazón y el aumento del calcio favorece la sístole; en el tracto gastrointestinal el potasio aumenta el tono y las contracciones, mientras que el calcio lo disminuye. Igual antagonismo del potasio y el calcio se observa en su acción sobre las funciones de la vejiga, del útero, los vasos, el músculo estriado, etc.

En síntesis, advertimos que en los tempranos estudios de la Dra. Gerschman acerca de la concentración del potasio en el plasma sanguíneo, el concepto de *equilibrio* y de las patologías que surgen como resultado de su perturbación, es central en tres aspectos distintos y fundamentales:

- a) Existe un cierto equilibrio entre el potasio que contienen las células y el potasio que contienen los plasmas; equilibrio sometido a la influencia de diversos factores que lo regulan.
- b) Esta regulación del potasio plasmático depende de un complejo equilibrio entre las células y el medio interno.
- c) Los cambios en el equilibrio potasio-calcio alteran profundamente las funciones celulares.

Como veremos, con el paso del tiempo los intereses científicos de la Dra. Gerschman transitarían por otros caminos y la problemática del sodio y del potasio quedaría como un interés, relativamente pasajero, de la juventud. Pero la idea de equilibrio sería una constante en su obra, lo que apreciaremos al estudiar sus contribuciones científicas más importantes.

De todas formas, y a pesar de que estudios posteriores modificaron y mejoraron las conclusiones de Rebeca acerca del potasio plasmático, por lo menos en el año 2001 todavía se publicaban “papers” que citaban e incluían entre sus referencias los trabajos pioneros de Gerschman, Houssay y Marenzi.

En la Figura N° 1 presentamos un esquema de cómo se gestaron estas primeras reflexiones e investigaciones de la Dra. Gerschman acerca de la noción de equilibrio. Pedimos al lector que la recuerde cuando, más adelante, nos refiramos a la obra capital de nuestra científica.

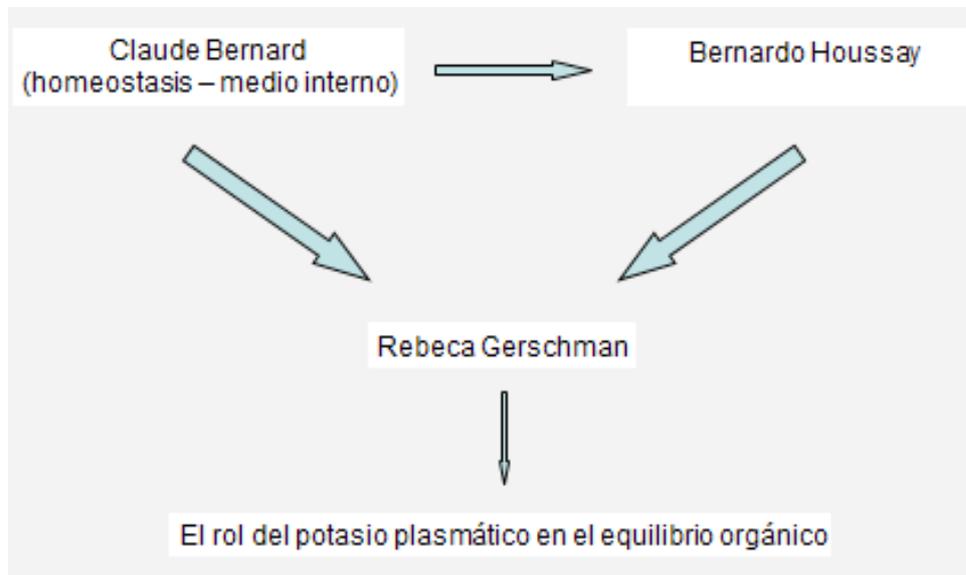


Figura N° 1. La génesis del concepto de equilibrio en el pensamiento de Rebeca Gerschman

En la Universidad de Rochester: el oxígeno y las radiaciones ionizantes

La Universidad de Rochester

Es interesante advertir cómo el Dr. Marenzi, en cierta forma, preparó el camino que la Dra. Gerschman luego seguiría en Nueva York. En efecto, Agustín Marenzi recibió el título de Doctor en Bioquímica y Farmacia en 1927, con una tesis titulada “*La determinación electrométrica de la acidez real de los líquidos orgánicos*”, la que fue calificada de “sobresaliente” por uno sus evaluadores, el profesor Juan A. Sánchez, quien había sido uno de los precursores de la creación del Instituto de Fisiología de Houssay. Este último, en 1928, gestionó para Marenzi una beca de la Fundación Rockefeller con el propósito de trabajar en el laboratorio de Otto Folin, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. Folin, uno de los fundadores, en 1905, del *Journal of Biological Chemistry* y primer profesor de Química Biológica en Harvard, aplicaba técnicas analíticas en la determinación de los productos metabólicos, técnicas que eran los fundamentos de la bioquímica clínica cuantitativa.

La Dra. Gerschman prosiguió con esta colaboración entre los investigadores asociados al Dr. Houssay y las universidades de los Estados Unidos. En efecto, al finalizar la Segunda Guerra Mundial⁷ la Dra. Gerschman viajó a Nueva York, para especializarse en el estudio del potasio en la sangre en el Departamento de Fisiología de la Escuela de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester, con el objetivo de trabajar con el Dr. Wallace Osgood Fenn y aplicar su método de determinación de cationes sanguíneos en distintas condiciones. Al igual que Marenzi, por lo tanto, el interés de Rebeca en los Estados Unidos pasaba por perfeccionarse en sistemas de medición de determinados

⁷ El Dr. Gilbert dice que Rebeca comenzó a trabajar con el Dr. Fenn en 1943, pero ello nos parece poco probable, dado que la guerra todavía no había terminado.

productos orgánicos, sistemas que eran superiores a los que en ese momento estaban disponibles en la Argentina.

Se produjo entonces una situación particular, una de esas combinaciones de eventos que, en forma sorprendente, se conjugan para dar a luz un hallazgo científico. Por un lado, en ese momento (estamos en la posguerra de la Segunda Guerra Mundial), un tema de gran interés para la medicina naval y militar era la investigación sobre la acción orgánica de los gases, tanto de los gases venenosos como de aquellos que normalmente forman parte del aire que respiramos. Como sabemos, los gases tóxicos habían sido una de las armas que más atormentaron a los soldados en las trincheras de la Primera Gran Guerra. Durante la Segunda Guerra Mundial la utilización de dichos gases por parte de las distintas potencias había sido mínima, pero nadie sabía qué podía ocurrir si volvía a estallar un conflicto armado de grandes proporciones. Sin olvidarnos, por supuesto, del criminal empleo del zyklon-B en los campos de concentración del nazismo.

Además, los progresos operados en la aviación, por un lado, y en las técnicas submarinas, por otro, tornaban muy importante el conocimiento de la fisiología humana cuando se la somete a atmósferas pobres en oxígeno, a situaciones en que la presión es elevada o a ambientes demasiado ricos en el mencionado gas. Hasta la entonces embrionaria astronáutica requería con urgencia dicho conocimiento. El Dr. Wallace O. Fenn se interesó en el tema cuando contaba cuarenta y ocho años de edad y ya era una autoridad en la fisiología y en el transporte orgánico de iones. Subsecuentemente, Fenn, que era consultor del Gobierno de los Estados Unidos, también sería ampliamente reconocido por sus aportes en el estudio de la respiración.

El ambiente que imperaba en la Universidad de Rochester en aquella época era el de ser pioneros, el de estar experimentando en un terreno hasta entonces casi desconocido. No rechazaban los temas y propuestas considerados heterodoxos y discutían todas las ideas que se presentaban, por extrañas que pareciesen. Además, buscaban otorgar una interpretación filosófica a todos los hallazgos experimentales.

En los *Rochester Reviews* de 1957, por ejemplo, después de una extensa y muy apasionada descripción

de las investigaciones del Dr. Fenn en medicina aérea y subacuática, leemos que: *“The basic aim of physiology, of course, is not that of solving safety problems for divers or for the applied science of high altitude medicine, another field UR department has done pioneering work”* (“El objetivo básico de la fisiología, por supuesto, no es el de resolver los problemas de seguridad para los buzos o para la ciencia aplicada de la medicina de altura, otro campo en el que el departamento de la UR ha realizado una labor pionera”). ¿Cuál era, entonces, en los planes científicos de la UR (la Universidad de Rochester), el objetivo fundamental de la fisiología? Un renglón más abajo nos dicen que es comprender la función, el comportamiento y los procesos esenciales de todos los órganos y sistemas complejos que, integrados, conforman un cuerpo viviente. Sin duda alguna, un objetivo muy, muy ambicioso.

Sin embargo, no todo en Rochester era ciencia pura o la búsqueda del conocimiento por sí mismo, sino que existían también intereses muy concretos y muy relacionados con la política estadounidense de la época. En tal sentido, en un intento por asociar la investigación básica y la aplicada, en la publicación referida agregan que responder las cuestiones básicas y fundamentales de la biología tiene gran valor para la medicina, para la salud *“and even the regrettably important art of war”* (“e incluso el lamentablemente importante arte de la guerra”). Aún con el agregado, posiblemente protocolar, del término “lamentablemente”, creemos que en esta última frase se encierran los verdaderos propósitos de la UR en aquellos tiempos.

Lo más interesante para nosotros es que, seguidamente, mencionan un ejemplo de esos intereses en la investigación fisiológica llevada a cabo en Rochester. Ese ejemplo es el oxígeno.

Después de referir las bondades de este gas para la vida, agregan que: *“But oxygen seems to have a malevolent side too. Small animals, such as rats and mice, die in matters of hours if they are put in high atmosphere of pure oxygen. Breathing the pure gas at high pressure for less than an hour has been known to send deep sea divers into convulsions.”* (“Pero el oxígeno parece tener también un lado maléfico. Los animales pequeños, como las ratas y ratones, mueren en materia de horas si se ponen en una atmósfera rica en oxígeno puro. Se sabe que respirar el gas puro a alta presión por menos de una hora genera convulsiones en los buzos de aguas profundas”). Como veremos más adelante,

esto demuestra que la Universidad de Rochester, en este tema, se encontraba más adelantada que la mayor parte de la comunidad científica especializada.

Rebeca Gerschman se movía en la Universidad de Rochester con soltura y allí encontró un lugar excelente para desarrollar sus ideas. Fue ocupando progresivamente distintos cargos: Visitante Asociado en fisiología en 1944-46; Investigador Asistente en fisiología (1946-1949); Investigador Asociado en Fisiología (1949-1953); Asociado en fisiología (1953-1955) y por último Profesor Asistente en fisiología en 1956-1959.

El Dr. Fenn convenció entonces a Rebeca para que nuestra investigadora siguiera un derrotero similar al suyo, consistente en abandonar sus trabajos sobre el equilibrio iónico y centrarse en la problemática de los gases y la respiración. Probablemente, las previas investigaciones de la Dra. Gerschman referidas al rol del oxígeno en el equilibrio potasio- calcio hayan colaborado para su aceptación de la propuesta del Dr. Fenn. La Dra. Gerschman se focalizó entonces en la acción tóxica del oxígeno en altas concentraciones.

Pero eso no era todo: la Universidad de Rochester había sido seleccionada por el Proyecto Manhattan, el tristemente célebre proyecto de la bomba atómica, para estudiar los efectos biológicos producidos por las radiaciones ionizantes (más adelante veremos el significado preciso de este término); otro tema que, por su obvia relación con las cuestiones nucleares, se encontraba en el primer plano de los intereses científico-militares del país del Norte. La toxicidad del oxígeno y los efectos biológicos de las radiaciones serían las dos columnas sobre las que más tarde habría de elevarse el edificio conceptual de la Dra. Gerschman. Dos columnas nacidas de temáticas vinculadas con la guerra pero que, paradójicamente, con el tiempo permitirían salvar muchísimas vidas.



El Departamento de Fisiología de la Universidad de Rochester, en una fotografía tomada en 1958. Rebeca Gerschman es la única mujer de la segunda fila, a la izquierda.

(cortesía de la Universidad de Rochester)

La obra de Houssay

Llegados a este punto, y antes de introducirnos en la parte más científica de este trabajo, quizás valga la pena detenernos por un instante para contemplar la obra que el Dr. Houssay estaba llevando a cabo en la época de referencia. Los discípulos de Houssay conformaban una vasta red de investigadores, que desarrollaban proyectos a través de diversos institutos que ellos orientaban o dirigían. El sistema privado estaba constituido por, entre otros, el Instituto Mercedes y Martín Ferreira, dirigido por Oscar Orias; el Instituto de Investigaciones Médicas dirigido por Juan Lewis; el Instituto de Investigaciones Biomédicas dirigido por Luis Federico Leloir y el Laboratorio de Investigaciones dirigido por Alfredo Sordelli y Venancio Deulofeu. En el sistema público también hallamos discípulos de Houssay: Alberto

Taquini en el Instituto de Investigaciones Cardiológicas de la Fundación Greco, Vicente Héctor Ricardo en la cátedra de Biofísica de la Facultad de Ciencias Bioquímicas de la Universidad de Buenos Aires, Andrés Stoppani en la cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UBA, Agustín Marenzi en el Instituto de Investigaciones Fisiológicas del Hospital Tornú y en la cátedra de Química Biológica de la Escuela de Farmacia y Bioquímica; Juan C. Fasciolo y Jorge Suárez en la Facultad de Ciencias Médicas de Tucumán. Esta red coexistía con otras instituciones, tales como el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de la Fundación Campomar. La actividad de la Dra. Gerschman en Estados Unidos constituyó una presencia de la escuela de Houssay en el exterior, de forma tal que la “red” mencionada llegó a extenderse fuera de las fronteras de nuestro país.

La extensión de esta “red” hacia el ámbito internacional no fue casual, sino que respondió a los objetivos científicos trazados por el Dr. Houssay. En palabras de este último: *“Convencido de la necesidad de formar y perfeccionar a los profesores de la Escuela de Farmacia y Bioquímica, en contacto con eminentes maestros extranjeros enviamos becados a los Doctores A. D. Marenzi, A. Novelli, S. Celsi, R. Lobo, J. A. Sozzi, A. J. Llacer, A. Artundo, C. A. O’Donell, R. Gerschman, R. F. Banfi y otros”*.

La ciencia en Argentina ha tenido, a lo largo de la historia, sus altibajos, pero es importante recordar aquellos momentos en que la ola alcanzó su cresta.

Incidente en Estados Unidos

Por supuesto, la extensión de la “red” de Houssay fuera de Argentina también tuvo sus problemas. Uno de ellos dio origen a un incidente con ribetes casi grotescos.

Hacia 1942, Houssay determinó que una hormona segregada por la hipófisis de una mujer embarazada produce la maduración gonadal y provoca la expulsión de espermatozoides en los sapos de la especie *Bufo arenarum Hensel* (hoy *Rhinella arenarum*), el famoso “sapo argentino”. A partir de tal hallazgo, el Dr. Carlos Galli Mainini, discípulo de Houssay, creó el primer test de embarazo, consistente en inyectar orina de una mujer supuestamente embarazada en el sapo y observar la producción de

espermatozoides por parte del mismo. Si tal producción tenía lugar, el resultado del test de embarazo se consideraba positivo.

En 1947, Rebeca Gerschman comprobó que tal test era desconocido en Estados Unidos, y se jactó del mismo ante los profesores de la Universidad de Rochester. Estos la trataron de mentirosa y le dijeron que, de existir tal test, ellos lo conocerían. La Dra. Gerschman le escribió entonces a Houssay, pidiéndole que le enviara sapos nacionales para efectuar una demostración en Rochester, puesto que en Estados Unidos esa especie particular de sapos no existe. Rebeca conocía perfectamente la fisiología de los “sapos de Houssay” porque junto con los Doctores Foglia, Pasqualini y Braun Menéndez había estudiado el papel de los corazones linfáticos del popular sapo, publicando diversos trabajos en la Revista de la Sociedad Argentina de Biología.

La demostración tuvo éxito y, al poco tiempo, la Universidad de Rochester publicó el test como un hallazgo propio, lo que provocó un pedido de retractación por parte de Houssay. Hasta ahora, no me ha sido posible determinar si tal retractación fue efectivamente realizada en tiempo y forma.

Los radicales libres

“Tal línea de investigación fue prácticamente abierta por una argentina, la Dra. Rebeca Gerschman”.

Dr. Ricardo F. Ferreira (1994)

Un *radical libre* es una especie química, orgánica o inorgánica, que posee un electrón desapareado o impar en su última capa, otorgándole una configuración espacial que genera una elevada inestabilidad. Esta última condición proviene del hecho que el electrón impar o solitario “busca una pareja” a los efectos de alcanzar una situación estable y para ello le sustrae un electrón a una molécula vecina, modificando su estructura y transformándola, a su vez, en otro radical libre.

Algunos radicales libres son eléctricamente neutros, mientras que otros poseen carga eléctrica

positiva o negativa. Casi todos son altamente reactivos y tienen una vida breve pero, a pesar de esto último, son capaces de difundirse por la totalidad de una célula e interactuar en regiones alejadas de su punto de formación. Estas propiedades son consecuencia del hecho que los radicales libres poseen un exceso de energía que puede transferirse a otras moléculas, romper enlaces químicos y producir lesiones puntuales a una distancia variable del lugar de la ionización original. La existencia de los radicales libres fue demostrada originalmente por M. Gomberg en el año 1900, cuando mostró la presencia en fase gaseosa de tales arreglos moleculares. Se los denominó *radicales libres* para diferenciarlos de idénticos grupos moleculares fijos en las moléculas orgánicas.

En la Figura N° 2 vemos la formación de un radical libre del oxígeno mediante un proceso de ionización, si bien debemos recordar, como ya dijimos, que existen radicales libres tanto en formas ionizadas como neutras.

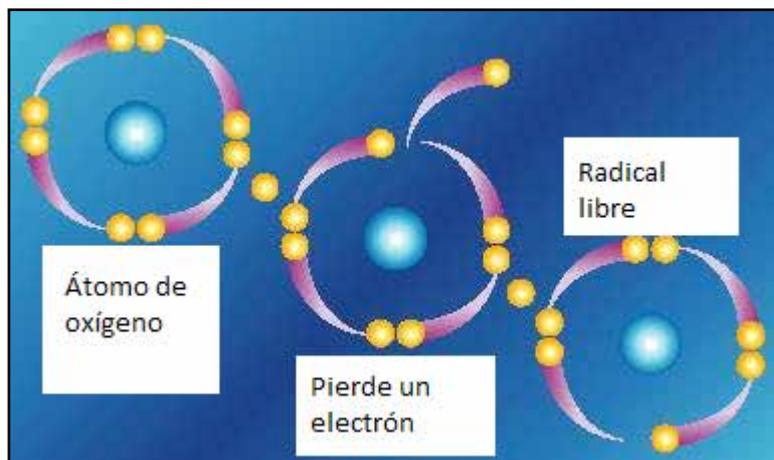


Figura N° 2. Formación de un radical libre del oxígeno

En 1939, Leonor Michaelis propuso que la oxidación de todas las moléculas orgánicas bivalentes ocurre con la formación de un radical libre intermediario. En otras palabras, los radicales libres funcionan como una especie de “vehículos” para las oxidaciones biológicas. Radical libre y oxidación son, en los seres vivos, términos que se implican mutuamente.

Para aclarar bien todas estas ideas, expliquemos primero que significa, en este contexto, el término **oxidación**. Sin entrar en complicaciones técnicas, digamos que se denomina **reacción redox** (o reacción de óxido-reducción) a toda reacción química en la cual existe una transferencia de electrones entre los reactivos. Para que tal reacción tenga lugar, por lo tanto, debe haber una sustancia que ceda electrones y otra que los acepte. La primera se denomina *agente reductor* y la segunda *agente oxidante*. Ambos procesos, la oxidación y la reducción, se dan siempre juntos.

Si recordamos que los radicales libres actúan sustrayendo un electrón de una molécula vecina, comprenderemos por qué se encuentran tan estrechamente asociados a los procesos oxidativos.

Como su mismo nombre lo indica, el oxígeno es el oxidante por excelencia. Esto ha motivado que la vida misma, por lo menos la de los organismos aerobios (los que necesitan oxígeno para vivir) se caracterice como una constante reacción redox, pues la incorporación de oxígeno en los seres vivos da como resultado permanentes procesos oxidativos y las reducciones que los acompañan. Durante estos procesos oxidativos, repetimos, se forman radicales libres derivados químicamente del oxígeno.

Aquí debemos formular una aclaración: la forma en que se emplean algunos términos técnicos en la química propiamente dicha es ligeramente diferente al uso que se hace de los mismos términos dentro de la investigación biomédica. En esta última disciplina, dentro de la que se desarrolló la obra científica de Rebeca Gerschman, en la categoría de “radicales libres” suelen incluirse los radicales libres propiamente dichos junto con otras moléculas que, sin ser verdaderos radicales libres, tienen importancia en los procesos de formación o en las interacciones químicas de los mismos. El nombre más correcto es el de “*especies reactivas del oxígeno*” (ERO o ROS, por *reactive oxygen species*) que comprende a los radicales libres propiamente dichos, a diversos iones del oxígeno y a algunos peróxidos, que son moléculas que presentan un enlace oxígeno-oxígeno (dicho en forma más sencilla, son óxidos que presenta más oxígeno que un óxido común) y normalmente se comportan como oxidantes. Aquí (¡para no perder la tradición de la ambigüedad!) emplearemos los términos ERO y radical libre intercambiamente.

Debido a su rol en la fisiología humana, resultan fundamentales las siguientes ERO: el anión

superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno o agua oxigenada (H_2O_2), el radical hidroxilo (OH^*), el radical hidroperoxilo (HO_2^*) y el oxígeno singlete o singlete (1O_2).

El anión superóxido: se forma a partir de una molécula de oxígeno en presencia de una cantidad de energía suficiente que le permita adquirir un electrón suplementario. Su reactividad es relativamente débil, pero puede penetrar las membranas biológicas y causar daños a blancos específicos. Se lo considera el radical libre “madre”, porque de él derivan todos los demás.

El peróxido de hidrógeno: no es un radical libre, pero en presencia de algunos metales (por ejemplo, el hierro) tiende a generarlos. A bajas concentraciones es poco reactivo; sin embargo, en concentraciones elevadas puede atravesar membranas celulares y provocar reacciones en cadena, interactuando destructivamente con los sistemas de generación de energía de las células.

El radical hidroxilo: es el radical más reactivo encontrado en los sistemas vivos; tiene la capacidad de reaccionar con casi todas las moléculas biológicas. Su vida media es de fracciones de segundo, pero ese brevísimo tiempo le resulta suficiente para dañar el ADN, las proteínas y las enzimas; alterar las membranas plasmáticas y destruir finalmente las células.

El radical hidroperoxilo: se forma típicamente como intermediario durante la ruptura de moléculas de grasa y otros procesos. Tiene una vida media de unos 7 segundos y su zona característica de acción son las membranas celulares.

El oxígeno singlete: forma menos estable que el oxígeno triplete (normal), que posee una cierta cantidad de energía adicional. No es un radical libre propiamente dicho, sino una especie químicamente activada. Los efectos dañinos de la luz solar sobre numerosos materiales orgánicos, como los polímeros, a menudo se atribuyen a los efectos del oxígeno singlete.

Las reacciones donde intervienen oxidantes y radicales libres desempeñan un papel esencial en el origen de las formas de vida aerobias y son una parte integral de la homeostasis celular. De hecho, las ERO se forman como consecuencia del metabolismo normal del oxígeno y cumplen un rol muy

importante en el sistema inmunológico y en el transporte de iones en los tejidos. Como un ejemplo concreto digamos que las plaquetas, que participan en la reparación de heridas y en la homeostasis de la sangre, liberan especies reactivas del oxígeno para atraer más plaquetas hacia los sitios de lesión. Asimismo, la capacidad oxidante de las ERO las vuelve muy eficaces en la destrucción de agentes patógenos.

Las ERO son, por consiguiente, fundamentales para el mantenimiento de la salud y de la vida de los organismos.

Sin embargo, esta “presión oxidativa”, como se denomina a la acción orgánica de las ERO, tiene efectos tóxicos colaterales tales como daños en el ADN o la oxidación no deseada de ciertas proteínas y de algunos ácidos grasos. La vida en la Tierra surgió en una atmósfera reductora y recién con la aparición de las algas con capacidad fotosintética el oxígeno comenzó a existir en la atmósfera en proporciones cada vez mayores. Esta “atmósfera oxidante”, por un lado, permitió el desarrollo de organismos complejos que utilizaban (y utilizan) el oxígeno como una eficaz fuente de energía; por otro, la presión oxidativa implicó un serio problema de adaptación que la evolución se vio forzada a resolver. En un organismo aerobio, aproximadamente el 95% del oxígeno consumido durante la respiración celular es reducido completamente a agua, pero el porcentaje restante participa en la formación y en la actividad de las ERO. De hecho, ningún ser vivo podría resistir la permanencia en un medio oxigenado como es la atmósfera de nuestro planeta si no dispusiera de las defensas adecuadas.

Por ello, de forma muy temprana en la evolución, se desarrollaron las enzimas y factores antioxidantes que son capaces de controlar la presencia y efectos de las ERO. Entre tales factores antioxidantes podemos mencionar la enzima superóxido dismutasa, la catalasa, el ácido ascórbico (la vitamina C), el ácido úrico y el glutatión. Éstos y otros antioxidantes se encuentran en los organismos vivos en concentraciones bajas y su función es retrasar o prevenir significativamente la oxidación del denominado “sustrato oxidable”, es decir, del conjunto de lípidos, proteínas y otras moléculas que puede experimentar los efectos oxidativos de las especies reactivas del oxígeno.

El sistema de defensa antioxidante le parecía a la Dra. Gerschman algo verdaderamente maravilloso.

Para Rebeca, una comprensión profunda de los mecanismos envueltos en este proceso debería conducirnos a una admiración tal por el poderoso sistema de defensa celular contra el oxígeno, que superase a la sorpresa que inicialmente puede habernos causado conocer las propiedades tóxicas de este gas.

Oxidantes y antioxidantes tienen una clara función en el organismo y en condiciones fisiológicas normales se establece un delicado equilibrio entre ambos. Un desequilibrio en este complejo balance resulta en muchas alteraciones bioquímicas y celulares que pueden crear condiciones patológicas.

Las especies reactivas del oxígeno, habitualmente, se forman en proporciones controlables por los mecanismos defensivos de las células. En situaciones patológicas esta producción se incrementa sustancialmente ingresándose al estado de *estrés oxidativo*, el que puede definirse como la condición en la cual la producción de radicales libres aumenta de manera excesiva, sobrepasando la capacidad protectora del sistema de defensas antioxidantes del organismo.

Los efectos concretos del estrés oxidativo dependen de distintos factores, especialmente de si la célula es capaz de superar el desequilibrio producido y recuperar su estado inicial. Eso se consigue, generalmente, si la perturbación ocasionada en el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes es pequeña. El estrés oxidativo severo puede conducir a la muerte celular y aún uno moderado origina daños citológicos irreversibles.

Los factores que conducen al desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes pueden ser orgánicos (metabólicos), químicos o físicos, incluyéndose en estos últimos la radiación ultravioleta y las radiaciones ionizantes. Sí, aquí aparecieron las radiaciones ionizantes que habíamos mencionado previamente. Nos encaminamos hacia una síntesis entre todo lo que estuvimos estudiando: oxígeno, radicales libres, efectos biológicos de las radiaciones. Tal síntesis, como veremos, será la Teoría de Gerschman.

La radiación y los radicales libres

“Cuando a mediados de la década de 1950, la Dra. Rebeca Gerschman proponía la teoría de la toxicidad de los radicales libres de oxígeno, levantó un viento de polémicas que se propagó por todos los círculos científicos del mundo”

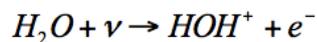
Boletín Informativo de la empresa LINFAR S.R.L.

En el cuerpo humano existen muchos y muy diversos tipos de moléculas. En general, las podemos clasificar en dos grandes categorías: las moléculas de agua y las macromoléculas. Estas últimas son formas moleculares pesadas y complejas que incluyen a las proteínas, los lípidos (grasas), los hidratos de carbono y los ácidos nucleicos, entre otros. Aproximadamente, tenemos un 80% de moléculas de agua y un 20% de macromoléculas. De estas últimas, la que más nos interesa es el ADN porque es la molécula más sensible a la acción de la radiación.

Cuando la radiación ionizante incide sobre un organismo vivo podrá hacerlo tanto sobre moléculas de ADN como sobre moléculas de agua. En el primer caso hablamos de una *vía directa* y en el segundo de una *vía indirecta*. Obviamente, la vía indirecta es mucho más frecuente que la directa, por el mayor porcentaje de moléculas de agua que existen en el cuerpo.

¿Qué ocurre cuando la radiación incide sobre una molécula de agua? Ocurre la denominada *radiólisis del agua*, o sea, la ruptura de la molécula.

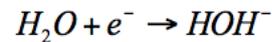
Como estamos hablando de radiación *ionizante*, cuando ésta incide sobre una molécula de agua le arranca un electrón y la transforma en un ión con carga eléctrica positiva. Representamos este hecho mediante la siguiente fórmula química:



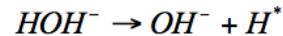
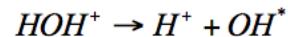
en la que el símbolo ν representa un fotón de radiación (nos concentraremos en las radiaciones

electromagnéticas que son las más frecuentes). La molécula de agua ionizada y el electrón desprendido conforman un *par iónico*.

Después de esta ionización inicial, pueden ocurrir distintas cosas. En primer lugar, el par iónico así formado puede volver a unirse, formando nuevamente una molécula de agua estable. Si eso es lo que ocurre no hay ningún daño biológico. Pero el electrón desprendido también puede unirse a otra molécula de agua, ionizándola negativamente, según la siguiente reacción:



Los dos iones así formados, el HOH^+ y el HOH^- , son relativamente inestables, y se pueden disociar todavía en moléculas más pequeñas, tal como indican las reacciones que siguen:



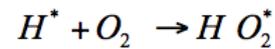
El resultado final de la radiólisis del agua es, entonces, la formación de dos iones H^+ y OH^- , y dos radicales libres, el H^* y el OH^* . El asterisco en estos últimos indica que, como todos los radicales libres, son moléculas que poseen un exceso de energía.

Los dos iones en cuestión, el H^+ y el OH^- , no son raros, se pueden recombinar entre sí y, por lo tanto, su presencia no entraña ningún riesgo de tipo biológico. El problema ocurre con los dos radicales libres. Por ejemplo, el OH^* , con una "vida útil" de millonésimas de segundo, una vez formado oxida en forma casi instantánea a cualquier molécula que se encuentre próxima.

El H^* y el OH^* todavía se pueden recombinar y formar así otros radicales libres, por ejemplo:



El producto así formado es el *peróxido de hidrógeno* (agua oxigenada), el cual es tóxico a nivel celular.



Este último es el ya mencionado *radical hidroperoxilo*, un compuesto igualmente tóxico y que, al unirse con otra molécula de su misma clase, también puede formar peróxido de hidrógeno.

En todo esto, la presencia del oxígeno es fundamental. En palabras de Gerschman: *“Se puede esperar que en presencia del oxígeno se produzca un aumento del OH^* que es poderoso y cuantitativamente importante y también del $H O_2^*$ que es menos reactivo pero más persistente”*.

Todavía pueden formarse otros radicales libres, conocidos como *radicales libres orgánicos*, que comparten con los precedentes el hecho de que su exceso de energía se puede transferir a las moléculas de ADN y romper sus enlaces químicos. Estos radicales libres orgánicos se forman sólo cuando se encuentran presentes moléculas de oxígeno. Volviendo a Gerschman: *“Podría esperarse que el oxígeno, como uno de los reactores, a mayor concentración aumentase la formación de radicales libres oxidantes”*.

Como conclusión: la radiación divide las moléculas de agua dando lugar a una cascada de reacciones que involucran a las especies reactivas del oxígeno que actúan deletéreamente sobre el ADN contenido en las células. Y no olvidemos la palabra clave en todo esto: “oxígeno”.

Estas explicaciones figuran en todos los libros de radiobiología. Pero muy pocos mencionan a la autora de la teoría.

En síntesis

Este capítulo ha sido un tanto heterogéneo, por lo que vale la pena sintetizar lo que hemos dicho.

Tenemos en la Argentina una red de investigadores formados por el Dr. Houssay y de instituciones fundadas o dirigidas por los mismos. Rebeca Gerschman, entre otros, otorga proyección internacional a esta red con su viaje a la Universidad de Rochester.

En la referida Universidad los intereses científicos de la Dra. Gerschman experimentan una transformación profunda. A través del Dr. Fenn, conoce las cuestiones vinculadas con los radicales libres, las especies reactivas del oxígeno y los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes.

Y comienza a concebir un modelo que abarcará todos estos temas, aparentemente tan diferentes, en un único cuerpo de conceptos. Al estudio de dicho modelo dedicaremos el capítulo siguiente.

Capítulo III

La Teoría de Gerschman

El artículo de 1954

“Rebeca had a dynamic personality. Anyone who met her even once never forget her. She had charisma and charm and was full of life...She had perseverance and scientific vision...However, she never received the recognition in her lifetime that she so richly deserved.”

Dr. Daniel Gilbert (1996)

En el capítulo anterior explicamos cómo la radiación ionizante, a través de la radiólisis del agua y la formación de las ERO, genera efectos destructivos en las células. Y sugerimos que fue Rebeca Gerschman la autora de este modelo explicativo. Ahora llegó el momento de contar la historia de su trabajo y de precisar exactamente cuál fue su contribución al conocimiento.

En 1954, Rebeca Gerschman junto con un grupo de colaboradores publicó en la revista *Science* un breve artículo de sólo cuatro páginas titulado *“Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common”*. La brevedad del escrito no impidió, por cierto, que marcara “un antes y un después” en la investigación biomédica.

Un anticipo del contenido del “paper” había sido brindado por la Dra. Gerschman en 1953 en una conferencia en la Universidad de Rochester. Sin embargo, fue en 1954 cuando hizo pública por primera vez su hipótesis acerca de la analogía entre la toxicidad del oxígeno y los efectos de la radiación X; por ello, suele considerarse a 1954 como el punto de inflexión en su trabajo científico y como el inicio formal de la investigación en radicales libres desde un punto de vista biomédico.

Quizás, con un poco de exageración podríamos decir que 1954 fue el *“annus mirabilis”* de los radicales libres.

Aunque generalmente es poco conocido y las bibliografías suelen limitarse a citar el artículo en inglés vale la pena resaltar que, casi al mismo tiempo que en *Science*, se publicó una versión en español del mismo trabajo en la revista “Ciencia e Investigación” órgano de la Asociación Argentina Para el Progreso de las Ciencias, fundada precisamente por el Dr. Bernardo Houssay. Esta versión en nuestro idioma se tituló: *“La intoxicación por el oxígeno y por los rayos X: Un mecanismo en común”* y es importante destacar la rapidez con que un artículo científico de envergadura alcanzó a ser publicado en español. Posiblemente, la influencia del Dr. Houssay haya sido decisiva en este punto, así como su presciencia al advertir la relevancia que el trabajo alcanzaría en la historia de la ciencia.

Como todas las cosas, este trabajo tuvo una génesis. Todo comenzó cuando el Dr. Fenn le comentó a Rebeca su interés en la acción protectora que las glándulas suprarrenales ejercen durante las situaciones de estrés, mediante la activación de la corteza suprarrenal y la “inyección” de ácido ascórbico (vitamina C) en la sangre. Fenn le sugirió a la Dra. Gerschman que, como consecuencia del hecho de verter ácido ascórbico en la sangre, la reserva de dicho ácido en la corteza suprarrenal debía disminuir. Tal reducción, por lo tanto, sería una forma de medir la actividad suprarrenal y Rebeca Gerschman procedió a verificar experimentalmente la idea con ratones⁸ sometidos a estrés generado por elevadas concentraciones de oxígeno.

En primer término, Rebeca confirmó que, efectivamente, el oxígeno en exceso genera una disminución en el ácido ascórbico suprarrenal. Esta disminución iba acompañada por efectos tóxicos que generalmente conducían los ratones a la muerte. Y también advirtió que la extirpación de la glándula suprarrenal reducía grandemente la toxicidad del oxígeno.

Fue un momento de mucho pensamiento, de mucha reflexión. El Dr. Daniel L. Gilbert se transformó en su gran colaborador. Gilbert fue todo un personaje que no sólo se interesó por la naturaleza de los procesos biológicos sino que con motivo de sus viajes científicos recorrió prácticamente el mundo entero. Sus hijos lo calificaron de *“explorador de la vida”*. En palabras del propio Gilbert, refiriéndose a las ideas de Rebeca Gerschman: *“Me interesaron tanto las ideas que presentó que me convertí en su principal colaborador, pese a que no era el tema de mi tesis”*. La “conversión” de Gilbert había tenido

⁸ El Dr. Alberto Boveris dice que Rebeca trabajaba con conejos, pero a partir de la lectura de los “papers” de Gerschman todo parece indicar que se trataba de ratas y ratones. El mismo Dr. Boveris y la Dra. Llesuy, además, han llamado la atención acerca de la similitud existente entre estos experimentos y otros llevados a cabo previamente por el Dr. Houssay, lo que no hace sino confirmar la influencia que este último ejerció sobre la Dra. Gerschman.

lugar en 1953, cuando escuchó la conferencia seminal dada por Gerschman en Rochester:

Fue incluso una época de polémicas, como la que Gerschman sostuvo con el Dr. Bean, quien interpretaba los resultados de los experimentos en forma diferente a los de nuestra investigadora pero que luego tuvo que rendirse ante la evidencia.

Como habíamos dicho, Rebeca Gerschman era una gran lectora de artículos científicos. Llegó entonces a sus manos un trabajo en el que se comprobaba que, en animales sometidos a altas concentraciones de oxígeno, un incremento en la actividad metabólica reduce la expectativa de vida. Ella ya sabía que la activación de la corteza adrenal incrementa la actividad metabólica⁹. Reunió las ideas y sospechó que, al extirpar las glándulas suprarrenales, la tasa metabólica de los ratones se reducía y ello los protegía frente a los efectos tóxicos del oxígeno. En el pensamiento de Rebeca Gerschman empezaban a asociarse la actividad metabólica y la toxicidad del oxígeno.

Pero faltaba algo más. Rebeca accedió a un viejo artículo publicado hacía veinte años y ya casi olvidado. En el mismo, Ozorio de Almeida señalaba una cierta similitud existente entre la acción tóxica del oxígeno y las patologías inducidas por la radiación ionizante; en palabras de Gerschman, *“lesiones histológicas llamativamente semejantes en los testículos de las ratas”*.

Actividad metabólica (que llevaría a una concepción sobre la naturaleza del envejecimiento humano), toxicidad del oxígeno, efectos biológicos de las radiaciones, cuestiones en apariencias tan diferentes...

Todavía, sin embargo, faltaba mucho. Rebeca se enfrascó en el estudio de todo el conocimiento que, respecto del tema, estaba disponible en esa época, hasta que pudo articular un modelo coherente.

En esas lecturas se fusionaron ideas de numerosos científicos algunos ya mencionados y otros que harán su aparición en las próximas páginas. Houssay, Bernard, Bert, Michaelis, Ozorio de Almeida, Harman y otros se dan la mano en las páginas del artículo de 1954 y encuentran una unidad que probablemente ellos mismos no habían imaginado.

⁹ La Dra. Gerschman, en colaboración con el Dr. Foglia, había realizado estudios sobre la corteza adrenal durante su trabajo en el Instituto de Fisiología del Dr. Houssay.

La Teoría de Gerschman

"After obtaining my first degree in Biochemistry, I asked Rebeca for advice. She replied: 'If you would like to do research in oxygen toxicity, you must learn Biochemistry'".

Dr. Alberto Boveris (1996)

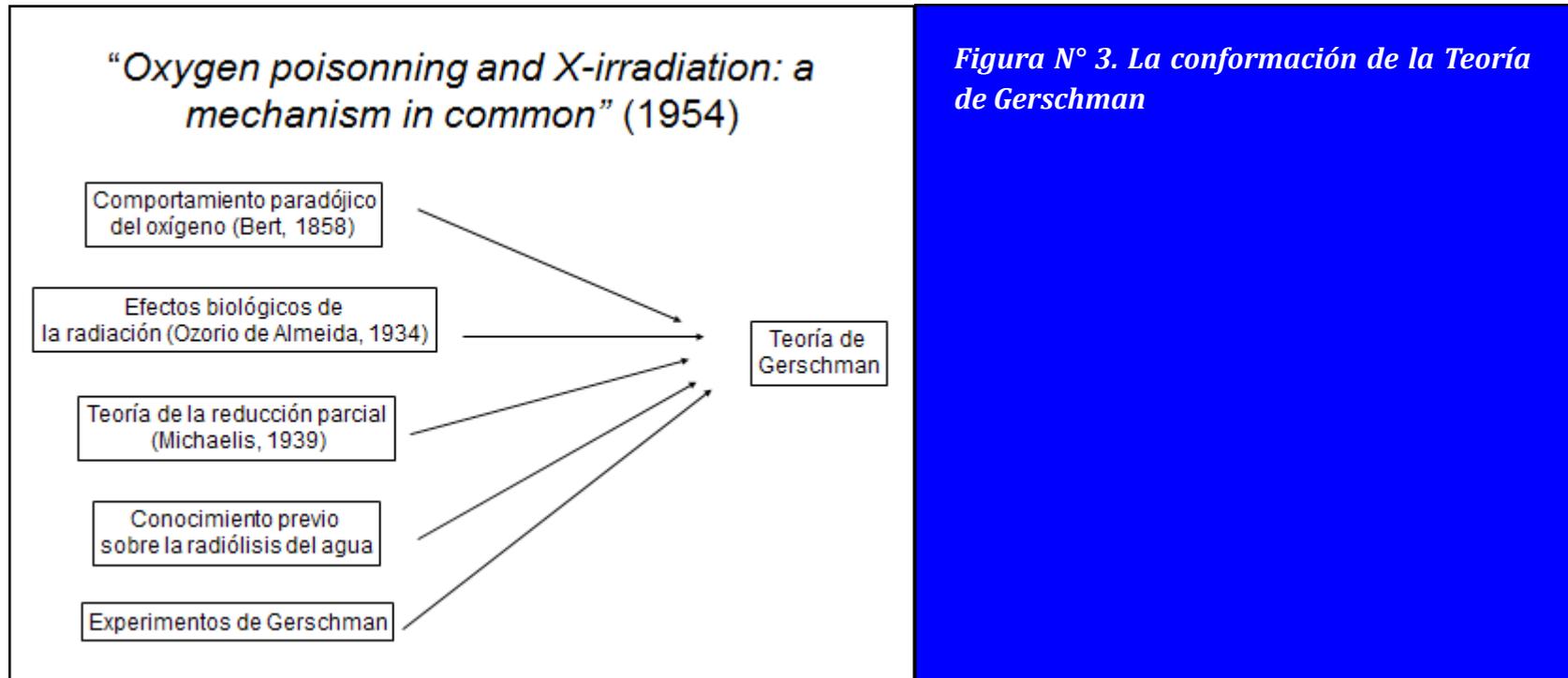
El artículo de 1954 sería entonces consecuencia de esta laboriosa re-lectura de la literatura científica efectuada por la Dra. Gerschman más los resultados de los experimentos conducidos por su propio grupo. En dicho artículo fue presentada la que mucho tiempo después sería conocida como la "Teoría de Gerschman". Es un modelo que, como dijimos previamente, se caracteriza por unificar y sintetizar numerosas ideas que "estaban en danza" en ese momento o que formaban parte del "ambiente científico de la época". Ideas dispersas sobre temas que, en principio, no parecen estar relacionados pero que con la Teoría de Gerschman alcanzan una armoniosa unidad.

La Teoría de Gerschman fue construida a partir de e incluye a:

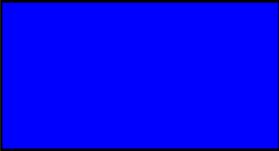
- a) El comportamiento paradójico del oxígeno, conocido desde los trabajos realizados por Paul Bert, discípulo de Claude Bernard, en 1878. El oxígeno, por un lado, posibilita la vida sobre la Tierra ofreciendo una fuente eficaz y accesible de energía, pero simultáneamente produce daños celulares que no siempre el sistema inmunológico humano puede contrarrestar.
- b) Como ya dijimos, los estudios efectuados en 1934 por Ozorio de Almeida sobre las alteraciones patológicas que las radiaciones ionizantes producen en los tejidos mediante la formación de radicales libres.
- c) La teoría de la reducción parcial del oxígeno de Michaelis, ya mencionada.
- d) El conocimiento de la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres del oxígeno a través de la radiólisis del agua.
- e) La prolongación de la vida de ratones sometidos a oxígeno hiperbárico por tratamiento

con sustancias radioprotectoras. Es decir, las mismas sustancias que pueden servir como protectores biológicos frente a la acción de las radiaciones ionizantes funcionan como protectoras frente a las elevadas concentraciones de oxígeno. Tal es el caso de la vitamina E, la vitamina P y el cobalto. Por otro lado, la insulina aumenta tanto la sensibilidad a la radiación como la sensibilidad a la intoxicación por el oxígeno.

- f) Los experimentos de la propia doctora Gerschman sobre el efecto sinérgico del oxígeno hiperbárico y la radiación X.



Por cierto que Gerschman y sus colaboradores eran perfectamente conscientes de la naturaleza “integradora” de su trabajo y nunca se atribuyeron más originalidad de la que realmente les correspondía. Citando el primer párrafo del paper de 1954: “Un examen de varios diferentes datos



aislados de la literatura nos llevó a formular la hipótesis de que la intoxicación por oxígeno y la lesión producida por la irradiación tienen por lo menos una base común de acuerdo, posiblemente mediante la formación de radicales libres oxidantes. Este artículo es un resumen de las informaciones que condujeron a la hipótesis y también presenta ciertas pruebas que la apoyan". Y más adelante: "El estudio de la literatura ha mostrado en varios trabajos ciertas semejanzas entre los efectos de la intoxicación por el oxígeno y los de la irradiación por rayos X. Si se considera que un metabolismo aumentado podría acrecentar la producción de radicales libres y viceversa, no puede sorprender que se hayan observado variaciones de la toxicidad del oxígeno relacionadas con la actividad metabólica. Así por ejemplo se ha observado que una disminución del metabolismo tiene un efecto protector contra la intoxicación por el oxígeno, mientras que un aumento metabólico es perjudicial. Varios trabajos indican que esto es también cierto en la irradiación por rayos X, aunque no está aclarado".

Pero mejor regresemos a la construcción de las ideas de Rebeca Gerschman. Una vez que ella se hubo "apropiado" de las ideas de Ozorio de Almeida y de lo que le decían sus experimentos sobre las glándulas suprarrenales analizó los conceptos clásicos de Paul Bert, quien había estudiado las respuestas fisiológicas del ser humano cuando es sometido a diversas presiones y composiciones gaseosas. Bert, por ejemplo, halló que el oxígeno puro a alta presión genera una toxicidad aguda en el sistema nervioso que se manifiesta con estados convulsivos que recuerdan a la epilepsia (el "efecto Paul Bert").

En particular, Gerschman se interesó por el hallazgo de Bert acerca de que la intoxicación por oxígeno provoca un descenso en el metabolismo. Posteriormente, relacionó tales conceptos con los trabajos de investigadores como J. Argyll Campbell y Denhan Harman, quienes estudiaron el rol de los radicales libres en el envejecimiento celular y su acción como mediadores en los procesos de oxidación.

Ahora bien, recordemos que nos encontramos en la década de 1950; estas ideas todavía resultaban controversiales para la comunidad científica. Muchos especialistas no podían concebir que los radicales libres apareciesen como productos normales del proceso de consumo de oxígeno por organismos aerobios. Hermes Lima dice risueñamente que, en esa época, todos los investigadores

consideraban que el oxígeno era el “chico bueno” del metabolismo y que no podían aceptar que cumpliera un rol diferente. Ahora seguramente comprendemos por qué habíamos dicho que la Universidad de Rochester tenía un pensamiento adelantado para su época en este tema.

Otros investigadores reconocían la acción tóxica del oxígeno, pero la atribuían a que, supuestamente, este elemento inhabilitaba la acción de determinadas enzimas. Hoy sabemos que esto es parcialmente cierto, pero que sólo puede explicar una muy pequeña parte de los efectos tóxicos del oxígeno.

Habíamos dicho que la Dra. Gerschman trataba también con los efectos biológicos de la radiación ionizante. Aquí había otro problema. La radiación ionizante, a partir de su misma definición, tiene la propiedad de arrancar electrones de los átomos. Cuando sobre un organismo vivo, digamos un ser humano, incide radiación ionizante algunos electrones son desprendidos y se liberan en los tejidos del cuerpo. Abusando del vocabulario, podríamos imaginar que la radiación le “agrega” electrones libres a los tejidos. Por ello, la radiación ionizante era conocida como un *agente reductor*. Ello dificultaba aceptar que la acción orgánica de las radiaciones ionizantes en general y de los rayos X en particular es consecuencia de *procesos oxidativos*.

Aquí entra en acción Rebeca Gerschman.

Los experimentos de Gerschman

“Rebeca Gerschman accomplished a great deal scientifically, due in great part to his remarkable intuition.”

Dr. Daniel Gilbert (1996)

La descripción de los experimentos de la Dra. Gerschman puede sugerir que los mismos eran relativamente sencillos; sin embargo, su realización concreta, para la época que nos ocupa, debió ser sumamente compleja. Ella trabajó con una cámara hiperbárica, es decir un recinto lleno de aire en el que podía modificar la presión parcial de oxígeno. En otras palabras, la cámara, cuyo diseño fue obra de la propia Rebeca, le permitía aumentar progresivamente la concentración del oxígeno. La Dra.

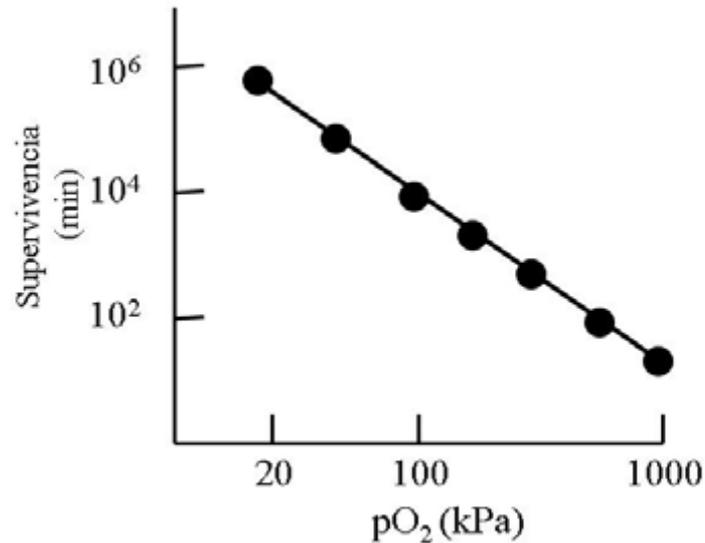


Gráfico I. La toxicidad del oxígeno

El gráfico (en escala doble logarítmica) muestra la reducción en la supervivencia de ratones sometidos a elevadas presiones parciales de oxígeno. Tomado de Boveris (2005), construido a partir de datos de Gerschman y Boveris (1964, citado por Boveris [2005]).

Gerschman colocó ratones en la cámara hiperbárica y fue midiendo el tiempo de vida de los mismos en función de la presión parcial del oxígeno obteniendo un gráfico similar al Gráfico I.

Aquí se advierte con claridad que el aumento de la presión de oxígeno en la cámara daba como resultado una reducción en el tiempo de vida de los ratones. La acción tóxica del oxígeno quedaba perfectamente clara.

Sin embargo, la Dra. Gerschman no se detuvo en ese hecho. Convenció al Dr. Henry H. Blair, Director del Departamento de Radiobiología de la Universidad de Rochester, acerca de la necesidad de combinar el oxígeno a alta presión con la radiación X, a los efectos de establecer si los efectos de uno y otra se reforzaban mutuamente¹⁰. Así fue como Rebeca incorporó a la cámara un tubo de rayos X de forma tal que, a medida que los ratones eran irradiados o dejando un intervalo de tiempo después de la irradiación, efectuaba el incremento paulatino de la concentración de oxígeno en la cámara. El tiempo total de irradiación fue de aproximadamente 35 minutos y la dosis de exposición de 8800

¹⁰ En el "paper" de 1954, Rebeca Gerschman le agradecería al Dr. Blair, por su asesoramiento, estímulo y ayuda en la realización del trabajo.

roentgen¹¹ (hoy este tipo de experimentos puede parecernos muy cruento pero en la época en que se realizaron eran absolutamente comunes. El Dr. Houssay, por ejemplo, sacrificó en sus experimentos incontable cantidad de perros).

En realidad, los experimentos combinando oxígeno y rayos X fueron de dos tipos, a saber:

- a) medir la supervivencia de ratones irradiados e hiperoxigenados, ya sea simultáneamente o con diferentes intervalos y
- b) estudiar la acción protectora que, contra la intoxicación por oxígeno, producen sustancias de naturaleza química variada que ya eran conocidas como capaces de incrementar la resistencia a la radiación.

La Dra. Gerschman encontró lo que ella denominó una “sinergia” o “efecto sinérgico”, entre la acción del oxígeno y la radiación. En otras palabras, los efectos del oxígeno parecían potenciarse al agregar radiación X y viceversa, los efectos característicos de esta última se incrementaban en presencia de oxígeno. En sus propias palabras: *“No sólo se ha demostrado que la anoxia disminuye los efectos letales agudos de las radiaciones ionizantes sobre ratas y ratones y sobre otros sistemas biológicos, sino también que el aumento de las tensiones de oxígeno refuerza el efecto de la irradiación”*.

Esta sinergia era pequeña en cada caso individual pero significativa a nivel estadístico. Notemos que esta insistencia en la naturaleza estadística, probabilística, de los resultados, indica que Rebeca entendía claramente lo que significan los *efectos estocásticos* de la radiación¹².

En otras palabras, la sobrevivencia de los ratones era más breve cuando se aplicaba radiación+oxígeno que cuando sólo se aplicaba oxígeno. Además, cuanto menor era el intervalo de tiempo entre ambas aplicaciones, mayor era la reducción en la vida de los pobres ratones, es decir, el efecto se volvía más significativo.

Por supuesto, comprender e interpretar los experimentos no fue tarea sencilla. Por ejemplo, Rebeca observó que, si la aplicación de oxígeno se producía cinco horas o más después de efectuarse la

11 El roentgen es una unidad de medida de la exposición a la radiación, actualmente casi en desuso. 8800 roentgen es una dosis altísima.

12 El hecho que la “sinergia” referida fuese pequeña es una afirmación de la Dra. Gerschman. El Dr. Fenn, sin embargo, en un trabajo publicado en 1962 indicó que, si se aplicaba solamente radiación, los ratones sobrevivían varios días, pero que con el agregado de oxígeno su vida no sobrepasaba 1 hora. Esto parecería sugerir que la “sinergia” era bastante intensa. No hemos podido establecer la causa de esta discrepancia entre los relatos de la Dra. Gerschman y del Dr. Fenn.

irradiación, los ratones parecían no experimentar ningún incremento en sus procesos patológicos. Esto fue motivo de confusión, pero más tarde se demostró que era consecuencia de que los ratones se encontraban en un estado de anorexia e inanición tal (estado característico de la irradiación con dosis altas, que no se manifiesta inmediatamente sino después de un período de latencia que sigue a la irradiación) que era muy poco lo que el oxígeno, a nivel patológico, podía agregarles.

Otra observación importante fue que si los ratones recibían antioxidantes su resistencia a la acción combinada de oxígeno y radiación se incrementaba.

La Dra. Gerschman formuló entonces su atrevida hipótesis: el oxígeno y las radiaciones ionizantes interactúan con los sistemas biológicos a través del mismo mecanismo, consistente en la formación de especies reactivas del oxígeno y la subsecuente generación de procesos oxidativos. En sus propias palabras: *“Cuando la radiación X y el oxígeno se aplican simultáneamente o con un intervalo de 2 minutos, se observa una neta disminución del tiempo de supervivencia en el oxígeno. El efecto es aún significativo, aunque más pequeño, cuando se aplica el oxígeno 30 minutos a 2 horas después de la irradiación, y falta completamente o es ligeramente negativo después de un intervalo de 5 horas. De los referidos experimentos y de las consideraciones presentadas, parecería que la irradiación y la intoxicación por el oxígeno producen algunos de sus efectos letales por lo menos mediante un mecanismo común, probablemente la formación de radicales libres oxidantes”.*

Quedó así conformada la “Teoría de Gerschman”, que podemos resumir en los siguientes postulados básicos:

- a) La formación de radicales libres del oxígeno constituye un mecanismo molecular común de daño cuando los animales son sometidos a altas presiones de oxígeno y/o a la radiación ionizante. Según Gerschman (que aquí tiene una ligera discrepancia con Michaelis), no todos los procesos oxidativos requieren la formación de radicales libres intermediarios, pero existe evidencia de que tales compuestos efectivamente se forman durante las oxidaciones que tienen lugar en el metabolismo normal.

- b) Si un ser vivo es sometido a la radiación ionizante, la presencia de abundantes cantidades de oxígeno en los tejidos favorecerá la formación de radicales libres y, por lo tanto, la producción de efectos degenerativos radioinducidos.
- c) La toxicidad del oxígeno es un fenómeno continuo.
- d) Un aumento en la presión parcial de oxígeno o una disminución de la defensa antioxidante lleva igualmente al daño molecular y tisular.

La idea, entonces, implica considerar que aquellos agentes que generan un exceso de radicales libres, como el oxígeno o la radiación, son fuente de patologías y daños orgánicos como consecuencia de la generación de “rupturas” en el equilibrio oxidantes-antioxidantes.

El concepto de equilibrio

Habíamos dicho que el hilo conductor en la obra de la Dra. Gerschman fue la noción de equilibrio orgánico, expresada en distintos niveles y campos de aplicación, y las patologías que surgen con la perturbación del mismo. Si es cierto que detrás de la obra de todo científico puede encontrarse un principio subyacente que la fundamenta, unifica y dota de significado, el equilibrio biológico en múltiples y variadas facetas fue el principio básico en el ideario de la Dra. Gerschman.

Repasando los logros de Rebeca Gerschman podemos trazar la Figura N° 4.

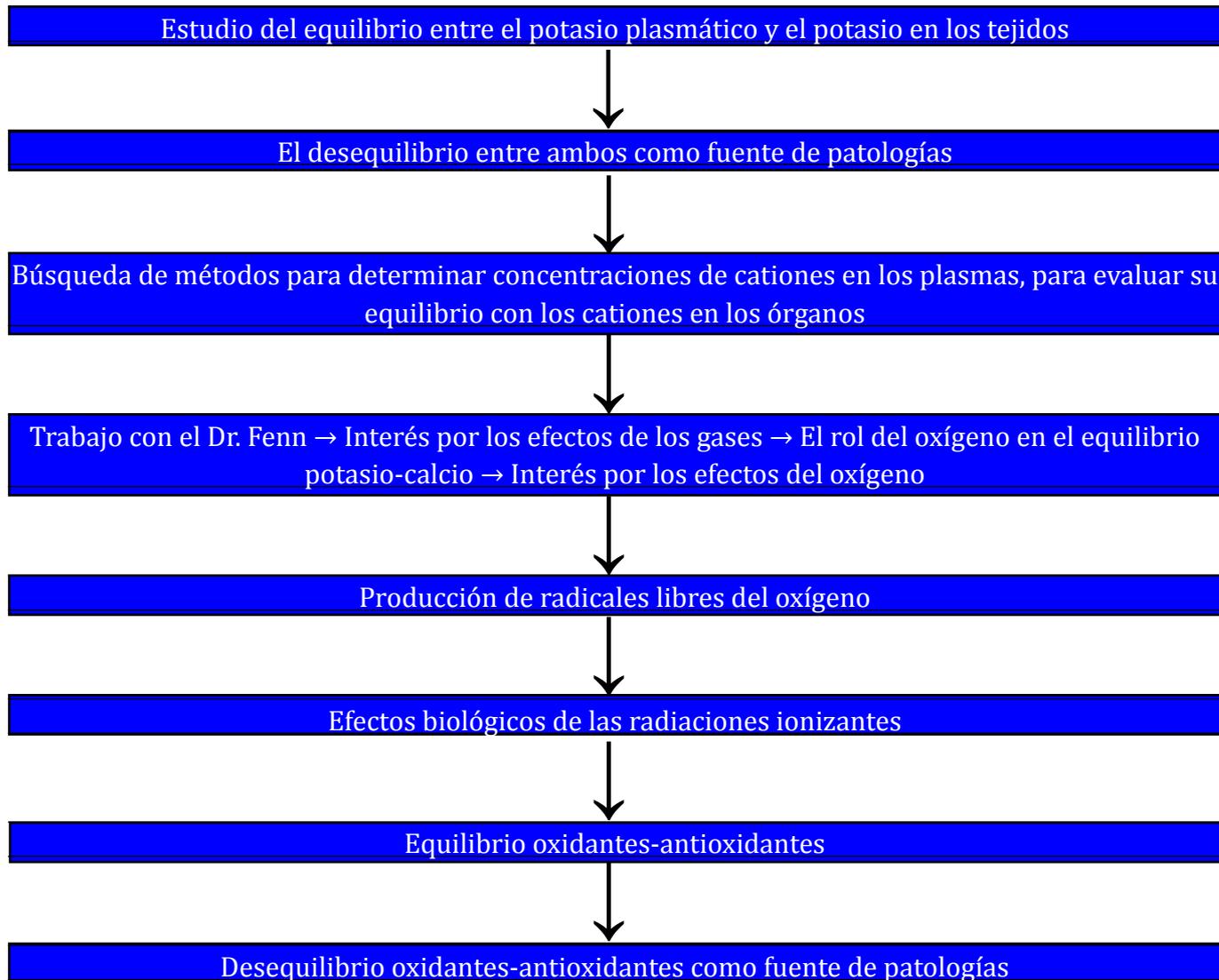


Figura N° 4. La noción de equilibrio en la obra de la Dra. Gerschman

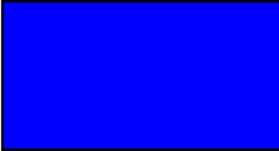
La historia de la producción de la Dra. Gerschman nos revela que toda su obra fue una aplicación de la idea de equilibrio biológico en distintos campos. Existe en su trabajo una continuidad que la conduce, casi sin puntos singulares, desde la determinación de las concentraciones de cationes en los plasmas hacia la teoría de los radicales libres.

¿Son las distintas obras que jalonan el trabajo de un científico islas separadas, carentes de toda comunicación entre sí? ¿O en su obra puede detectarse un *leitmotiv*, especie de tema recurrente que encontramos una y otra vez aún en trabajos sobre problemas, en apariencia, completamente disímiles?

La obra de la investigadora argentina Rebeca Gerschman parece inclinarse hacia la segunda de estas afirmaciones. En efecto, su estudio sobre los cationes sanguíneos, tema en el que era un especialista su mentor el Dr. Fenn, la condujo hacia otra de las áreas de interés de este científico: la toxicidad de los gases respiratorios en general y del oxígeno en particular. Ambos temas estuvieron, en la obra de la Dra. Gerschman, relacionados desde el principio y así encontramos a la concentración del oxígeno como un factor químico importante para la regulación del potasio. Con el tiempo, en este concierto científico el sonido del oxígeno se haría cada vez más intenso y el del potasio casi inaudible. Lo más importante de todo, el *leitmotiv* del trabajo de Rebeca Gerschman, fue la idea de equilibrio orgánico y de la alteración del mismo como causa de diversas patologías.

Equilibrio entre el potasio que contienen las células y el potasio que contienen los plasmas, equilibrio complejo entre las células y el medio interno, equilibrio en las concentraciones del potasio y del calcio, equilibrio entre oxidantes y antioxidantes, entre los radicales libres y aquellos factores que los limitan.

La obra de la Dra. Gerschman consistió, de alguna manera, en *pensar el equilibrio* y los agentes que lo perturban. Los orígenes de esta forma de pensamiento prácticamente se pierden “en la noche de los tiempos”. Desde el equilibrio entre los cuatro humores corporales de los antiguos griegos hasta la medicina científica posterior, la noción de la enfermedad como resultado del desequilibrio entre ciertos agentes orgánicos ha sido central. Podemos mencionar al médico-alquimista suizo Paracelso



(1493-1541) para quien los “venenos” eran agentes exteriores que alteraban el equilibrio del cuerpo. Según Paracelso, la enfermedad podía ser tratada encontrando otra sustancia que compensara el desequilibrio originado por el tóxico.

Y cualquier cosa podía ser un tóxico. Según Paracelso: *“Todas las cosas son tóxicas y ninguna lo es; sólo la dosis determina la toxicidad”*. Salvando las distancias, estas ideas de Paracelso se corresponden plenamente con la postura de la Dra. Gerschman acerca del oxígeno y del equilibrio entre oxidantes y antioxidantes.

En tal sentido, el trabajo de Rebeca es una reflexión sobre un concepto central de la fisiología y su aplicación a diversas situaciones. No se trató, por lo tanto, de un empirismo sin teoría, sino de una búsqueda empírica sistemáticamente orientada a la construcción de un ideal filosófico.

Abriendo nuevas discusiones

Un pequeño comentario: en sus experimentos, Rebeca encontró que los ratones hembras eran ligeramente menos radiosensibles que los machos. Ese hecho se reproduce en todos los mamíferos, incluidos los seres humanos.

En efecto, contrariamente a lo que a priori podría esperarse, las mujeres son entre un 5 y 10% menos afectadas por las radiación que los varones (me refiero a adultos pues en los niños esta relación se invierte). Existen distintas razones para esto, incluyendo el hecho que los genitales femeninos son internos y de esa manera están naturalmente protegidos de la radiación. Pero hoy se estudia la posibilidad de que el mismo estrógeno, una de las hormonas femeninas, actúe como radioprotector debido a sus propiedades antioxidantes que le permiten servir de “equilibrante” de los radicales libres. La mayor radiosensibilidad de las niñas pequeñas quizás se deba a la presencia de niveles más bajos de estrógeno en su organismo.

Esta característica del estrógeno es hoy materia de discusión abierta a partir de los trabajos de Gerschman.

Después de 1954

Cabe destacar que el trabajo de Rebeca Gerschman no terminó, por cierto, en 1954. Por ejemplo, conociendo que las radiaciones ionizantes producen efectos genéticos y a partir de las mutaciones inducidas por la radiación en la bacteria *Esterichia coli*, Gerschman postuló que, siguiendo con la analogía entre radiación y oxígeno, las concentraciones elevadas de este último debían producir mutaciones similares. Fenn, Gerschman *et al* demostraron, en 1957, la existencia efectiva de tales mutaciones resultado del daño cromosómico producido por el incremento en el número de radicales libres. Gerschman también realizó estudios *in vitro* acerca de la acción del oxígeno sobre el ADN, demostrando los cambios que se producen en la viscosidad de este último. En 1958, con experimentos en ratones, corroboró *in vivo* sus previas observaciones. Otras investigaciones de la Dra. Gerschman, posteriores a 1954, implicaron el estudio de la acción de las elevadas presiones del oxígeno sobre hongos y sobre el protozoo *Paramecium caudatus*.

Primero, la Dra. Gerschman verificó que, en una atmósfera de oxígeno puro, estos seres unicelulares son destruidos aproximadamente en dos horas. Y luego, junto con sus colaboradores, filmó una película en la que se mostraba paso a paso el efecto del oxígeno sobre el *Paramecium*. En esta película, una vez más, se mostraba el parecido entre la acción deletérea del oxígeno y la de la radiación ionizante.

Y no sería esta la única o la última vez que la Dra. Gerschman se interesase por el cine científico: veremos más de esta cuestión cuando digamos algo sobre su labor como docente.



Esta imagen, publicada por la Universidad de Rochester en: <http://www.lib.rochester.edu/index.cfm?page=3483&y=1957&v=18&i=5&p=21>, es verdaderamente excepcional, pues constituye prácticamente el único documento gráfico del trabajo de Rebeca Gerschman en Estados Unidos. El texto dice que: "El oxígeno es esencial para la vida, pero también tiene aspectos maléficos. Aquí la Dra. Gerschman y Justin Frost, investigador asistente, están investigando los efectos de moderados incrementos de oxígeno en una rata en una cámara de oxígeno que tiene un recinto de forma tal que el animal puede ser alimentado, inyectado con químicos y pesado sin ser removido de la cámara".

Investigaciones con vegetales

Aunque parezca sorprendente, en la época que nos ocupa la Dra. Gerschman también condujo investigaciones con plantas en colaboración con S.M. Siegel del Instituto de Investigaciones de la Union Carbide. Aquí podemos detectar nuevamente la influencia de Paul Bert pues este investigador estaba interesado en lograr un modelo abarcativo de la interacción del oxígeno con los animales superiores, con las plantas y con los microorganismos.

En 1959, Siegel y Gerschman publicaron un muy interesante trabajo sobre este tema. En la introducción del “paper” afirman que, si bien se habían realizado numerosas investigaciones sobre el rol del oxígeno en el crecimiento de las plantas, no puede decirse lo mismo sobre la cuestión de la toxicidad de este elemento. Ellos estudiaron, por lo tanto, la acción de las elevadas tensiones del oxígeno sobre plantas vasculares y exploraron si las sustancias con efectos radioprotectores para los animales podrían también ser aplicables a los vegetales.

Trabajando sobre 22 especies vegetales diferentes, Siegel y Gerschman demostraron la existencia de efectos tóxicos de considerable magnitud generados por el exceso de oxígeno en las plantas. Estos efectos incluían decoloración, desecación, pérdida de hojas y eventualmente la muerte definitiva de la planta. Comprobaron además que los antioxidantes y radioprotectores son efectivos para controlar o, al menos, moderar tales efectos.

Y algo muy importante: así como Rebeca había demostrado la analogía entre la acción del oxígeno y la de los rayos X, en este trabajo Siegel y Gerschman comprobaron que la misma analogía puede extenderse cuando los vegetales son sometidos a un “shock térmico”, es decir, a un importante incremento de temperatura. Ello los condujo a la conclusión, que explícitamente declaran provisoria, que existe un patrón biológico común de acción para muchos fenómenos diferentes y que este patrón, la acción oxidativa de las especies reactivas del oxígeno, presenta afinidades con el proceso del envejecimiento. Retengamos esta idea cuando estudiemos la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres.

Las críticas

En honor a la verdad, debemos reconocer que los experimentos llevados a cabo por la Dra. Gerschman no fueron concluyentes, ni mucho menos. El mismo Dr. Fenn, su maestro en la Universidad de Rochester, afirmó que la *“interpretación de estos experimentos probablemente no sea directa”*. Fenn aducía que la acción de la radiación sobre un ser vivo es un proceso muy complejo, poco específico, y que los ratones podían morir como consecuencia de efectos radioinducidos que no tenían relación con el oxígeno. En su opinión, las pruebas acerca de la relación entre el oxígeno y la acción de la radiación eran sólo indirectas y resultaba necesario repetir los experimentos bajo diferentes condiciones, modificando algunas de las variables y parámetros en juego. Sin embargo, en una afirmación casi profética, Fenn aclaró que, si bien no podía considerar que la tesis de Gerschman estuviera demostrada, *“sentía que las futuras investigaciones no conducirían a rechazarla”*.

De hecho, en 1966, doce años después de la publicación del trabajo de 1954, Fenn y dos de sus colaboradores publicaron un trabajo en el que contrastaron favorablemente las ideas de Gerschman sometiendo simultáneamente a radiación X y altas concentraciones de oxígeno a la mosca de la fruta, la famosa *Drosophila*. En la introducción de este “paper” se advierte el aprecio científico que Fenn sentía por Gerschman. Dice que la similitud entre radiación y oxígeno era conocida desde hacía tiempo pero que nunca había sido enfatizada como en la teoría de los radicales libres de Gerschman. Una y otra vez, aclara que los resultados de sus experimentos concuerdan con los de nuestra investigadora, hasta el punto que el trabajo parece haber sido publicado como un reconocimiento hacia la Dra. Gerschman.

Volvamos a 1954. Es interesante contrastar los comentarios de los evaluadores del trabajo de Gerschman con la posterior recepción del mismo en la comunidad científica. De hecho, Rebeca se emocionó profundamente cuando abrió el sobre que contenía la evaluación del manuscrito que ella y sus colaboradores habían remitido a la revista *Science*. Textualmente, decía: *“We are there lifted to a higher plane of observation in which the similarity of the two effects is established, first by citation of the literature, secondly by the submission of new data showing cumulative effects”* (“Nos hemos elevado a



un plano superior de observación en el cual la similaridad entre los dos efectos resulta establecida, primero por citas en la literatura, en segundo lugar por la presentación de nuevos datos que muestran los efectos acumulativos”). En adición a esto, en una carta fechada el 28 de enero de 1954, el editor de *Science* le decía que: *“I am very glad to say that the paper by Gerschman et al has not only been accepted for publication in Science, but also will be scheduled as a sublead article”* (“Estoy muy contento de afirmar que el paper de Gerschman *et al* no sólo será aceptado para su publicación en *Science*, sino que también será programado como un artículo relevante”).

La reacción de la comunidad científica, sin embargo, fue muy distinta a la de los evaluadores del trabajo. En efecto, las primeras observaciones de Gerschman, lejos de ser aceptadas, suscitaron en sus colegas críticas y posturas que cubrían una amplia gama, desde la indiferencia hasta la más obstinada de las resistencias. B. Halliwell, del Royal Brompton Hospital de Londres, en un trabajo sobre la historia de los radicales libres, afirmó que *“estos conceptos no capturaron la imaginación de muchos científicos”*. Como un ejemplo concreto de la reacción suscitada por la publicación inicial de la Teoría de Gerschman, citemos un párrafo de un trabajo de 1963, realizado por investigadores del *National Naval Medical Centre*, obviamente muy interesados en el tema: *“However, action through the formation of hydrogen peroxide from free radicals must be regarded with some scepticism”* (“Sin embargo, la formación de peróxido de hidrógeno a partir de radicales libres debe ser tomada con cierto escepticismo”). Seguidamente, mencionan datos experimentales que, si bien no son totalmente opuestos a las ideas de Gerschman, al menos contribuyen a ponerlas en duda.

Según Daniel L. Gilbert, co-autor del trabajo de 1954, parte de aquel inicial rechazo se debió *“a la falta de conocimientos básicos en la comunidad científica para comprender los novedosos planteos de Gerschman”*.

Esta última observación, sin embargo, debe ser matizada. El Dr. Boveris, ex-decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, en una comunicación personal con el autor de esta obra atribuyó dicha actitud a una característica epistemológica específica de las ciencias biomédicas, consistente en el rechazo de las investigaciones de tipo teórico o de las hipótesis de trabajo carentes de una base

experimental rigurosamente sólida y la exclusiva aceptación de las hipótesis obtenidas *a posteriori* de un gran número de experimentos. Por supuesto que el trabajo de la Dra. Gerschman tenía apoyo experimental pero el hecho es que sus hipótesis fueron planteadas *a priori* de los experimentos.

El Dr. Boveris también mencionó cierta reticencia de los gobiernos a informar sobre los experimentos que involucren el empleo de radiaciones ionizantes¹³. También debemos tener en cuenta que los experimentos conducidos por otros investigadores daban resultados confusos que coincidían sólo en parte con lo propuesto por Rebeca. Investigadores de la Universidad de Cornell, por ejemplo, trabajando con el parásito *Mormoniella*, encontraban que la similitud radiación-oxígeno se cumplía en las etapas larvarias del animal pero que la respuesta de los adultos a estos dos factores era muy diferente, dado que se volvían más resistentes a la radiación pero más sensibles al oxígeno.

Por otra parte, en el trabajo de Rebeca Gerschman pueden notarse algunas deficiencias metodológicas, a saber:

- a) Rebeca conoció que las radiaciones producen alteraciones patológicas en los tejidos mediante la formación de radicales libres a través del trabajo de Ozorio de Almeida, publicado en 1934 y realizado en las primeras épocas de la investigación sobre radiación. Ella comparó tales alteraciones con las que observaba experimentalmente al aplicar oxígeno a alta presión en ratones de laboratorio. Sin embargo, la Dra. Gerschman nunca realizó experimentos sistemáticos propios referidos exclusivamente a la acción de las radiaciones ionizantes a nivel celular y tisular.
- b) Ya habíamos dicho que los experimentos de Gerschman consistían en someter, simultáneamente, a ratones a elevadas presiones de oxígeno y dosis altas de radiación X. La Dra. Gerschman fue tomando nota del tiempo que tardaban los ratones en morir para diferentes valores de la presión de oxígeno. Pero *siempre mantuvo fijo el valor de la dosis de radiación*, lo que podría ser su aspecto metodológico más criticable. Si se tienen dos variables, digamos A y B, lo más lógico es modificar primero A, dejando B constante, y luego variar B dejando fijo A. Además, Gerschman siempre trabajó con radiación X, sin probar otras formas de radiación

¹³ El Dr. Boveris le comunicó al autor que, en los congresos y revistas internacionales sobre ciencias biomédicas, la información que aparece sobre este tema es mínima. Esta comunicación fue efectuada en 2007, es muy posible que actualmente la tendencia se haya revertido.

ionizante, como los rayos α , β , o γ (cuya obtención y manipulación, por cierto, es más compleja que la de un tubo de rayos X). Aquí entendemos por qué el Dr. Fenn sugería *“repetir los experimentos modificando las condiciones”*.

El Dr. Irwin Fridovich quien, como veremos, tiempo después contribuiría a sustentar experimentalmente la teoría de la Dra. Gerschman, al referirse a las deficiencias metodológicas de su trabajo, calificó la hipótesis de Gerschman como *“una intuición brillante de una época pre-científica”*.

El carácter intuitivo de los primeros hallazgos de la Dra. Gerschman no es, por cierto, algo excepcional en la historia de la ciencia. Según L. Bassols, y continuando con la cuestión de las radiaciones, digamos que tal carácter ha sido hallado en los primeros descubrimientos de Marie y Pierre Curie, si bien debe reconocerse que los mismos tenían un considerable apoyo experimental.

No queda claro si la condición femenina de la Dra. Gerschman fue un factor importante para el rechazo hacia sus teorías, inicialmente experimentado por la comunidad científica. Si tal rechazo respondió a cuestiones de género, ciertamente las mismas no fueron demasiado explícitas y, de hecho, no tuvieron influencia alguna sobre su candidatura al Premio Nobel que ocurriría, como relataremos más adelante, hacia los últimos años de su vida. Es muy probable que la problemática de género o el menosprecio por las aptitudes científicas de las mujeres haya estado presente en algunos integrantes del grupo del Dr. Houssay pero no en Houssay mismo, a quien todos reconocen una mentalidad que estaba por encima de tales cuestiones. De hecho, la frase cómica en la que afirmó que Rebeca era una *“mujer de pelo en pecho”* parece haber sido pronunciada para defender a la Dra. Gerschman de la misoginia de algunos de sus colegas. Según el Dr. Daniel Gilbert: *“Hoy, todavía existen algunos prejuicios contra las mujeres profesionales; a la altura de su carrera científica (se refiere a la de Rebeca) tales obstáculos eran mucho más pronunciados. Ella tuvo perseverancia y visión científica y se elevó sobre estas barreras”*. El Dr. K.B. Storey, autor de un monumental tratado sobre metabolismo, suscribe la misma opinión y llama la atención acerca de que las reacciones biológicas de oxidación que hoy son universalmente aceptadas, fueron planteadas por Gerschman hace décadas. Para el Dr. Alberto Boveris, hacia 1950 se aceptaba a las mujeres como colaboradoras, pero no como gestoras de

la investigación; al mismo tiempo reconoce que, sin embargo, con respecto a la Dra. Gerschman, este tipo de discriminación no fue en Argentina demasiado acentuado.

Igualmente, no puede decirse que la Dra. Gerschman haya sido una militante por los derechos de la mujer o que tal problemática haya sido muy explícita en su obra.

Más allá de las críticas que puedan formularse o de la influencia o no de cuestiones de género, lo cierto es que la intuición de Gerschman fue realmente brillante y avanzada para su época. Antes de enviar el manuscrito de su trabajo a la revista *Science*, Rebeca redactó cinco versiones diferentes y las sometió a la consideración del Dr. Houssay, pidiéndole que eligiera la mejor. Las versiones diferían en el énfasis que se otorgaba en cada una a la especulación y a la experimentación.

Existen distintos relatos acerca de la respuesta dada por Houssay. Algunos indican que contestó: *“Hija, todas las versiones son excelentes, envíe inmediatamente cualquiera de ellas”* Otros, quizás más acertados, señalan una respuesta diferente: *“Usted se va a quemar. No tomarán en serio su hipótesis, pero en los treinta años siguientes se publicarán muchísimos trabajos experimentales que terminarán fundamentándola. De entre esos trabajos saldrá algún Premio Nobel”*.

Si la segunda fue realmente la afirmación de Houssay, hubo de resultar profética, aunque sólo en parte. Realmente, a partir de los trabajos de Gerschman no surgió ningún Premio Nobel. Pero sí se desarrollaron una infinidad de estudios, métodos terapéuticos, ideas, teorías y conceptos científicos, generados, en muchos casos, por hombres y mujeres de ciencia que jamás escucharon el apellido Gerschman.

La teoría comienza a recibir apoyos: la superóxido dismutasa

“Las causas de las propiedades deletéreas del oxígeno permanecieron obscuras hasta la publicación de la Teoría de Gerschman en 1954”

T. Coisne (2007)

La superóxido dismutasa es una enzima intracelular antioxidante cuya función biológica es proteger a las células de las agresiones de los radicales libres del oxígeno generados en los procesos de respiración celular¹⁴. Fue descubierta en 1969 por Joe McCord y el ya mencionado Irwin Fridovich. Se trata, entonces, de un antioxidante que se genera naturalmente en los tejidos de los mamíferos y cuya función orgánica convalida fuertemente las ideas de Rebeca Gerschman. Según el Dr. Boveris, este descubrimiento “*produjo una revolución en las ciencias biomédicas*”.

¹⁴ Que tienen lugar principalmente en las mitocondrias, las organelas responsables de los procesos energéticos intracelulares.

Y fue el primer hallazgo de muchos otros que siguieron, relativos a la existencia y a la tarea de los antioxidantes en el cuerpo humano. La función de éste y otros catalizadores biológicos es, justamente, transformar las ERO en moléculas menos peligrosas o reparar los daños que éstas ya hayan producido. En 1978, McCord y Fridovich publicaron una revisión definitiva del rol de la superóxido dismutasa en los procesos inflamatorios y en la reparación de las lesiones celulares. Todo ello en perfecta “sintonía” con la Teoría de Gerschman.

Dejemos la palabra al Dr. Alberto Boveris: “*Este nuevo campo creció a una velocidad sorprendente. Se describieron las fuentes celulares del radical superóxido y peróxido de hidrógeno; se reconocieron las distintas vitaminas y enzimas antioxidantes y se estableció que el concepto de desbalance entre los prooxidantes y los antioxidantes tenía un significado patológico. Todos estos conceptos llevaron a releer y a valorar el aporte original dado por Rebeca Gerschman*”.

De hecho, el propio Fridovich, en un artículo publicado en 1975, refiriéndose al trabajo de Gerschman de 1954, afirmó que: “*Similarities between the lethality of oxygen and on ionizing radiation led, in 1954, to the theory that the undisciplined reactivities of free radicals were the root cause of oxygen toxicity. This was a remarkably prescient theory considering the paucity of information concerning the generation and scavenging of specific free radicals in biological systems available at that time. The developments of recent years have provided a firm foundation for a reasonable discussion of the basis of oxygen toxicity.*” (“La similitud entre la letalidad del oxígeno y la radiación ionizante llevó, en 1954, a la teoría de que la reactividad de los “indisciplinados” radicales libres es la causa de la toxicidad

del oxígeno. Esta era una teoría clarividente, considerando la escasez de información relativa a la creación y eliminación de determinados radicales libres en los sistemas biológicos disponible en ese momento. Los acontecimientos de los últimos años han proporcionado una sólida base para una discusión razonable de los fundamentos de la toxicidad del oxígeno”).

Con estos hallazgos, por lo tanto, la Teoría de Gerschman recibió una importante confirmación y los científicos debieron abandonar sus reticencias hacia el modelo de los radicales libres del oxígeno y otorgarle su justo lugar entre los aportes fundamentales para la biología y la medicina modernas. De hecho, hoy se sabe que, en condiciones normales, entre el 2 y el 4% del oxígeno consumido por las células vivas genera productos nocivos para ellas.

Para sintetizar, entonces, digamos que la teoría de Gerschman se basa en tres postulados básicos:

- a) Las ERO constituyen un mecanismo molecular común de daño cuando los animales son sometidos a altas presiones de oxígeno y a la radiación ionizante.
- b) El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes produce los efectos tóxicos.
- c) La producción de especies reactivas del oxígeno es un fenómeno continuo con implicaciones en el envejecimiento y la carcinogénesis.

Actualmente, estos postulados se mantienen vigentes y constituyen la base para múltiples investigaciones.

De hecho, la medicina moderna ha asignado un papel preponderante al estrés oxidativo y a las formas reactivas del oxígeno en múltiples procesos fisiopatogénicos tales como cáncer, envejecimiento, diabetes, aterosclerosis, trastornos cerebrovasculares, inflamatorios y otros. La toxicidad de los reactivos del oxígeno se ha vuelto un tema importante incluso para el trasplante de órganos, particularmente el trasplante de riñón.

Podemos trazar la siguiente lista de condiciones clínicas, necesariamente incompleta, en las que

participa el estrés oxidativo (lo que no implica, por supuesto, que sea la única causa o el único factor involucrado):

Daño inflamatorio/inmune: Glomerulonefritis, vasculitis, artritis reumatoidea, síndromes autoinmunes, lupus.

Isquemia-reperfusión: Post-infarto de miocardio, post-shock cerebro-vascular, trasplante de órganos.

Sobrecarga de hierro/cobre: Hemocromatosis, talasemia, multitransfusiones, enfermedad de Wilson.

Shock séptico y similares: Síndrome de inflamación sistémica (SIRS), shock séptico, falla multiorgánica (MOF).

Alcoholismo: Hepatopatía alcohólica, miopatía alcohólica, neuropatía alcohólica.

Patologías pulmonares: Hiperoxia, displasia broncopulmonar, enfisema, distrés respiratorio del adulto, enfermedad pulmonar del recién nacido.

Sistema cardiovascular: Aterosclerosis, toxicidad de adriamicina, Enfermedad de Keshan, síndrome metabólico, disfunción endotelial.

Riñón: Síndrome nefrótico autoinmune, nefrotoxicidad de Pb, Cd y Hg, hipertensión dependiente del sistema renina-angiotensina.

Cerebro - Sistema Nervioso Central: Hiperoxia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple.

Ojos: Cataratas, fibroplasia retrolental, degeneración macular.

Piel: Irradiación solar (porfiria).

Envejecimiento: Envejecimiento normal y acelerado (progeria y deportistas).

Eritrocitos: Toxicidad de Pb y fenilhidrazina, fotooxidación de protoporfirinas, malaria, anemia de Fanconi.

Tracto gastrointestinal: Isquemia-reperfusión del intestino.

Daño por radiaciones: Acción general de las radiaciones.

Por su alta inestabilidad atómica, los radicales libres colisionan con una biomolécula y le sustraen un electrón, oxidándola. La biomolécula pierde de esta manera su función específica en la célula. Si se trata de lípidos se dañarán las estructuras que son ricas en ellos, esencialmente las membranas celulares y las lipoproteínas. El daño de las membranas produce alteraciones en su permeabilidad, conduciendo al edema y a la muerte celular.

En el caso de las proteínas, se oxidan preferentemente los aminoácidos fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y metionina. Como consecuencia, se producen distintos procesos químicos (“entrecruzamientos de cadenas peptídicas, fragmentación de las proteínas y formación de grupos carbonilos”), todos ellos conducentes a condiciones patológicas.

Las decenas de miles de enzimas que regulan el metabolismo celular son proteínas, así como los transportadores iónicos de membrana, los receptores y los mensajeros celulares. Algunos órganos, por ejemplo el cristalino, se hallan constituidos en más de un 90% por proteínas. La evidencia sugiere que la enfermedad de cataratas es consecuencia de la oxidación proteica del cristalino. Por cierto, y aunque todavía es muy temprano para formular conclusiones definitivas, digamos que las cataratas conforman una de las patologías más frecuentes en los trabajadores que por su profesión reciben dosis de radiación de cierta importancia (cirujanos, técnicos de radiología intervencionista, etc.). De confirmarse estos hechos, constituirían un importante aval para el modelo que vincula acción de la radiación con mecanismos oxidativos.

Los radicales libres pueden formarse en cualquier parte del organismo, incluso en la piel, donde

tiene importancia la radiación ultravioleta solar y la polución ambiental. Los efectos degenerativos producidos en la piel por la radiación solar se conocen como *daños actínicos*. La melanina de la piel tiene un efecto protector gracias a su acción estabilizadora de los radicales libres y a su capacidad para inhibir las reacciones de oxidación que las ERO pueden generar. Sin embargo, la melanina misma también puede ser fuente de radicales libres con efectos nocivos para la piel. El estrés oxidativo en la epidermis es parcialmente responsable de la fotocarcinogénesis (producción de cáncer por radiación solar) debida a la inducción de mutaciones genéticas en las células con capacidades de división activa de algunas capas de la piel. En general, esto es consecuencia de la exposición excesiva al sol y a la contaminación ambiental, lo que justifica la investigación a nivel cosmetológico en antioxidantes e inhibidores de radicales libres.

Otra molécula que es dañada por las ERO es el ADN, en el que se producen bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en la duplicación celular, en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis y en la pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño al gen o a los genes específicamente relacionados con ella.

Capítulo IV

La Teoría de Gerschman – sus aplicaciones

Las aplicaciones

Los medios de comunicación nos bombardean constantemente con propagandas relativas a los efectos benéficos de los antioxidantes: para detener el envejecimiento, para conservar la lozanía de la piel, para frenar la caída del cabello. Si bien todas estas aplicaciones pueden tener algún fundamento se está muy lejos de haber constatado fehacientemente su efectividad. En este capítulo, en el que nos ocuparemos de las aplicaciones prácticas de la Teoría de Gerschman vamos a dejar de lado, consciente y voluntariamente, todo lo que la “sabiduría mediático-comercial” quiere vendernos o hacernos creer. Vamos a concentrarnos exclusivamente en aquellas aplicaciones cuyo valor científico es incuestionable.

Aquí va, entonces, la pregunta: la Teoría de Gerschman, los hallazgos conceptuales y experimentales de Rebeca Gerschman, pueden habernos resultado muy interesantes, pero...¿encontraron alguna aplicación práctica? ¿Tienen algún efecto concreto, algo que palpablemente haya mejorado la calidad de vida de muchas personas?

La respuesta es: sí. Primero que todo, veamos algo que la teoría permitió explicar.

La Retinopatía del Prematuro

La Retinopatía del Prematuro (ROP), también conocida como Fibroplasia Retrolental, ocurre en al-

gunos niños que nacen prematuramente. La ROP consiste en el desarrollo anormal de los vasos sanguíneos en la retina y comúnmente comienza durante los primeros días de vida, pudiendo progresar rápidamente, en algunos casos causando ceguera en cuestión de semanas. Esto sucede debido a que el ojo se desarrolla velozmente durante las semanas 28-40 de gestación. El abastecimiento de sangre a la retina comienza en la semana número 16, en el nervio óptico, y los vasos sanguíneos se desarrollan desde ese punto, hacia los bordes de la retina hasta la hora de nacer. Cuando un niño nace prematuramente, este crecimiento normal de los vasos sanguíneos se detiene y comienzan a crecer vasos anormales. Con el transcurso del tiempo este crecimiento de los vasos produce una cicatriz de tejido fibroso¹⁵ que puede conducir al desprendimiento de la retina y, eventualmente, a la ceguera.

15 Para una explicación de la naturaleza del tejido fibroso, ver más adelante.

La ROP fue especialmente significativa en el período 1941-1953, durante el cual alrededor de 12000 bebés, en todo el mundo, perdieron la vista como consecuencia de esta enfermedad. El muy conocido músico y cantante Steve Wonder, nacido en 1950, fue uno de ellos.

Rebeca Gerschman escuchó una conferencia sobre el tema e, inmediatamente, tuvo una idea brillante. Pensó que la formación anormal de vasos sanguíneos era consecuencia de un exceso de oxígeno en las incubadoras. Rebeca intuyó que la aplicación de oxígeno en forma terapéutica para personas adultas generalmente no implica dosis o períodos de tiempo excesivos, pero que los bebés prematuros a veces reciben tratamientos “intensivos” en oxígeno. Además, ella conocía trabajos de otros investigadores, en los que se demostraba que la retina de los infantes es más sensible al oxígeno que la de los adultos. Estas ideas la condujeron a publicar, en 1954, un trabajo experimental acerca de los efectos de las altas concentraciones de oxígeno en la retina de ratones.

Casi al mismo tiempo, dos investigadores ingleses desde otro marco conceptual, llegaron a las mismas conclusiones que Rebeca y las confirmaron experimentando con ratas. La respuesta definitiva surgió con un experimento muy controvertido, por sus implicaciones éticas, realizado en Estados Unidos. Consistió en analizar la incidencia de la ROP en dos grupos de bebés prematuros, colocados en dos diferentes incubadoras, una con un nivel de oxígeno superior al de la otra. La incidencia de la ROP fue significativamente menor en el grupo que tenía el nivel más bajo de concentración de oxígeno.

Generalmente, la historia recuerda a los dos investigadores ingleses y pasa por alto la sugerencia de nuestra científica, sin embargo, no estamos exagerando la contribución de la Dra. Gerschman en este tema. Existe un documento muy valioso que testimonia la importancia de su aporte. Es el *Rochester Review* de 1957 que ya hemos citado previamente. En el mismo, leemos que: *“Excessive use of oxygen for premature babies stands convicted as the principal cause of the blinding disease retrolental fibroplasia...It had become the leading cause of blinding in premature infants before the role of excessive oxygen in this disorder was discovered... The University of Rochester Medical Center was one of the first institutions in the nation to observe that symptoms just like retrolental fibroplasia could be induced in newborn mice simply by letting them breathe 70 per cent of 1 atmosphere of oxygen...This important work was done principally here by Dr. Rebeca Gerschman, Assistant Professor of Phisiology. She has also been following other aspects of oxygen’s ‘bad side’ and has even found ways of turning it to good use for research”* (“El uso excesivo de oxígeno para los bebés prematuros ha sido condenado como la causa principal de la ceguera generada por la fibroplasia retrolental ... Se había convertido en la principal causa de ceguera en los bebés prematuros antes que la función del exceso de oxígeno en este trastorno fue descubierto ... El Centro Médico de la Universidad de Rochester fue una de las primeras instituciones en el país donde se observó que los síntomas de la fibroplasia retrolental pueden ser inducidos en ratones recién nacidos simplemente con dejarlos respirar una atmósfera con un 70 por ciento de oxígeno ... Esta importante obra aquí se llevó a cabo principalmente por la Dra. Rebeca Gerschman, Profesor Adjunto de Fisiología. Ella también ha estado siguiendo otros aspectos del ‘lado malo del oxígeno’ e incluso ha encontrado la forma de otorgarle un buen uso a su investigación”).

Como siempre sucede, este “olvido” acerca de las ideas de Gerschman no obedece a un único factor. Hemos hallado un paper de 1994 en la que se menciona su trabajo de 1954, pero se le critica, con cierta dureza, no haber tenido en cuenta efectos tales como la formación de nuevos vasos sanguíneos en los ojos de los ratones, como respuesta a la hiperoxia. No estamos en condiciones técnicas de formular una opinión propia sobre la cuestión, pero vemos que en su trabajo siempre hubo algunas pequeñas “manchas” que hicieron perder de vista la relevancia de sus ideas básicas.

Hoy sabemos que la hiperoxia es sólo una de las causas de la ROP, que existen otras y que incluso la anoxia puede motivar esta patología. Pero el hecho nos demuestra, de todas formas, la gran potencia explicativa de las ideas de Gerschman.

Las aplicaciones más concretas de estas ideas conciernen a una disciplina médica fundamental: la radioterapia. De ella, entonces, tendremos que decir algunas palabras.

La radioterapia

La radioterapia es un tipo de tratamiento oncológico que utiliza las radiaciones ionizantes para eliminar las células tumorales. La radioterapia actúa sobre los tumores, destruyendo las células malignas e impidiendo que crezcan y se reproduzcan.

Los tejidos tumorales son más sensibles a la radiación que los tejidos normales y no pueden reparar el daño producido de forma tan eficiente como lo hace el tejido normal, de manera que son destruidos más rápidamente que los tejidos sanos, bloqueando así el ciclo celular patológico.

La radioterapia se utiliza desde hace un siglo, habiéndose consolidado como disciplina médica en 1922. Ha evolucionado con los avances científicos de la Física, de la Oncología y de la Informática, habiendo mejorado tanto los equipos como la precisión, calidad e indicación de los tratamientos. Se estima que más del 50% de los pacientes con cáncer precisarán tratamiento con radioterapia para el control tumoral o como terapia paliativa en algún momento de su evolución.

El problema es que no todos los tumores responden de igual forma ante las radiaciones ionizantes. Algunos, los denominados “tumores sensibles”, son intensamente afectados por la radiación, mientras que otros no. Veamos entonces cómo se relaciona esto con las ideas de Rebeca Gerschman.

El oxígeno en la radioterapia

Uno de los dogmas básicos de la radiobiología contemporánea afirma que *“el oxígeno es el radiosensibilizante universal”*.

Esto quiere decir lo siguiente: los distintos órganos y tejidos presentan diferentes niveles de radiosensibilidad; en otras palabras, algunos son más fácil y rápidamente afectados por la radiación que otros. Por ejemplo, la médula ósea roja y la mucosa genital son los tejidos más radiosensibles del cuerpo, mientras que los tejidos nervioso y muscular son muy poco sensibles a la acción de la radiación. Las causas de esto son complejas y no nos interesan en este momento.

El tema es que la radiosensibilidad puede modificarse por distintos factores. Existen procedimientos para volver un órgano más radiosensible y procedimientos para reducir su radiosensibilidad. Entre los factores involucrados en estos procesos tenemos fenómenos físicos, químicos y biológicos, pero de todos ellos el más importante es la presencia (o ausencia) de oxígeno.

Con lo que hemos estudiado hasta ahora, el lector podrá comprender con alguna facilidad la causa de este hecho. Desde el punto de vista del contenido de oxígeno, un órgano puede encontrarse en condiciones aeróbicas (plena oxigenación), de hipoxia (oxigenación baja) o de anoxia (oxigenación prácticamente nula). Preguntamos: ¿en cuál de estos tres estados el órgano en cuestión será más radiosensible?

La respuesta es obvia: en condiciones aeróbicas. La presencia de oxígeno favorece los procesos oxidativos que resultan de la generación de las ERO y, si se irradia un tumor altamente oxigenado, el efecto será similar a lo que ocurría con los ratones durante los experimentos de Gerschman.

Decíamos antes que no todos los tumores responden de igual forma ante las radiaciones ionizantes. Con lo que acabamos de aprender podemos precisar esa afirmación diciendo que no todos los tumores presentan la misma radiosensibilidad. Por ejemplo, las neoplasias¹⁶ malignas que presentan un elevado contenido de sangre (y, por consiguiente, de oxígeno) son altamente radiosensibles, mientras que los tumores nodulares avasculares, pobremente irrigados y por lo tanto en condiciones

¹⁶ Proliferación anormal de células.

de hipoxia, son de radiosensibilidad baja. Por otra parte, dentro de un mismo tumor, aún cuando se encuentre vascularizado, existen zonas hipóxicas resistentes a los tratamientos de radioterapia. Las investigaciones médicas demuestran que es posible superar esta radioresistencia, hasta cierto punto, con distintas medidas tales como el aumento de la presión de oxígeno dentro del tumor [lograda respirando aire con alto contenido de oxígeno, suministrando eritrocitos (glóbulos rojos), etc.] y la administración de agentes químicos radiosensibilizantes.

El lector ya podrá imaginar que aquí nos interesa la cuestión del oxígeno. Por supuesto, siempre pueden encontrarse antecedentes y, justo es reconocerlo, previamente a la Dra. Gerschman, hubo otros científicos que estudiaron la relación entre oxígeno y radiaciones. Es posible que las primeras observaciones al respecto hayan sido realizadas en 1909 por G. Schwarz en Alemania, al observar que la reacción que se producía en su antebrazo tras ponerlo en contacto con un aplicador de radium (un elemento químico radiactivo) se reducía si presionaba con fuerza el aplicador contra el antebrazo. Schwarz, correctamente, atribuyó esta disminución de la reacción a la interrupción del flujo sanguíneo, y a la consiguiente reducción en la oxigenación del antebrazo. En 1921, H. Holthusen observó que los huevos del gusano *Ascaris* eran relativamente resistentes a la radiación en ausencia de oxígeno, una observación erróneamente atribuida a la ausencia de divisiones celulares bajo esas condiciones. Los estudios de E. Petry, en 1923, acerca de los efectos de la radiación sobre semillas vegetales, completaron lo que se conoce como la “conexión alemana”. Petry demostró que la radiación inhibe la germinación solamente en presencia de oxígeno en lo que se considera la primera demostración explícita de la relación entre oxígeno y radiación. En la década de 1930, el británico J. C. Mottram experimentó con la relación entre oxígeno y radiosensibilidad en cortes tumorales y, en 1953, es decir casi al mismo tiempo que los trabajos de Gerschman, su continuador L. H. Gray (quien daría su nombre a una unidad de medida de la dosis de radiación) y sus colaboradores informaron que las células hipóxicas son entre dos veces y media y tres veces más resistentes a la radiación que las células oxigenadas. Pero se trató siempre de observaciones o hechos experimentales carentes de una teoría o un modelo global que permitiera explicarlos completamente. La primera, en ese sentido, fue Rebeca Gerschman.

Desde 1960 se comenzó a suministrar oxígeno hiperbárico (a alta presión), en conjunción con la radiación ionizante, a los efectos de maximizar la acción de esta última. El suministro de oxígeno se efectúa colocando al paciente en una cámara hiperbárica.

La técnica, por lo tanto, reproduce en condiciones terapéuticas los experimentos de Gerschman, y a sus ideas debemos, entonces, esta forma de tratamiento. Citando nuevamente el *Rochester Review* de 1957: *“Dr. Gerschman and her colleagues have noticed striking similarities between some of the bad effects produced by oxygen and the harm done by x-ray radiation... Adding oxygen to x-ray treatment seems to increase the effect of the radiation under some circumstances. Several investigations are now considering using oxygen in the x-ray treatment of tumors”*. (“La Dra. Gerschman y sus colegas han notado similitudes entre algunos de los efectos negativos producidos por el oxígeno y el daño causado por la radiación X... La adición de oxígeno al tratamiento con rayos X parece aumentar el efecto de la radiación en algunas circunstancias. Varias investigaciones están considerando el uso de oxígeno en el tratamiento con rayos X de los tumores”).

En homenaje a la verdad, debemos aclarar que la combinación de oxígeno hiperbárico y radiación ionizante no es algo sencillo. Investigadores australianos estudiaron la historia y los resultados de esta técnica (como es habitual sin mencionar a Rebeca Gerschman) y encontraron que, después de un cierto entusiasmo inicial y de haberse adoptado en varios centros de todo el mundo, las dificultades inherentes a su aplicación práctica y el advenimiento de agentes radiosensibilizantes que pueden suministrarse por vía oral, dieron como resultado el abandono del enfoque combinado radiación-oxígeno durante la década de 1980. Sin embargo, estos investigadores también afirman que el oxígeno hiperbárico, como herramienta radiosensibilizante, se abandonó antes de realizarse una evaluación equilibrada de su verdadero impacto clínico. Agregan que una búsqueda sistemática podría revelar nuevas evidencias en favor de esta técnica y, después de efectuar una extensa revisión de todas las investigaciones clínicas disponibles, concluyeron que la radioterapia con oxígeno hiperbárico promete reducir la mortalidad debida a distintos tipos de tumores, así como la recurrencia de los mismos. Entre tales tumores destacan los de cabeza, cuello y cuello uterino, aunque reconocen que tales resultados deben ser interpretados con cautela. En el mismo trabajo se advierte que el enfoque radiación-oxígeno puede tener efectos secundarios adversos, tales como crisis epilépticas

por toxicidad del oxígeno y efectos tisulares graves por acción de la radiación. Concluyen entonces que la aplicación de la técnica de ninguna manera podría ser rutinaria y que es imprescindible mayor investigación.

No debe sorprendernos que estos temas aún permanezcan abiertos y que no esté dicha la última palabra. Para decirlo con la prosa del médico e historiador de la medicina Federico Pégola: *“Mientras que el arte siempre alcanza su objetivo, la ciencia corre tras una verdad cambiante. De la conjugación de ambos se nutre la medicina. Esta dualidad genera pasión, ansiedad y trabajo”*.

Las líneas de trabajo abiertas por Rebeca Gerschman, queda ahora claro, están muy, muy lejos de haberse agotado.

El problema de la anemia en la radioterapia

La relación entre oxígeno, radiación y su aplicación médica, presenta todavía otra arista. Para comprenderla, debemos efectuar algunas definiciones preliminares.

La *eritropoyetina* es un factor hormonal segregado por ciertas células localizadas en los riñones. Su función principal es la de estimular la *eritropoyesis* (formación de glóbulos rojos). Si aumentamos el número de glóbulos rojos, aumentamos el porcentaje de hemoglobina¹⁷ en la sangre y, por lo tanto, la oxigenación de los tejidos.

¹⁷ El pigmento rojo que transporta el oxígeno.

La *anemia* puede definirse en forma sencilla como una disminución en los niveles de hemoglobina en la sangre. En radioterapia, la presencia previa o la inducción de anemia como consecuencia del tratamiento es un factor muy importante, actualmente objeto de numerosos estudios. Muchos de los pacientes que concurren a un tratamiento radioterápico presentan anemia funcional (leve) previa y, cuando no la presentan, suele aparecer debido al tratamiento en sí. La disminución de hemoglobina conduce a una reducción en la oxigenación de los tejidos y a la consiguiente disminución de la radiosensibilidad. Se establece así una especie de círculo vicioso en el cual la radiación conduce a la anemia, ésta a la hipoxia y esta última conspira contra los propios efectos de la radiación, de donde la

radiación misma termina poniendo obstáculos al logro de un buen resultado en el tratamiento.

Hoy en día se está realizando mucha investigación en este tópico, que podríamos definir como los esfuerzos para evitar la hipoxia tisular durante los tratamientos con radiación. Hay ensayos clínicos en los que no sólo se promueve un correcto nivel de hemoglobina, sino que además se utilizan técnicas que aumentan su concentración; como pueden ser las transfusiones de hematíes (glóbulos rojos), los tratamientos con eritropoyetina, etc.

En dichos ensayos también se ha demostrado que si tratamos la anemia y la hipoxia tumoral se conseguirá un mayor control local del tumor, una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida, así como un menor número de recidivas (reapariciones del tumor).

Una curiosidad: los datos anteriores los obtuve de un “paper” cuya autora es una reputada médica española. Cito textualmente un párrafo: *“En 1951 Hollaender publicó un estudio sobre la radiosensibilidad de los cultivos aeróbicos y anaeróbicos de E. Coli, sentando las bases para los estudios actuales sobre hipoxia tumoral, anemia y efectos radioterápicos.”* Ni una palabra sobre el trabajo de Rebeca, en cuya obra reconocemos la fuente de todas estas investigaciones sobre radiación y oxígeno.

Los efectos secundarios de la radioterapia

Probablemente hayamos oído hablar acerca de los desagradables efectos secundarios derivados de la aplicación de la radiación en terapias oncológicas. La muerte celular, tanto de células sanas como de células tumorales, produce la aparición en el medio extracelular de sustancias tóxicas y materiales de desecho. Éstos, a su vez, se convierten en “polos de atracción” para diversos tipos de células como los glóbulos blancos, asociadas con procesos inflamatorios. Ésta es la causa de las inflamaciones agudas que se desarrollan precozmente en algunos pacientes y que, dependiendo de la región del cuerpo sobre la que tuvo lugar la irradiación, toman la forma de neumonitis, cistitis, síndrome cutáneo radioinducido, etc.

Ahora bien, estos procesos inflamatorios generan, entre otras consecuencias, un incremento en la actividad metabólica de la zona afectada, con lo que se produce una gran cantidad de nuestras viejas conocidas, las especies reactivas del oxígeno. En un nuevo círculo vicioso, estas especies desencadenan una serie de acontecimientos tóxicos, lo que conduce a un aumento y agravamiento de los procesos inflamatorios.

Pero esto no es todo: los vasos sanguíneos que se encuentran en la zona irradiada también se verán afectados, dando lugar a cuadros de fibrosis¹⁸ vascular crónica con la aparición de nuevos fenómenos, esta vez muy tardíos, de nuevas muertes celulares y sus concomitantes fenómenos inflamatorios, una especie de acontecimientos en cascada que determinan la aparición de repetidos cuadros de fibrosis. Esto puede hacerse evidente recién años después de recibida la irradiación.

La idea es, por supuesto, suprimir o al menos reducir, en la medida de lo posible, estos efectos secundarios negativos que en ocasiones prácticamente invalidan la utilidad de la radioterapia. Tratándose de procesos inflamatorios, podría pensarse en la aplicación de sustancias antiinflamatorias con la finalidad de aminorar los efectos agudos y reducir de esa manera la incidencia de la fibrosis tardía. En tal sentido, clásicamente se han probado los corticoides pero con resultados pobres y, a su vez, con la generación de otros efectos secundarios importantes.

Y aquí aparece nuevamente una vieja conocida: la superóxido dismutasa. Habíamos dicho que su función es transformar las especies reactivas del oxígeno en moléculas menos agresivas. La superóxido dismutasa (que, de ahora en adelante, abreviaremos SOD) se encuentra habitualmente en el citoplasma de todas las células encargándose de eliminar las especies reactivas del oxígeno generadas en circunstancias normales. Pero no existe SOD en el medio extracelular, por lo que los radicales libres vertidos en el mismo como resultado de las células que mueren después de la aplicación de radiación, no se pueden eliminar.

La idea, entonces, es bastante simple: suministrarle al paciente SOD por vía inyectable. Esto se viene haciendo desde hace algún tiempo con buenos resultados: reducción de la fibrosis tardía inducida por radiación, tratamiento exitoso de las cistitis y tectitis¹⁹ agudas en pacientes que han recibido radiación ionizante en el aparato génito-urinario, reducción de los efectos agudos a nivel cutáneo, etc.

18 La fibrosis es la formación o el desarrollo excesivo del tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido, en contraposición al desarrollo normal de dicho tejido. El “tejido conectivo” es el material de sostén del cuerpo, una especie de “pegamento celular” que mantiene la estructura de los restantes tejidos. El cartilago y la grasa son ejemplos de tejido conectivo. La fibrosis es, en numerosas oportunidades, consecuencia de procesos inflamatorios.

19 Inflamación de las vainas o sacos membranosos que envuelven varios de los tendones del cuerpo.

Lo que quiero resaltar en este momento es que todos estos trabajos nacen de las ideas de Rebeca Gerschman y se basan en sus conceptos sobre el oxígeno y la radiación. Pero invito al lector a que, si tiene tiempo y ganas, busque en Internet algunos papers o tesis doctorales relativas al empleo de la SOD para controlar los efectos secundarios de la radioterapia y se fije cuántos de ellos mencionan a nuestra científica en la bibliografía. Seguramente verá que, por razones que desconozco, son muy, muy pocos.

El SCR (Síndrome Cutáneo Radioinducido)

El gran físico Pierre Curie, como dijimos en un capítulo anterior, experimentó en su propio cuerpo los efectos biológicos de la radiación. Es interesante citar su propio testimonio, presentado en 1901 en una comunicación a la Academia de Ciencias francesa: *“La piel comenzó a enrojecer en una superficie de seis centímetros cuadrados; la apariencia es la de una quemadura, pero la piel no me dolía o me dolía muy poco. Al cabo de cierto tiempo, el enrojecimiento, aunque sin extenderse, se hizo más intenso. Al vigésimo día se formaron costras, luego una llaga que cubrimos con vendajes. El cuadragésimo segundo día, la epidermis comenzó a regenerarse por los bordes hasta llegar al centro. Cincuenta y dos días después de la acción de los rayos queda aún en estado de llaga una superficie de un centímetro cuadrado, que adquiere un aspecto grisáceo, indicando una mortificación más profunda”*.

Pierre Curie estaba experimentando lo que más tarde se denominaría *radiodermatitis* y en la actualidad se conoce como SCR (Síndrome Cutáneo Radioinducido).

El tema es que este tipo de efectos se advirtieron en las primeras épocas del trabajo con radiaciones pero, con el desarrollo de la radiobiología y el avance en las técnicas de radioprotección, gran parte de las patologías radioinducidas dejaron de observarse. Paradójicamente hoy, en el siglo XXI, estas patologías han reaparecido.

¿Por qué? Porque, en general, las nuevas técnicas de diagnóstico por imágenes, especialmente la generación de imágenes por medios digitales, implican para los pacientes dosis superiores a las

que recibían en las simples radiografías de otros tiempos. Una tomografía computada de abdomen, por ejemplo, implica una dosis equivalente, en forma aproximada, a la que recibiría una persona si se efectuara 500 radiografías de tórax una a continuación de la otra. Éste y otros datos similares son perfectamente conocidos, baste para ello consultar la *Guía de recomendaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imágenes*, que publica desde 2008 la Sociedad Argentina de Radiología (SAR).

Nada más lejos de las intenciones volcadas en esta obra que abrir polémicas sobre el diagnóstico contemporáneo, cuyas posibilidades imagenológicas han contribuido a salvar miles de vidas: sólo mencionamos estos datos para contextualizar los problemas a los que se enfrentan la radiobiología y la protección radiológica contemporáneas.

Además, lo que se conoce como Radiología Intervencionista (estudios contrastados del aparato circulatorio, colocación de stents, etc.) implica, en general, dosis de radiación relativamente elevadas. En síntesis, hoy se considera como grupo de riesgo en cuestiones vinculadas con patologías radioinducidas, además de los pacientes de radioterapia, a todas aquellas personas que hayan sufrido intervenciones quirúrgicas prolongadas, con exposición a rayos X por intervalos de tiempo superiores a cuatro horas. Y se ha desarrollado toda una disciplina, conocida como la “Protección Radiológica del Paciente”, que ha generado abundante investigación, mucha literatura científica y numerosas presentaciones en congresos internacionales.

Aunque es posible que pocas personas estén enteradas, en el Hospital de Quemados de la Ciudad de Buenos Aires funciona un Comité de Radiopatología, bajo la dirección de la Dra. Mercedes Portas, dedicado a tratar casos como los que previamente referimos.

¿Por qué estamos contando todo esto? ¿Qué relación tiene con Rebeca Gerschman? Ocurre que el protocolo standard para tratar personas con SCR consiste básicamente en...antioxidantes y, en particular, superóxido dismutasa, con el objetivo explícito de combatir la formación de las especies reactivas del oxígeno.

En una charla con la Dra. Portas, ella manifestó conocer perfectamente los principios de la Teoría de Gerschman y aplicarlos en su práctica profesional pero nunca le habían hablado acerca de Rebeca Gerschman y su trabajo. Inmediatamente, la Dra. Portas me solicitó material sobre nuestra investigadora demostrando un interés que no todos los científicos vinculados con el tema, generalmente, han sabido expresar.

Una propuesta

Me gustaría ahora agregar una propuesta personal, y pido la indulgencia del lector al respecto.

Una alumna de la carrera de Radiología de la Escuela de Especialidades Paramédicas de la Cruz Roja Argentina, muy interesada en las cuestiones vinculadas con la radioprotección, al finalizar la clase en la que expliqué la Teoría de Gerschman me preguntó si los antioxidantes podrían utilizarse preventivamente para minimizar los efectos de la radiación. Hasta ahora, todas las sustancias radioprotectoras conocidas tienen que estar presentes en el momento de la irradiación para ser efectivas. Lo que esta alumna quería saber es si la incorporación de antioxidantes al organismo *antes* de la irradiación podía tener algún efecto radioprotector. Yo no supe qué contestarle.

Lo consulté entonces con la Dra. Mercedes Portas. Ella me respondió que, en su opinión, la mejor radioprotección “preventiva” serían efectivamente los antioxidantes, particularmente la vitamina E y que un tratamiento preventivo local sería el uso de trolamina crema, una emulsión utilizada en quemaduras y diversas lesiones cutáneas no infectadas.

Volví entonces a consultarla, acerca de si tales medidas preventivas efectivamente se utilizan. Me respondió que ello no se plantea en ningún protocolo médico, tanto para los trabajadores expuestos, como para los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia.

Queda abierta para el futuro, entonces, considerar como una posible línea de investigación analizar el empleo “preventivo” de antioxidantes como medida preventiva de radioprotección.

Capítulo V

La teoría del envejecimiento

Oxígeno y envejecimiento

“As Dr. Gerschman has repeatedly pointed out, high oxygen is a much more toxic substance than is generally believed and may well be intimately concerned with the whole process of aging”

Dr. Wallace O. Fenn (1962)

El Dr. Denhan Harman, nacido en 1916 y por ello hoy casi centenario es, además de un hombre de gran longevidad, una de las mayores autoridades en la biología del envejecimiento. Harman, que es Doctor en Química y Doctor en Medicina, sostiene que el envejecimiento es consecuencia del desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes, de forma tal que estos últimos no alcanzan a compensar el estrés oxidativo que resulta de la producción de radicales libres del oxígeno. En esto, coincide plenamente con Rebeca Gerschman.

Desde este punto de vista, se supone que la velocidad fisiológica de producción de radicales libres condiciona el proceso de envejecimiento natural. Una velocidad moderadamente aumentada sin una contraparte de producción antioxidante define la condición de estrés oxidativo y de envejecimiento acelerado y una velocidad alta ocasiona el envejecimiento celular prematuro y, eventualmente, la rápida muerte celular. Todo esto sin olvidar, por supuesto, los factores de índole puramente genética que establecen diferencias “desde el vamos” entre los individuos.

El envejecimiento como resultado del desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes cuenta con algunos apoyos experimentales, si bien distan mucho de ser concluyentes. Por ejemplo, se ha observado una relación directa entre la expectativa de vida de una especie y la concentración de algunos antioxidantes.

Según el Dr. Lars Ernster, de la Universidad de Estocolmo: *“ha quedado suficientemente claro el papel de los radicales libres y los antioxidantes en el desarrollo y prevención de enfermedades en muchos procesos patológicos”*. Sin embargo, con respecto al envejecimiento la teoría **no** está universalmente aceptada, ni cuenta con el necesario sostén empírico como para hacerlo. Para el Dr. Roberto Goya, que es actualmente investigador del CONICET en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata, *“el envejecimiento es un fenómeno universal entre los animales superiores (ratones, perros, gatos, el ser humano). Hay numerosas teorías que tratan de explicarlo, pero ninguna certeza. Una de las más difundidas es que el oxígeno que respiramos produce los denominados ‘radicales libres’, que son compuestos dañinos para las células y que los daños se van acumulando progresivamente. Pero la pregunta sigue pendiente”*.

Por supuesto, no vamos aquí a buscar una respuesta a esta complejísima pregunta. Sólo nos interesa decir algunas palabras acerca de la participación de la Dra. Gerschman en esta cuestión, puesto que su sugerencia acerca del rol del oxígeno en la ruptura del equilibrio oxidantes-antioxidantes la vincula estrechamente con la problemática de la geriatría y la búsqueda de explicaciones al fenómeno del envejecimiento. Al respecto, relata un amigo de la Dra. Gerschman: *“Un día me llevó a la Facultad y pude ver a sus ratitas en pleno trabajo experimental y ella misma me explicó que justamente el oxígeno en estado puro hacía que los animalitos murieran pronto, los que estaban con un oxígeno normal (el que nosotros respiramos) eran más longevos y las que estaban en un medio con el mínimo de oxígeno necesario para su vida vivían muchísimo más tiempo, de ahí en mi ignorancia en el tema le dije ‘o sea Doctora que aquello que nos es indispensable para vivir (oxígeno) también es lo que nos lleva inexorablemente a la vejez y luego a la muerte”*. En general, y por razones bastante obvias, la mayoría de las personas tienden a ser fuertemente impactadas por los aportes de la Dra. Gerschman a la cuestión del envejecimiento y mucho menos por sus restantes logros. Es nuestra intención determinar si esta “preferencia” se corresponde realmente con la importancia relativa de los distintos trabajos científicos de Rebeca Gerschman.

Gerschman y el envejecimiento

“En la actualidad se admite que el proceso de envejecimiento se da bajo dos mecanismos básicos: uno de orden genético y el otro involucra a los procesos de oxidación por radicales libres”.

Boletín Informativo de la Empresa LINFAR S.R.L.

Según el ya mencionado Denhan Harman, la teoría que afirma que los radicales libres son los agentes fundamentales del envejecimiento (que de ahora en adelante denominaremos “Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres”) fue primeramente elaborada por él mismo en 1954, en el Laboratorio Donner de Física Médica del campus Berkeley de la Universidad de California. Su primera publicación al respecto fue: *“Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry”*, en el Journal of Gerontology, Vol. 11, 1956, páginas 298-300, con el auspicio de la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos.

De acuerdo con esto, 1954 fue un año clave para todo lo relacionado con los radicales libres pues, recordemos, fue entonces cuando Rebeca Gerschman publicó su primer y fundamental trabajo sobre la toxicidad del oxígeno y la acción de las radiaciones ionizantes, ambas mediadas por la formación de estos compuestos. El mismo Harman indica que 1954 fue un año en el que la especulación biomédica sobre los procesos de crecimiento, declinación y muerte se encontraba en su máxima expresión.

La participación de Rebeca Gerschman en la génesis de la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres es controversial. El ya citado Harman es muy crítico respecto de la misma. De acuerdo con este autor, el trabajo de Gerschman refería sólo a la acción de las radiaciones ionizantes y a la toxicidad del oxígeno que, en su opinión, son factores mucho menos importantes en el envejecimiento y la muerte que el alcohol, el tabaco o el sobrepeso, por ejemplo. En verdad, debe reconocerse que el paper de 1954 de la Dra. Gerschman no contiene ninguna referencia explícita al envejecimiento.

Harman no tuvo conocimiento de la obra de la Dra. Gerschman (en realidad, ni siquiera de su existencia) hasta 1976, tal como lo refiere él mismo. Ese año, Harman se encontró en Washington con Daniel L. Gilbert, principal discípulo de Gerschman, con motivo de la Primer Asamblea Anual de

la American Aging Association (AGE). Gilbert le preguntó si conocía el trabajo de Gerschman a lo cual Harman respondió literalmente: “No, who is she?”. Enterado, a través de Gilbert, de los trabajos de Gerschman, Harman procedió a estudiarlos pero su conclusión final fue que tanto Gerschman como Gilbert igualaban toxicidad del oxígeno con envejecimiento cuando, si bien ambos procesos al estar mediados por la formación de radicales libres presentan características comunes, en realidad son básicamente diferentes.

Una situación similar tuvo lugar en 1996, durante el 5° Simposio Internacional de Medicina Ortomolecular realizado en San Pablo, Brasil. En esa oportunidad el interlocutor de Harman fue el Dr. Alberto Boveris. Éste le refirió que la iniciadora de la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres fue la Dra. Gerschman, concluyendo Harman que Boveris sostenía la misma postura de Gerschman y Gilbert acerca de igualar toxicidad del oxígeno con envejecimiento que él considera incorrecta.

En el año 2009, Harman publicó en la revista *Biogerontology* un trabajo sintetizando la historia de la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres, titulado precisamente “*Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009*”. En dicho artículo, Harman insiste sobre la diferencia entre la teoría en cuestión y el concepto de la toxicidad del oxígeno.

Este artículo, en principio, no agrega nada significativamente nuevo a cuanto habíamos dicho. Lo interesante es que, cuando le mostré el trabajo de Harman a algunas personas que conocen las ideas de la Dra. Gerschman, me manifestaron que no entendían completamente qué quería decir Harman al resaltar esa diferencia. Tal confusión debió ser generalizada en toda la comunidad científica especializada, porque al poco tiempo Harman publicó en la misma revista una brevísima nota en la que decía que, en el “paper” del 2009 él, sin darse cuenta, había fallado en explicar correctamente la diferencia entre toxicidad del oxígeno y teoría del envejecimiento. Y que, a juzgar por la literatura científica concernida con ambos campos, algunos colegas parecían no apreciar adecuadamente sus diferencias.

En la nota, Harman decía que, si bien los radicales libres están involucrados en ambos procesos, se requiere un largo tiempo para que se manifiesten los efectos de ese complejo mecanismo que

denominamos envejecimiento. Agregaba que los campos de investigación de la geriatría y de la toxicidad del oxígeno son clínicamente diferentes, y que de los dos el más importante es la cuestión del envejecimiento.

A quien esto escribe no le parece que la nota en cuestión agregue mucha luz sobre la diferencia que Harman se esfuerza por establecer.

También existen algunas voces favorables a reconocer la prioridad de la Dra. Gerschman respecto de esta teoría. El Doctor Leonard Hayflick, una autoridad en la materia, escribió en 1994 un libro sobre geriatría, en el que afirma que Denhan Harman es el principal proponente de la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres pero que, sin embargo, el germen de la idea fue primeramente introducido por R. Gerschman en 1954. Siguiendo el relato que el propio Harman efectúa de este hecho, uno puede inferir que tal afirmación le provocó una cierta incomodidad.

En efecto, apenas tomó conocimiento de esto Harman se contactó con el Dr. Hayflick. Éste le comentó que la afirmación sobre la prioridad de Rebeca Gerschman no figuraba en el manuscrito original del libro sino que la había agregado a instancias de alguno de los pares que arbitraron el texto. Hayflick no conocía efectivamente quiénes habían sido pero especuló que podían ser el Dr. Raj Sohal o el Dr. Bernie Strehler.

Harman, entonces, se pudo en contacto con ellos. Strehler fue descartado rápidamente pues al ser consultado sobre el tema, respondió con la misma sorprendida frase que Harman había utilizado en 1976: *"Who is Gerschman?"*. Además, Strehler afirmó no haber sido revisor del texto de Hayflick.

Quedaba entonces el Dr. Raj Sohal. Pero ocurrió que éste tampoco había sido revisor del libro y Harman parece no haber podido determinar finalmente quién o quiénes fueron los promotores de la inclusión de esa referencia en el texto de Hayflick. De todas formas, con Sohal hay algo interesante. En 1987, publicó un trabajo en el que afirmó textualmente: *"It is appropriate to also recognize Gerschman's contribution to the idea of free radical involvement in aging. She was the first to clearly indicate that small 'slipping' in antioxidant defenses could be an important factor in aging"* ("Es apropiado

reconocer también la contribución de Gerschman a la idea de la participación de los radicales libres en el envejecimiento. Ella fue la primera que indicó claramente que los pequeños ‘resbalones’ en las defensas antioxidantes podrían ser un factor importante en el envejecimiento”).

Cuando Harman lo interrogó acerca de la fuente de la que había obtenido esta referencia, Sohal respondió que no la recordaba.

La cuestión, por lo tanto, aún permanece abierta. Harman insiste enfáticamente en su prioridad sobre las ideas germinales de la teoría si bien reconoce la importancia de la obra científica de la Dra. Gerschman. Los discípulos de ésta, por el contrario, reivindican los derechos de nuestra investigadora. Unos y otros presentan argumentos convincentes pero la última palabra sobre esta cuestión aún no ha sido pronunciada.

Existen, incluso, posiciones intermedias. Por ejemplo, el Dr. Jaime Miquel considera que Harman y Gerschman publicaron sus teorías en forma independiente y que las ideas de uno y otra, aunque por caminos distintos, conducen igualmente a la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres, respecto de la cual debemos aclarar, este autor mantiene una postura crítica. Miwa *et al*, en un trabajo publicado en 2008, consideran que Harman desarrolló las ideas que, originalmente, habían sido planteadas por Gerschman.

El Dr. Mario Gastañaga dice que Harman es considerado ampliamente como *“el padre de la teoría de los radicales libres del envejecimiento”* pero luego reconoce el aporte de Gerschman al afirmar que *“contra el Modelo Deficitario que contempla el viejo frente al joven queda patente en Geriatria que el envejecimiento no es un estado, sino un proceso acumulativo de factores acumulativos propios de la materia que modifican su función. Las rocas se erosionan y fragmentan, las tierras se hidratan; los metales se oxidan y quizás los seres vivos también envejezcan por un proceso similar según la teoría del estrés oxidativo de los Radicales Libres de Rebeca Gerschman”*.

Personalmente, he hallado, en los trabajos de Gerschman, referencias explícitas a la utilización de compuestos antioxidantes como protectores de los efectos tóxicos del oxígeno y de las radiaciones

ionizantes, pero muy pocas con relación al envejecimiento. Entre ellas, podemos citar afirmaciones textuales de algún paper de Rebeca, tales como: *“It is plausible that a continuous small “slipping” in the [antioxidant] defense could be a factor contributing to aging and death* (“Es posible que un pequeño “deslizamiento” continuo en la defensa antioxidante podría ser un factor que contribuye al envejecimiento y la muerte”; pensamos que esta es la fuente de donde el Dr. Raj Sohal obtuvo la referencia que confundió a Harman).

Esta afirmación aparece con pequeñas variaciones en distintos trabajos de Rebeca. Por ejemplo, en un trabajo de tipo histórico, publicado en 1981: *“las oxidaciones incontroladas que derivan de una pequeña insuficiencia en el sistema de defensa antioxidante podrían ser un factor crucial en el proceso del envejecimiento y en la duración de la vida”*.

Y un párrafo mucho menos conocido, incluido en el trabajo de la Dra. Gerschman sobre la toxicidad del oxígeno sobre las plantas: *“...it is reasonable to propose that oxygen and oxygen-activating agents of various sorts contribute substantially to the normal aging process; the accelerated rate of deterioration noted under experimental conditions is then a reflection of the heightened degree of activation of oxidative process. Although the array of specific responses to elevated oxygen tension described in this Communications are by no means unique to aging or senescent plant tissues, they are, nevertheless, entirely consistent with the concept of aging processes accelerated by unregulated and unbalanced oxidative changes.”* (“...es razonable proponer que el oxígeno y las especies reactivas del oxígeno de varios tipos contribuyen sustancialmente al proceso de envejecimiento normal; el ritmo acelerado de deterioro observado en condiciones experimentales es entonces un reflejo del mayor grado de activación de los procesos de oxidación. A pesar de que la variedad de respuestas específicas a las elevadas tensiones de oxígeno descritas en esta comunicación no representan exclusivamente el envejecimiento o la senescencias de los tejidos vegetales, sin embargo, son totalmente coherentes con el concepto de que los procesos de envejecimiento acelerado son generados por cambios oxidativos no regulados y no balanceados”). En mi opinión, sin embargo, estos párrafos aislados no alcanzan para conformar una teoría definida sobre el tema.

¿Una idea nueva?

Aquí voy a presentar una idea ¿nueva? En realidad, más que una idea, es sólo un comentario, y los signos de interrogación se deben a que no sé si el comentario es realmente nuevo, lo único que puedo decir con certeza es que no lo encontré en ningún texto.

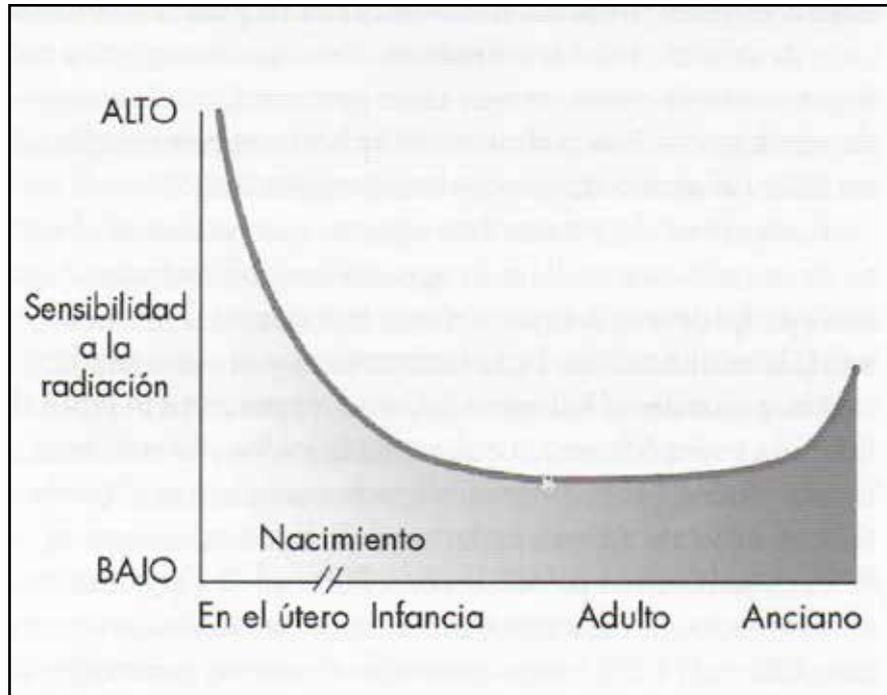


Gráfico II. Variación de la radiosensibilidad con la edad.

Fuente: Manual de Radiología para Técnicos (Bushong, 8ª edición)

El comentario que quisiera hacer refiere a la relación entre radiosensibilidad y envejecimiento. Es conocido que, cuanto mayor sea la velocidad reproductiva de un tejido, mayor es su radiosensibilidad. Veremos esto con algún detalle más adelante, pero aquí nos interesa mencionar que este comportamiento tisular origina que el feto, cuyas células se dividen rápidamente, sea altamente radiosensible. Y que esta sensibilidad del embrión a la radiación sea progresivamente menor, a medida que transcurren las semanas del embarazo.

Siguiendo la misma línea de razonamiento, deducimos que el niño, una vez nacido, es menos radiosensible que en la etapa embrionaria y que el adulto es todavía menos sensible a la radiación. Uno pensaría, con toda lógica, que la radiosensibilidad de un anciano debería ser mínima y que una persona vieja debería ser muy resistente a la radiación. En la realidad, sin embargo, ocurre todo lo contrario porque en los ancianos la radiosensibilidad vuelve a aumentar ligeramente (ver Gráfico II).

¿Por qué? El incremento de la radiosensibilidad en la vejez es un hecho aún no explicado totalmente. Pero una idea interesante sería pensar que, si tanto la radiación ionizante como el envejecimiento son consecuencia de la formación de especies reactivas del oxígeno, quizás pueda darse una “sinergia” entre ambos fenómenos, como la que se produce entre el oxígeno y la radiación.

Sinergia que no sería tan sorprendente porque ya son conocidos hechos tales como que los tumores radioinducidos son similares a los tumores que aparecen espontáneamente en personas ancianas o que las células irradiadas parecen experimentar una suerte de envejecimiento celular prematuro o que la radiación afecta principalmente a los telómeros de los cromosomas que también están vinculados con el envejecimiento.

Si esta idea es realmente original, repito que no lo sé, pero sea como sea creo que vale la pena explorarla.

Capítulo VI

Regreso a la Argentina

Regreso a la Argentina

“Ella era la tía “Re”, una especie de hada que llegaba cada dos años llena de regalos, desde los Estados Unidos, hasta que regresó a Buenos Aires, para desempeñarse como profesora en la Facultad de Farmacia y Bioquímica...Era una mujer con un carácter muy pero muy fuerte...Ella solía contar con tono risueño que una vez el Dr. Houssay le dijo, para elogiarla, que era ‘una mujer de pelo en pecho’...”

Dra. Lidia Costa, comunicación personal con el autor.

Con el tiempo, Rebeca Gerschman llegó a ser una de las personalidades científicas argentinas que alcanzó mayor prestigio en el campo de la fisiología humana. Sin embargo, la relación que mantuvo con sus colegas fue ambigua, hecho motivado, quizás, por su carácter extremadamente fuerte y por cierta actitud cambiante en la relación con las personas, que la llevaba a transformar una gran amistad en una rivalidad profunda. Algunos de sus amigos conservaron un gran afecto hacia Rebeca durante toda la vida y relatan los regalos y favores que recibieron de ella. El Dr. D. L. Gilbert, por ejemplo, destacaba su gran amabilidad y la colaboración desinteresada que la Dra. Gerschman le brindó en su trabajo. Otros investigadores, en particular algunos integrantes del grupo del Dr. Houssay, no eran de la misma opinión.

Cuando le pregunté al Dr. Boveris acerca de su trato con la Dra. Gerschman, me respondió: *“Era muy bueno, hasta que ella inventó que yo le había sacado unos libros y no me habló más”*. Expresiones similares he escuchado de boca de algunos de sus parientes cercanos, de donde queda claro que su propio carácter conspiró contra el logro de un justo reconocimiento.

A instancias del Dr. Bernardo Houssay, hacia 1960 la Dra. Gerschman regresó definitivamente a la Argentina²⁰. Su salida de la Universidad de Rochester fue muy traumática y generó un temporario distanciamiento entre ella y el Dr. Fenn. Veremos algo de esta historia, casi un “culebrón”, en el capítulo de “documentos históricos”. Entre las razones de su regreso, más allá de las sugerencias de Houssay y sus problemas en Rochester, figuró el mal estado de salud del padre de Rebeca quien finalmente falleció. La habitación de hospital ocupada por el Sr. José Gerschman contó con la repetida presencia no sólo de su hija Rebeca y de sus otros hijos, sino también con la del propio Dr. Houssay.

En nuestro país, lamentablemente, la Dra. Gerschman no pudo recuperar el nivel de producción científica que había alcanzado en los Estados Unidos.

Aquí hay ciertas discrepancias. Algunos testigos de aquella época le han relatado al autor de este trabajo que los experimentos originales de Gerschman no volvieron a efectuarse, ni por ella misma ni por otros investigadores. Sin embargo, efectuando una extensa revisión bibliográfica pude encontrar varios papers y publicaciones de esta época, algunos de neto corte experimental. Creo que la realidad es que la Dra. Gerschman continuó investigando y experimentando pero que no volvió a producir un trabajo revolucionario como el de 1954.

¿Qué fue lo que ocurrió? El Dr. Boveris atribuye esta caída en la producción de la Dra. Gerschman a una conjunción de factores entre los que se destaca la restricción presupuestaria. Esto parece haber sido el problema más significativo y las personas que compartieron con ella algunos momentos de aquella época aseguran haberla visto efectuar “anticipos” de su propio bolsillo para evitar que los experimentos se suspendiesen mientras esperaba la aprobación de subsidios y presupuestos.

Boveris también menciona la pérdida del diseño, creado por la Dra. Gerschman, de una cámara hiperbárica adecuada a los objetivos de las experiencias. En los papers publicados después de su regreso a la Argentina, la Dra. Gerschman refiere trabajar con “*cámaras especiales de acrílico transparente con aberturas provistas de guantes para el manipuleo interior...*” Agrega que eran colocadas en habitaciones aisladas y diariamente higienizadas, y que las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en las cámaras, así como la humedad y la temperatura, podían ser convenientemente controladas. De

²⁰ La fecha exacta del regreso de la Dra. Gerschman a la Argentina es confusa. El Dr. Boveris escribió en un artículo que fue en 1959, en una comunicación personal me indicó que fue en octubre de 1956 y según la Dra. Lidia Costa fue alrededor de 1960. Ella figuró por última vez en el Annual Bulletin de la Universidad de Rochester correspondiente al período 1959-1960, pero no aparece en el de 1960-1961. Por ello, probablemente haya regresado a la Argentina entre 1960 y 1961.

estas descripciones no se infiere si las cámaras usadas en Argentina ofrecían todas las posibilidades que las empleadas en los Estados Unidos. De la afirmación del Dr. Boveris se desprende que no y probablemente la mayor dificultad haya estado referida a la imposibilidad de acoplar un tubo de rayos X a estas cámaras “nacionales”.

Lo cierto es que, tras su regreso a la Argentina, la Dra. Gerschman condujo investigaciones acerca de los efectos de los carotenes²¹ en las alteraciones histológicas y sobre la producción de TBARS (“Thiobarbituric Acid Reactive Substances”) en pulmones de ratas y ratones sometidos a oxígeno hiperbárico. Los TBARS son productos resultantes del estrés oxidativo, cuya concentración es mucho más fácil de medir que la de las especies reactivas del oxígeno debido a la brevísima vida media de estas últimas.

21 Hidrocarburos sintetizados por los vegetales.

Pero Rebeca Gerschman, a pesar de no hacer cesado su trabajo como investigadora, sentía que ya había efectuado su contribución más importante a la ciencia. Fue como una estrella nova que iluminó poderosamente los cielos durante un tiempo para luego apagarse progresivamente. Aún cuando la nova continuaba emitiendo luz era considerablemente menos brillante que en su época de esplendor.

Rebeca gustaba citar una frase de Víctor Hugo, en la que decía: *“Nada es más poderoso que una idea cuyo tiempo ha llegado”*. En la obra de la Dra. Gerschman se trató de una idea adelantada a su época y cuyo tiempo llegó cuando nuestra investigadora se acercaba a su ocaso.

Entre las publicaciones de esta última época, destaca un trabajo de 1962, en el que Rebeca buscó relacionar el estrés oxidativo con su “primer amor”: la concentración del potasio. En dicho trabajo, realizado en colaboración con dos investigadores de la Universidad de Rochester (resulta, por lo tanto, que aún en la Argentina Rebeca mantenía algún tipo de contacto con esta institución) la Dra. Gerschman exploró la acción del oxígeno y de la radiación ionizante sobre la habilidad de ciertos grupos de hongos unicelulares de retener potasio y formar colonias, pero sin alcanzar resultados concluyentes.

También escribió capítulos de libros especializados en los que dio a conocer los fundamentos de su

modelo tales como *Biological Effects of Oxygen*, publicado en 1964.

Muy especial es un paper publicado en 1982, correspondiente a un trabajo presentado previamente en 1981, en la XXVI Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Faltaban menos de cinco años para su fallecimiento.

El paper es de naturaleza técnica, sin embargo, sobre todo en la introducción se advierte la intención de repasar la trayectoria científica de la Dra. Gerschman. Quizás quien esto escribe haya leído el trabajo con un dejo de emoción, pero creo que una lectura imparcial también podrá advertir una cierta melancolía en el texto del artículo. Comienza con una muy precisa definición acerca de la toxicidad del oxígeno: *“La exposición a tensiones de oxígeno más altas que las fisiológicas puede producir severas alteraciones en los seres vivos. La gravedad del daño producido depende del tiempo y continuidad de la exposición, así como de la concentración y presión del gas. Esta acción tóxica del oxígeno se manifiesta en el organismo por cambios estructurales y metabólicos comprobables por observaciones histológicas y mediciones bioquímicas. Particularmente, los tejidos en rápida división celular o en crecimiento son los más afectados. El epitelio germinal es uno de ellos”*.

Aquí hay dos cosas que se destacan. Primero, la afirmación que la toxicidad del oxígeno se puede comprobar por evidencia experimental efectuada en forma mucho más categórica que las propuestas más “tímidas” del artículo de 1954.

Segundo, el hecho que la referida toxicidad es más importante para los tejidos en rápida división celular o en crecimiento. Esto es muy importante, porque lo mismo ocurre con los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. Cualquier estudiante de radiobiología conoce la “Ley de Bergognie y Tribondeau” o “Ley de la Radiosensibilidad Celular” que afirma que *“La radiosensibilidad de un tejido es directamente proporcional a su capacidad reproductiva e inversamente proporcional a su grado de diferenciación o especialización”*²². De aquí se deduce, entre otras cosas, que los tejidos de mayor tasa reproductiva son los más fácilmente afectados por la radiación. Entre tales tejidos, el epitelio germinal testicular es uno de los de mayor radiosensibilidad.

22 Aclaremos que esta “ley” tiene excepciones, como por ejemplo los linfocitos, que son, a la vez, células muy especializadas y muy radiosensibles.

Lo extraño es que el artículo pasa totalmente por alto este hecho y ni siquiera lo menciona. Es algo verdaderamente llamativo, porque se trata de una analogía que apoya la idea de Gerschman acerca de la similitud entre la toxicidad del oxígeno y la acción orgánica de las radiaciones ionizantes. ¿Por qué esta omisión? Es imposible que la Dra. Gerschman y sus colaboradores desconocieran la ley de la radiosensibilidad o que no se les ocurriese relacionarla con el oxígeno. ¿Será este un ejemplo de aquella reticencia, que menciona el Dr. Boveris, de los gobiernos a informar sobre cuestiones vinculadas a la acción de la radiación? ¿La Dra. Gerschman y su grupo habrán omitido la referencia a las radiaciones temiendo que el artículo pudiese no ser publicado? No tengo respuesta para estas preguntas, sobre todo porque, más adelante en el paper, se hace referencia a la Teoría de Gerschman sobre la acción de la radiación mediante la formación de radicales libres. ¿Será entonces simplemente un olvido, una sugerencia de los evaluadores del artículo, un problema de la extensión disponible en la revista? La historia no guarda el recuerdo de tantas cosas...

Volvamos al paper. A continuación del párrafo referido, sigue una introducción histórica muy interesante. En ella se menciona una afirmación de Joseph Priestley, formulada en 1775 con motivo de su descubrimiento del “aire puro” (el oxígeno). Rebeca y sus colaboradores dicen que esta afirmación de Priestley fue casi profética, puesto que el químico inglés se preguntaba si dicho gas *“no agotaría los poderes animales demasiado rápidamente tal como una vela que se consume velozmente bajo su influencia”*. Curiosamente, la introducción no menciona a Lavoisier quien, con bastante ironía afirmó en 1775 que *“aunque el aire puro deflogistizado [oxígeno] podría ser útil como un medicamento, puede que no sea tan adecuado para nosotros en el estado por lo general sano del cuerpo, porque como una vela se quema mucho más rápido en el deflogistizado que en el aire común, por lo que podría, como se puede decir, vivir demasiado rápido, y los poderes de los animales agotarse demasiado pronto en este tipo puro de aire. Un moralista, al menos, puede decir, que el aire que la naturaleza ha provisto para nosotros es tan bueno como nos lo merecemos”*.

La síntesis histórica continúa proyectándose hacia un siglo después de Priestley, refiriendo las investigaciones de Paul Bert, a quien ya conocíamos como una influencia importante en el trabajo de Gerschman, y a quien señalan como el creador de la expresión “toxicidad del oxígeno”.

Posteriormente, dicen que a partir de Bert se han publicado numerosos trabajos verificando la toxicidad del oxígeno, explican la fibroplasia retrolental como una exposición de los bebés prematuros a una concentración excesiva de dicho gas y cierran la síntesis colocando como broche de oro la Teoría de Gerschman: *“Gerschman y colaboradores sugirieron que la toxicidad del oxígeno y las alteraciones por irradiación poseerían un mecanismo de acción común y se deberían a la presencia de radicales libres que ambas injurias producirían al actuar sobre los seres vivos. Las oxidaciones incontroladas serían neutralizadas por antioxidantes naturales presentes en la célula”*.

Como podemos apreciar, es una introducción histórica algo sesgada y cuyo “crescendo” va preparando progresivamente el apoteótico “finale” dado por la Teoría de Gerschman. Pero si tenemos en cuenta que nuestra investigadora seguramente comenzaba a vislumbrar el término de sus días, todo esto está justificado y no sólo lo podemos comprender, sino también agradecer.

La parte más técnica del trabajo también es muy interesante. A partir de una serie de experimentos, comprueban que la exposición prolongada de hamsters machos púberes a tensiones de oxígeno moderadamente aumentadas genera importantes cambios estructurales en el tejido testicular, que al cabo de tres semanas producen serias lesiones en el epitelio germinal y una caída en los niveles plasmáticos de testosterona. Todos estos cambios son notables aún antes de alcanzarse el deterioro general al que llegan los animales por exposición prolongada al oxígeno.

Luego, analizan si un agente antioxidante, tal como la vitamina A, podría evitar o al menos reducir los efectos señalados y si la vitamina *per se* posee algún efecto sobre el tejido glandular. Es destacable la forma en que la Dra. Gerschman y sus colaboradores presentan el resultado de esta parte de la investigación. Afirman que, después de 22 días de suministrar el antioxidante a los hamsters, no se observó en los mismos una mejoría significativa en los niveles de testosterona. Proponen que, probablemente, la acción del antioxidante hubiera podido ser comprobada en los primeros días del experimento, donde el estado de salud del animal no mostraba el deterioro generalizado que se observaba hacia la tercera semana de su permanencia en la cámara: *“la vitamina A per se es capaz de incrementar la biogénesis hormonal, si la toxicidad del oxígeno no ha deteriorado la salud del animal”*.

La actividad docente

En 1959, Rebeca Gerschman fue nombrada Profesora con dedicación exclusiva de la cátedra de Fisiología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, Facultad que había sido creada hacía relativamente poco tiempo, el 25 de mayo de 1957. La labor docente de la Dra. Gerschman fue destacadísima. Rebeca manifestó un gran compromiso con la enseñanza e impuso un concepto renovado de la misma, invitando a sus clases a personalidades destacadas de la fisiología. La presencia del Dr. Houssay, por ejemplo, dictando conferencias sobre el funcionamiento de la hipófisis en un curso de grado atraía un número inusitado de estudiantes, que colmaban el Aula Magna de la Facultad. La Dra. Gerschman decía que con esas clases las personalidades invitadas “*le pagaban los muchos favores*” que le debían. El mismo proceder seguía con los invitados extranjeros que eran casi obligados a dictar conferencias en inglés pero ahora en los cursos de posgrado.

También era muy celebrada la colaboración que brindaba a sus clases el Dr. Juan Reforzo Membrives, hijo de la gran actriz Lola Membrives y que, dotado como su madre de notables habilidades histriónicas, no sólo fue un importante médico e investigador sino también un docente y orador notable.

Además, la Dra. Gerschman rescató el uso del cine científico como método audiovisual de aprendizaje. Su interés por el uso didáctico del cine databa de las viejas épocas de la Universidad de Rochester, cuando logró filmar los efectos del oxígeno y la radiación sobre el *Paramecium*.

Eran conocidas sus películas sobre experimentos de fisiología y sobre los efectos de los fármacos en el cuerpo humano, películas que buscaba con afán en cualquier universidad del exterior que pudiese facilitárselas y que pasaba con ayuda de un proyector de 16 mm de su propiedad, operado por el ex decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, el Dr. Alberto Boveris. Este último cuenta con humor que su tarea como operador del proyector fue el inicio de su carrera científica y académica. Lamentablemente, esas películas sobre fisiología y farmacología se han perdido para siempre.

El 18 de septiembre de 1971, la Dra. Gerschman estuvo presente en las dependencias de la Academia

Nacional de Medicina cuando varias brillantes personalidades científicas argentinas se reunieron para constituir la Fundación Bernardo Houssay. Había dejado de ejercer la docencia en 1970, aunque continuó trabajando como Profesora Consulta hasta 1980.

Rebeca Gerschman murió el 4 de abril de 1986, tras varios años de sufrir una penosa enfermedad, conocida como anemia aplásica. Su trabajo en el estudio de los radicales libres del oxígeno fue reconocido a nivel internacional, tanto que fue considerada por la comunidad científica como una indiscutible candidata al Premio Nobel de Fisiología y Medicina durante los primeros años de la década de 1980. Los rumores indicaban que podía recibir el Nobel compartido con Irwin Fridovich y Bruce N. Ames²³, este último investigador en biología del envejecimiento. Cuando debían realizarse las primeras entrevistas para seleccionar los candidatos al Nobel, la Dra. Gerschman ya se encontraba muy enferma. Su hermana decidió no permitir que la entrevista se llevara a cabo, considerando que Rebeca se hallaba en un estado tal que ni siquiera debía ser vista por los entrevistadores.

23 Cabe destacar que, finalmente, Fridovich y Ames tampoco recibieron el Nobel.

Algunos reconocimientos

Con el transcurso del tiempo, Rebeca Gerschman y su obra han obtenido algunos reconocimientos. Por ejemplo, el IV Simposio Internacional *“Radicales libres en bioquímica, biofísica y medicina”*, realizado en 1994 en Buenos Aires, fue convocado en ocasión de cumplirse cuarenta años de la publicación, en la revista *Science*, del artículo “fundacional” de las ideas de la Dra. Gerschman. Todos los asistentes al congreso recibieron en esa oportunidad una copia del trascendental trabajo.

De la misma forma, la XII Biennial Meeting de la Society for Free Radical Research International tuvo lugar en Buenos Aires en 2004, para honrar el cincuentenario de la publicación del artículo de 1954. En el discurso de cierre de este evento, el Dr. Alberto Boveris pronunció las siguientes palabras: *“We consider her work as the intellectual milestone of these aspects of research and we feel that this meeting was a recognition to her visionary approach to science. We are proud to see ourselves as the heirs of her passion for knowledge.”* (“Consideramos a su trabajo como el hito intelectual de estos aspectos

de la investigación y creemos que esta reunión fue un reconocimiento a su enfoque visionario de la ciencia. Estamos orgullosos de vernos a nosotros mismos como los herederos de su pasión por el conocimiento”.)

En la Argentina, Rebeca Gerschman fue la única mujer incluida entre los quince científicos destacados cuyos retratos pueden apreciarse en el Salón Científicos Argentinos del Bicentenario de la Casa Rosada, inaugurado el 1° de setiembre de 2009.

El 27 de abril de 2011, en la Sala de Conferencias “Presbítero Dr. Antonio Sáenz” de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, ante un auditorio colmado, el Decano de la misma, Profesor Dr. Alberto Boveris, encabezó el Acto Homenaje a la Trayectoria Académica y Científica de los Profesores Doctores Zenón Mariano Lugones, Alejandro C. Paladini, Rebeca Gerschman, María Amelia de los Ángeles Enero y Bernardo Houssay. Los honores se llevaron adelante con la imposición de sus nombres a las cinco nuevas aulas que componen el Aulario Zenón Lugones (primer Decano de la referida Facultad).

En el plano internacional, hoy podemos encontrar algunos científicos que se asombran del escaso reconocimiento académico recibido por la Dra. Gerschman en su época. Por ejemplo, el Dr. Majid Ali, nacido en Pakistán y actualmente profesor en Estados Unidos, afirma que: *“La heroína anónima en el campo de la patobiología de los radicales libres es Rebeca Gerschman, una fisióloga de la Universidad de Rochester...Es peculiar que las contribuciones seminales de Gerschman hayan escapado al conocimiento de muchos investigadores y escritores interesados en las bases energético-moleculares de la salud y la enfermedad”.*

Algunos de estos reconocimientos fueron un tanto curiosos. En 1987 (es decir, un año después de su muerte), Rebeca Gerschman fue designada primer miembro honorario del “Club del Oxígeno”, establecido en Washington, y del que fuera uno de los principales dirigentes su discípulo, el Dr. Daniel L. Gilbert. Estos “clubes” están todavía activos en diversas localidades de Estados Unidos, especialmente en California, y organizan congresos y simposios sobre la especialidad. Generalmente, todas las actividades comienzan con un breve párrafo recordatorio del trabajo de 1954.

Palabras finales

Como seguramente hemos podido advertir en el curso de este estudio, hubo un conjunto básico de ideas que guiaron todo el trabajo de Rebeca Gerschman. La noción biológica de equilibrio atraviesa toda su obra. Y, fundamentalmente, la acción tóxica de las especies reactivas del oxígeno, que Rebeca utilizó como una herramienta para explicar la toxicidad del mismo oxígeno, los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes y el envejecimiento humano. Al respecto, me gustaría copiar unas palabras que Juan Delval escribió a propósito de Jean Piaget, pero que bien podrían aplicarse a nuestra investigadora: *“En realidad, lo que ha hecho ha sido perseguir una idea, o unas pocas ideas, hasta sus últimos escondrijos, ramificaciones y consecuencias, y esa idea le ha permitido estructurar conjuntos de hechos que permanecían dispersos. Lo característico de los grandes creadores, como se sabe, no es haber realizado espectaculares descubrimientos, sino, sobre todo, aplicar una idea, que a menudo ya había sido presentada por otros autores, de una manera sistemática, incluso, podríamos decir, implacable... Los grandes innovadores de la historia del pensamiento, lo que han hecho, a menudo, ha sido tomar una idea central y sistematizarla junto con otras ideas, y lo que ha resultado original ha sido el conjunto más que los elementos que, con frecuencia, estaban ya presentes en la cultura desde tiempo”*. Verdaderamente, aunque estas palabras están realmente dirigidas hacia otra persona, describen con admirable precisión el trabajo de Rebeca Gerschman.

Un trabajo que, posiblemente como toda obra o construcción humana, se ha revelado de naturaleza fuertemente paradójica. Por una parte, sus ideas fueron avanzadas y anticipatorias: pensar, por ejemplo, en acciones oxidativas que resultan de las radiaciones ionizantes fue un pensamiento no sólo creativo, sino también audaz. Dice el Dr. Alberto Boveris: *“Su teoría fue reconocida en la década de 1970 con el trabajo de otros. Lo de ella fue como un chispazo que se adelantó 15 años”*. No debemos olvidar, por cierto, que sus estudios experimentales presentaron algunas falencias epistemológicas básicas que contribuyeron (aunque no determinaron) al inicial rechazo que sus ideas sufrieron por parte de la comunidad científica.

Creo, de todas formas, que la brecha entre el pensador revolucionario y el científico rigurosamente

formal y ortodoxo es falsa y arbitraria: ambos son necesarios para el progreso de la ciencia.

Quizás el haber hallado una correspondencia entre la acción tóxica del oxígeno y la de las radiaciones ionizantes no nos parezca un logro extraordinario. A tal pensamiento me gustaría responder con un párrafo de las *Rochester Review*: *“The fact that two separate and distinct agents produce virtually the same effect on a given form of life is valuable knowledge to a research scientist. It provides an opportunity for cross-reference and comparison. This paves the way for fuller understanding of the basic action by which both of the agents achieve their effects. When full understanding is achieved scientist are in a position to answer that always fundamental question: ¿What can be done to alter these effects for the good of humanity?”* (“El hecho que dos agentes separados y distintos produzcan prácticamente el mismo efecto en una determinada forma de vida es un conocimiento valioso para la investigación científica. Proporciona una oportunidad para la referencia cruzada y la comparación. Esto allana el camino para un mejor entendimiento de la acción básica por la cual los dos agentes logran sus efectos. Cuando se consigue plena comprensión científica se está en condiciones de responder a la pregunta que siempre es fundamental: ¿Qué se puede hacer para alterar estos efectos por el bien de la humanidad?”).

El trabajo de Rebeca Gerschman abrió camino al reconocimiento de las situaciones y las condiciones en las cuales los oxidantes y antioxidantes ejercen acciones sobre el cuerpo humano. Aquellos científicos que preconizan el uso de los alimentos, medicinas y tratamientos antioxidantes para detener el envejecimiento de las células y mantener la salud humana, se apoyan sobre las ideas de Gerschman, si bien ella misma no se ocupó directamente del tema. Tema en el que se produjeron, justo es decirlo, numerosas exageraciones. Llegó a creerse que los antioxidantes serían útiles como herramientas preventivas para un amplio número de patologías, desde los problemas cardíacos hasta el cáncer. Estudios recientes, sin embargo, parecen indicar que la utilidad de los antioxidantes, particularmente de la vitamina E, sería mucho más acotada.

Este tipo de cuestionamientos son, realmente, secundarios al objeto de nuestro estudio. El interés que me ha guiado en la realización del presente trabajo ha sido, exclusivamente, presentar al gran

público el origen de una importante teoría biomédica, surgida del pensamiento de una investigadora científica argentina. Si el pensamiento de Rebeca Gerschman se vuelve conocido y re-conocido por el hombre de la calle, el objetivo de este trabajo se habrá visto cumplido.

Por otra parte, no podemos dejar de resaltar que, como científica dedicada a la investigación, la Dra. Gerschman jamás cometió el error de minimizar o despreciar la docencia y la formación de recursos humanos. En esto, seguramente, debemos advertir la benéfica influencia del Dr. Bernardo Houssay.

Finalmente, digamos que, con el auge mediático de la así llamada “medicina ortomolecular”, existe la tentación de referir exclusivamente el trabajo de la Dra. Gerschman a la teoría del envejecimiento. Esto tiene que ver más con el impacto popular de dicho tema que con una evaluación real de las contribuciones de esta científica. En varios sitios de Internet hemos leído que *“a Rebeca se le debe este nuevo culto de los alimentos, medicinas y tratamientos antioxidantes para detener el envejecimiento de las células, para mantener la salud humana”*. Y también que: *“los seres humanos tenemos una deuda con esta profesora que iluminó a la ciencia sobre las causas de envejecimiento de nuestro organismo y cómo la alimentación colabora en mantenernos en salud”*. Todo esto, por un lado, no es verdad y, por otro, implica una valoración errónea de sus aportes científicos.

El concepto de medicina ortomolecular fue desarrollado por Linus Pauling (1901-1994), Premio Nobel de Química en 1954 y Premio Nobel de la Paz en 1968. Postula que ciertas sustancias, que se encuentran naturalmente en el cuerpo en bajas concentraciones, pueden ser utilizadas para mejorar la salud humana. Entre ellas, cabe mencionar las vitaminas antioxidantes y las provitaminas²⁴. En 1968, Pauling definió la medicina ortomolecular como *“la preservación de la salud y el tratamiento de las enfermedades mediante la variación, en el cuerpo humano, de las concentraciones de sustancias esenciales para los tejidos, fundamentalmente vitaminas y ciertos minerales que participan en los procesos del metabolismo celular”*.

Para esta forma de terapéutica es de gran importancia el conocimiento de las situaciones y las condiciones en las cuales los antioxidantes y los prooxidantes ejercen sus acciones sobre el cuerpo humano. La medicina ortomolecular se interesa mucho por la problemática del envejecimiento y,

²⁴ Una **provitamina** es una sustancia que puede y tiene que ser transformada en el cuerpo por el propio metabolismo o factores externos en la vitamina para ser aprovechada

al respecto, aplica los conceptos de Gerschman acerca de la ruptura del equilibrio entre oxidantes y antioxidantes. Entre los seguidores de esta disciplina existen investigadores científicos serios y competentes, pero también personajes “televisivos” de dudosa autoridad intelectual.

Realmente, la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres fue algo marginal dentro del pensamiento y la obra científica de Rebeca. Si bien esta cuestión es la que puede tener mayor impacto mediático, sus aportes a otros campos de la investigación biomédica fueron mucho más trascendentes. En el tema de los efectos biológicos producidos por las radiaciones ionizantes, por ejemplo, las contribuciones de la Dra. Gerschman han sido fundamentales. Hoy, cualquier investigador interesado en ese tema estudia la radiólisis del agua y la formación de radicales libres como la “vía indirecta” de acción orgánica de la radiación, probablemente sin haber oído jamás el apellido Gerschman. Y las mismas ideas se encuentran en todos los textos que, generalmente, no mencionan a nuestra investigadora. Nosotros, por el contrario, creemos que su nombre merece un lugar destacado dentro de la investigación biomédica nacional e internacional.

Capítulo VII:

Documentos históricos

(todos los documentos incluidos en este capítulo obran en los archivos de la Universidad de Rochester, y han sido cedidos, en fotocopias, al autor del presente trabajo)

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Instituto de Fisiología
-----600-----

Buenos Aires, December 7th, 1942.

Mrs Lucy H. Sayre,
President Bursary Committee,
American Association of University Women,
1624 Eye Street N. W.,
WASHINGTON, D.C., U.S.A.

Dear Mrs. Sayre:

Being informed that Dr. Rebeca Gerschman is applicant to the fellowships of the American Association of University Women, I feel pleased to certify that she has been working in our Institute for several years showing excellent conditions of hard-worker, industriousness and perseverance in scientific research. She has achieved investigations of true importance some of which are first class piece of work.

If a fellowship is granted to her I am sure she will be able to improve her knowledge and prepare herself to continue with further fruitful work.

With kindest regards, I am
Sincerely yours,

B. A. Houssay



B. A. Houssay
Professor and Director of the Institute.

Esta carta, firmada de puño y letra del Dr. Houssay, y que lleva el sello de la Facultad de Ciencias Médicas de la UBA, fue escrita en respuesta al pedido de informes formulado por la "American Association of University Women", con el propósito de designar a Rebeca Gerschman como "fellow" de la asociación. La A.A.U.W. fue fundada en 1882 y su tarea es luchar por la igualdad de oportunidades para la mujer en el mundo académico. Houssay describe a Gerschman como "trabajadora, industriosa y perseverante en la investigación científica" y agrega que "ha conducido investigaciones de verdadera importancia, las cuales han generado algunos trabajos de primera clase".

INSTITUTE of INTERNATIONAL EDUCATION

Incorporated

2 WEST 45th STREET
VANDERBILT 6-1471



NEW YORK CITY 19, N.Y.
CABLE ADDRESS "INTERED"

BOARD OF TRUSTEES

L. H. BAEKELAND
WILLIAM W. BISHOP
SAMUEL P. CAPEN
HARRY J. CARMAN
JOSEPH F. CHAMBERLAIN
STEPHEN DUGGAN
JOHN FOSTER DULLES
VIRGINIA GILBERTSLEVE
WALTER A. JESSUP
ALVIN JOHNSON

STEPHEN DUGGAN, Ph.D., LL.D., LL.M.
DIRECTOR
EDGAR J. FISHER, Ph.D.
ASSISTANT DIRECTOR

BOARD OF TRUSTEES

THOMAS W. LAMONT
WALDO G. LELAND
PAUL MONROE
JOHN BASSETT MOORE
HENRY MOSCOWITZ
EDWARD R. MURKOW
WILLIAM A. NELSON
ARTHUR W. PAGEARD
LELAND REX ROBINSON
MARY E. WOOLLEY

June 31, 1943

Dr. George H. Whipple, Dean
School of Medicine and Dentistry
University of Rochester
Rochester, N.Y.

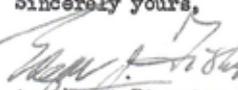
Dear Dr. Whipple:

The Institute of International Education recently received the enclosed credentials of Miss Rebecca Gerschman of Argentina from the International Federation of University Women. Miss Gerschman was named an alternate for a fellowship offered by the Federation, but since the young woman to whom this award was made has accepted the opportunity, the Federation has recommended Miss Gerschman to us, as she is a really outstanding candidate.

As you will note, Miss Gerschman has worked under Professor Houssey, the well-known Director of the Institute of Physiology at the University of Buenos Aires, who writes that she is a first-class student whom he can recommend without reservation. She holds her doctor's degree in biochemistry from that University and in 1939 was awarded its diploma of honor.

In her application Miss Gerschman specifically mentions her desire to study at the University of Rochester. Would it be possible for you to grant her free tuition? In that event, since she is such a fine student, the Institute would nominate her to the State Department for travel and maintenance grants.

Sincerely yours,


Assistant Director

EJF:mr
Enclosures

En esta carta, el "Institute of International Education", una institución sin fines de lucro fundada en 1919 y dedicada a fomentar el intercambio internacional de estudiantes, solicita a la Universidad de Rochester un puesto para la Dra. Gerschman, fundándose en las excelentes condiciones de esta última.

June 28, 1943

Dr. Edgar J. Fisher, Assistant Director
Institute of International Education
2 West 65th Street
New York City

Dear Dr. Fisher,

Dr. Fenn has reviewed your letter with enclosures concerning Miss Rebecca Gerschman dated June 21st, 1943. He will be very glad to have her in his department and there will be no fees connected with her work in that department. If she has a scholarship which will cover her travelling and living expenses, I believe she can be quite happy working with Dr. Fenn in his department.

Very truly yours,

G. H. Whipple, M.D., Dean

Aquí se explica que, en realidad, no había cargos disponibles en el Departamento de la Universidad de Rochester que dirigía el Dr. Fenn, por lo que, al menos al principio, la Dra. Gerschman debió solventar sus gastos de transporte y manutención por sí misma, lo cual, seguramente debió facilitársele por la excelente situación económica de su familia.

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Instituto de Fisiología
-----000-----

Buenos Aires, September 13th, 1943.

Prof. W. O. Fenn,
The University of Rochester,
School of Medicine and Dentistry, and
Strong Memorial Hospital,
260 Crittenden Boulevard,
ROCHESTER - NEW YORK,
U.S.A.

Dear Doctor Fenn:

This is to inform you that Miss Rebeca Gerschman, a member of this Institute, has been awarded a fellowship by the Institute of International Education, to enable her to improve her knowledge under your most competent direction, and to learn the modern methods and technics for the study of mineral substances, which are being used in your Department. At the same time Dr. Gerschman could help you in some research work if you think convenient to propose her anyone.

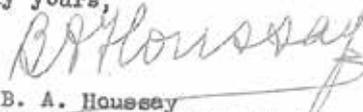
On the previous year, she had applied for that fellowship by her own initiative, for the same purposes, but she did not obtain it.

Dr. Gerschman has been working for several years in our Institute on mineral substances of blood. Her knowledge is rather on the biochemical side than on the physiological aspect of the subject. She is skilful and reliable regarding her work once she masters the technic. On the other side, she is a little temperamental and sometimes she feels optimist or pessimist during her work, which however is a rather frequent characteristic among the women devoted to laboratory work. She has no training with the handling of animals but in the chemical procedures.

Indeed, she has always worked under direction and guidance instead of completely alone, either in the material aspect of her work or in the discussion of the results obtained.

In the hope Miss Gerschman will profit this splendid opportunity, I am, with kindest regards,

Sincerely yours,



B. A. Houssay
Professor and Director of the Institute

Note: She will leave for Rochester, by airplane, on October 3.

Para el Dr. Houssay, la Dra. Gerschman era "un poco temperamental, y algunas veces ella está optimista o pesimista durante su trabajo, lo cual, sin embargo, es más bien una característica frecuente entre las mujeres apasionadas por el trabajo de laboratorio".

February 11, 1944

Dr. Edgar J. Fisher, Assist. Director
Institute of International Education
2 West 45th Street
New York, N.Y.

Dear Doctor Fisher:

I am writing this letter in support of the request of Dr. Rebeca Gerschman for renewal of her fellowship with the Institute of International Education. Dr. Gerschman has had some difficulty in adjusting herself to new surroundings and acquiring enough facility with the language to make her feel completely at home. I am convinced, therefore, that she will not derive from one year of study the full benefits which could be expected from association with this institution.

She is somewhat lacking in practical laboratory experience in many common techniques, all of which could readily be obtained if she has time to take certain of the courses which are part of the medical school curriculum. Some of them will not be given until after September. Because she has been particularly interested in the biochemistry of potassium, a subject which has been very much cultivated in this laboratory of recent years, we are very eager to have her remain for another year in order that we can complete some further studies in this field which we have in preparation. Her familiarity with the literature and keen interest in the problem will be very helpful to us, and I feel that the association will continue to be a beneficial one for her. She came to us with a certain timidity concerning the handling of animals which interfered seriously with her progress, but I am happy to say that this is rapidly being overcome, and, if she can remain here, she will certainly be able to return with much confidence in her own ability to plan and conduct actual experiments for herself. I am convinced that she has the capacity to profit by another year and hope that satisfactory arrangements can be made to permit her to remain.

Sincerely yours,

Wallace O. Fenn
Professor of Physiology

Según el Dr. Fenn, uno de los obstáculos experimentados por la Dra. Gerschman en su trabajo era "una cierta timidez para manipular animales, lo que ha interferido seriamente con su trabajo".

Buenos Aires, November 24th, 1946

Prof. Wallace O. Fenn
Rochester, N.Y.
U.S.A.

Dear Dr. Fenn:

I was very happy to hear that Dr. Houssay had the privilege of seeing you at the meetings of the Philosophical Society in Philadelphia. Since he came back I have been working in getting a boat reservation. There is little probability to get it now. So I will try a plane ticket.

I am looking forward to seeing you in Rochester but for the above reason and some other local arrangements to be made, I won't be able to be there until around Christmas. I will write to you about date of arrival.

Prof. Houssay is enchanted about his trip, about people and labs there, very especially about the spiritual and intellectual freedom of which we are deprived here. Nothing happening here can surprise us anymore, considering the "pattern" they are following closely.

Please let me know if you are interested in any Argentine product which I could take with me, or send enclosed in the parcel I have to forward by boat.

With my best wishes for you and your family, I am

Sincerely yours

Rebecca Gerschman

Un documento extraordinario: una carta de puño y letra escrita por la Dra. Gerschman, con su propia firma, dirigida al Dr. Fenn. Nótese el comentario referido a que el Dr. Houssay valora la "libertad intelectual y espiritual" existente en los Estados Unidos, y recuérdese que, en noviembre de 1946, estamos en el primer gobierno de Perón, con el que Houssay mantuvo fuertes y conocidas discrepancias.

I mean it! and now talking about something else, please do not let that picture with comments behind ruin my reputation! :-)

I have been rather busy here, because my family wants me to make the most of my short stay here. We are just back from a trip by car to the National Park at Banilock (very far down south). For about 2 weeks we went through deserts, forests, mountains and lakes, one of the nicest spots here, often called the Argentinian Switzerland.

Everybody at home called the lovely silver cup. We are using it as a container for cigarettes.

I am very eager to know how did you manage with the report to the Police Foundation.

Please give my best regards to everybody in the department. I would certainly duly appreciate hearing from you again.

Best wishes from

Rebeca

La historia también tiene sus chismes: aquí encontramos la gran afición de Rebeca por los cigarrillos, y una referencia a cierta imagen romántica que puede arruinar su reputación...

November 25, 1952

To Whom It May Concern:

This is to certify that Dr. Rebeca Gerschman has had a position in this School of Medicine and Dentistry since 1944. She holds the appointment of Research Associate in Physiology. She is engaged in teaching medical students and in research work.

Dr. Gerschman is planning a short vacation in Mexico and it is very important that she be permitted to return promptly to carry on work on oxygen poisoning which she has undertaken, as Principal Investigator, under contract with the Air Force. Her visit to Mexico is in part for purposes of scientific consultation.

Wallace O. Fenn
Assistant Dean

En esta carta del Dr. Fenn vemos que la investigación acerca del envenenamiento con oxígeno fue realizada por Rebeca Gerschman en calidad de Investigadora Principal, bajo un contrato con la Fuerza Aérea de los Estados Unidos.

January 26, 1954

Members of the Council
The American Physiological Society
2101 Constitution Avenue
Washington 25, D. C.

Gentlemen:

I am pleased to recommend Dr. Rebeca Gerschman for membership in the American Physiological Society.

Dr. Gerschman's Ph.D. degree was received in biochemistry under B. A. Housay but she has been in my Department since she came to this country in 1943 under a fellowship of the Institute of International Education. When that fellowship expired after two years I appointed her an Assistant in the Department and she now carries the rank of "Associate," which is considered equivalent on our "irregular" staff to Assistant Professor. She has assisted very competently in teaching physiology in the Department. In recent years she has organized a rather extensive investigation on oxygen poisoning which has led to some very important and suggestive results. Most of this is either in press or nearly ready for press.

She makes a point of knowing little or nothing about her age or the time of her various appointments, but this is immaterial to her application. She attends all the meetings of the Society with regularity and has contributed papers on at least two occasions. She is a very intelligent and cultured person and is contributing very significantly to physiology at the present time.

I have refrained from submitting her name for several years but now I feel that there is no doubt whatever about her being deserving of membership since she has so clearly demonstrated a real capacity for original thinking. The bibliography includes only a fraction of the papers which she published before coming to this country. The first item on the list is a book based on the subject matter of her thesis, for which she received the "Best Thesis" award in Argentina. It is a very good review of the physiology of potassium with an account of her experiments.

She is equally vague about her future plans. So am I. How can one predict the future of an "adult female"? But barring the improbable occurrence of an Eva Peron or Cinderella miracle or the like, she will remain in physiology and continue to make valuable contributions with passionate enthusiasm.

Sincerely yours,

Wallace O. Fenn

En esta carta el Dr. Fenn solicita que la Dra. Gerschman sea designada miembro de la American Physiological Society. La nota abunda en elogios acerca del trabajo de Rebeca. Pero es muy curioso el último párrafo: "Ella es igualmente vaga acerca de sus futuros planes. Yo también. ¿Cómo puede uno predecir el futuro de una "mujer adulta"? Excepto que ocurra el improbable milagro de una Eva Perón o una Cenicienta, ella seguirá trabajando en fisiología y realizando valiosas contribuciones con apasionado entusiasmo".

COPY

THE UNIVERSITY OF ROCHESTER
SCHOOL OF MEDICINE AND DENTISTRY
STRONG MEMORIAL HOSPITAL
200 CRITTENDEN BOULEVARD
ROCHESTER 20, NEW YORK

March 6, 1959

Dr. Rebecca Gerschman
Department of Physiology

Dear Dr. Gerschman:

It is with regret that I must advise you that it will not be possible to continue your appointment as Research Assistant Professor of Physiology beyond June 30, 1959.

With the development of the department that is contemplated, space will be at a premium and certain realignments will be necessary. Throughout the School first assignment of space must of necessity be made to those who are in a position to contribute actively to the School's teaching program as well as to its research activities.

When space is available we are, of course, happy to accommodate those like yourself, whose interests are primarily in the field of research. However, such assignments must of necessity be tentative and subject to termination when it is necessary to provide accommodations for members of the teaching staff.

Dr. Fenn has spoken often of your abilities and accomplishments as an investigator, and of the contribution you have made to the department's research program. I hope that in turn you have found your association with the department beneficial to your own development.

I can assure you that you have the best wishes of all of us for continuing success in your research, and that we shall be happy to be of any assistance we can in helping you to make suitable arrangements for continuing your work.

With warmest personal good wishes,

Sincerely,


Donald G. Anderson, M. D.
Dean

cc: Wallace C. Fenn, Ph.D.

blind copy: Dr. Wm. D. Lotzpeich

Esta es la carta en la que la Universidad de Rochester anuncia que no renovará el cargo de la Dra. Gerschman. El motivo que se esgrime es que deben "darle espacio" a aquellos profesores que pueden contribuir a la enseñanza, mientras que los intereses de la Dra. Gerschman se centran en la investigación. Dado el compromiso que Rebeca manifestaría posteriormente con la docencia, el argumento referido resulta, cuando menos, extraño. Esto ocurrió poco tiempo después de que el Dr. Fenn dejara su cargo de "Chairman" en la Universidad. Finalmente, la estadia de la Dra. Gerschman en Rochester se prolongaría unos seis meses más.

COPY

THE UNIVERSITY OF ROCHESTER
SCHOOL OF MEDICINE AND DENTISTRY
STRONG MEMORIAL HOSPITAL
260 CRITTENDEN BOULEVARD
ROCHESTER 26, NEW YORK

March 4, 1959

Dr. Rebeca Gerschman
Department of Physiology

Dear Dr. Gerschman:

It is with regret that I must advise you that it will not be possible to continue your appointment as Research Assistant Professor of Physiology beyond June 30, 1959.

With the development of the department that is contemplated, space will be at a premium and certain reassignments will be necessary. Throughout the School first assignment of space must of necessity be made to those who are in a position to contribute actively to the School's teaching program as well as to its research activities.

When space is available we are, of course, happy to accommodate those like yourself, whose interests are primarily in the field of research. However, such assignments must of necessity be tentative and subject to termination when it is necessary to provide accommodations for members of the teaching staff.

Dr. Fenn has spoken often of your abilities and accomplishments as an investigator, and of the contribution you have made to the department's research program. I hope that in turn you have found your association with the department beneficial to your own development.

I can assure you that you have the best wishes of all of us for continuing success in your research, and that we shall be happy to be of any assistance we can in helping you to make suitable arrangements for continuing your work.

With warmest personal good wishes,

Sincerely,


Donald G. Anderson, M. D.
Dean

cc: Wallace C. Fenn, Ph.D.

blind copy: Dr. Wm. D. Lotspelch

El carácter difícil de Rebeca...en esta carta se hace patente su "divorcio" final con el Dr. Fenn, otrora su gran amigo. Rebeca Gerschman se encontraba incómoda en la Universidad de Rochester, que le había recortado espacio de trabajo y, probablemente, presupuesto. La nota parece indicar que ella acusó injustamente a Fenn de esta situación, por lo que este califica su actitud de "incomunicativa" e "inamistosa", a pesar de lo cual le envía los mejores deseos para su trabajo futuro.

X COPY

THE UNIVERSITY OF ROCHESTER
SCHOOL OF MEDICINE AND DENTISTRY
STRONG MEMORIAL HOSPITAL
260 CRITTENDEN BOULEVARD
ROCHESTER 26, NEW YORK

September 29, 1959

Dr. Anderson:

I visited Dr. Rebecca Gerschman September 22 to ascertain if her laboratory was functioning in its new location, and to ask her if she would confirm her acceptance of appointment as Professor of Physiology at the University of Buenos Aires which was reported.

I opened our conversation by asking her if the report could be confirmed and whether congratulations were in order.

Dr. Gerschman replied this was a malicious rumor and asked who informed me of this. I replied I heard the information in the cafeteria. She said people have come to her here and at the International Congress with the same question, and no doubt it was originated by Dr. Gasteiger.

She went on to state that this position has been offered to her on numerous occasions, and she could have it any time she decided to accept.

She said if there was the remotest possibility of her remaining here, or in the U.S. in a research setting this would be her preference.

The tenor of our conversation and her attitude reflects a strong dislike towards the administration and certain senior members of the faculty.

The remainder of our conversation concerned Dr. Gerschman's requirements for minor improvements to her laboratory.

To summarize my conversation with Dr. Gerschman I do not believe she has any intention of leaving.

Sincerely,

George W. Warner

Nótese la referencia a la "fuerte aversión" que Rebeca, en sus últimos tiempos en la Universidad de Rochester, manifestaba hacia la administración y algunos miembros senior de la Universidad.

COPY

THE UNIVERSITY OF ROCHESTER
SCHOOL OF MEDICINE AND DENTISTRY
STRONG MEMORIAL HOSPITAL
260 CRITTENDEN BOULEVARD
ROCHESTER 20, NEW YORK

7/19/57

P.S. May I add a personal note relative to Rebeca Gerschman. I urged Lotspeich to reappoint her in the Department but he refused to do so believing that this would involve too many personal difficulties. This in spite of the fact that he appreciated the high value of her work. I told Rebeca about two years ago that I would not be able to protect her after July 1 1959 but she refused to take this seriously. She had therefore plenty of warning. Nevertheless there was always the possibility that the new chairman would retain her as a member of the department and the final decision was not available until last February. I therefore asked the Dean to give her another year here and he very graciously found another temporary office and some space in the Animal House, all at a cost of \$2000 or more in re-modelling the space. Rebeca has come to the conclusion that I am responsible for all her troubles and has not spoken to me since about last May. I also received a very nasty anonymous letter just as she and her sister left for Buenos Aires and I must attribute this to one of them. Anyhow she has not even denied authorship as yet. This situation did not add to my pleasure in visiting her home town. She does not appreciate in the least all the opportunities I have given her during her long stay in Rochester. She does not seem to realize that I have supported her up to the very end and for many years against very considerable pressure from colleagues. If I were still chairman I should be glad to have her continue in spite of the reputation which she has acquired of being aggressive and hard to get along with. Unfortunately my support is no longer effective. I only hope that some place may be found for her in Buenos Aires or elsewhere so that she can continue with her work.

W. O. Fenn

Esta parece ser la carta final del "divorcio" entre Fenn y Gerschman. Como se desprende de su lectura, toda la situación fue muy desagradable, y hasta incluyó el envío de un anónimo, que Fenn atribuye a Rebeca o a su hermana. De todas formas, correspondencia posterior (entre 1963 y 1966) indica con claridad que entre Fenn y Gerschman existió finalmente una reconciliación.

UNIVERSIDAD

Rebecca Gershman

Buenos Aires - Dec-3. 1966

Prof. Wallace C. Fenn
260. Christendom Blvd -
Rochester - N York

Dear Dr Fenn:

I have just received your letter of Nov. 21.
It has taken that long to arrive because the correct
address is:

Prof. Dra. REBECCA GERSHMAN
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA
CATEDRA DE FISILOGIA II Y III
JUN 111 958 - BUENOS AIRES - ARGENTINA

if you want to
address mail to the school. - My private address is

REBECCA GERSHMAN
RIVADAVIA 1829, PISO 9
BUENOS AIRES - ARGENTINA

- I have just finished classes! Exams will be
until the middle of January! If everything
goes well we expect to go to U.S.A. after the
8th of February, more probably middle of
February, because of my sister's work with ^{the} Salt
mine. I will write to you before departure.

It is already quite warm here and
approaching summer promptly. Very best regards
Rebecca

* My name is now spelled like this, can you imagine it? *Rebecca*

Un documento histórico y una curiosidad. Aquí vemos el sello utilizado por Rebeca después de su regreso a la Universidad de Buenos Aires. Y advertimos que ella comienza a autodenominarse "Rebecca", con doble c. Y le dice al Dr. Fenn: "¿Puede usted imaginarse por qué?" Nosotros no lo sabemos.

Apéndice I

Los radicales libres, hoy

La investigación actual en radicales libres

El campo de los radicales libres que, hasta hace relativamente poco tiempo, era patrimonio de físicos y químicos, hoy es transitado con paso firme por numerosos profesionales de la salud. Los estudios en el laboratorio se han multiplicado con el objetivo básico de establecer la magnitud de la participación de los radicales libres en la patogenia de las enfermedades que se les atribuyen. En la imagen siguiente, tomada de Valdés *et al* (2006), podemos ver el incremento en publicaciones sobre radicales libres a través del tiempo.

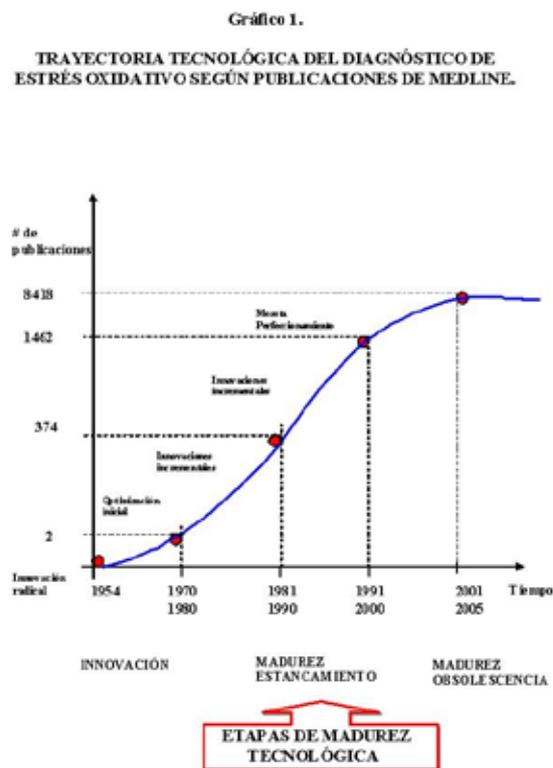


Gráfico III. Crecimiento en el número de publicaciones sobre radicales libres

(Valdés *et al*, 2006)

Nótese que la curva comienza con el trabajo de 1954, reconocido explícitamente como el punto de partida de la investigación científica en radicales libres²⁵. Los mismos autores califican la teoría de los radicales libres y del estrés oxidativo como *“una innovación radical que nace sobre la base de planteamientos teóricos que revolucionan las bases bioquímicas asociadas a la génesis de un rumbo tecnológico nuevo”*. Y agregan que *“en el caso del estrés oxidativo el inicio de esta etapa se remonta al planteamiento de la Dra. Rebeca Gerschman”*.

Para el Dr. G. Martínez Sánchez, del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana, Cuba, en la actualidad es difícil no encontrar en una revista biomédica algún artículo donde se discuta el papel de las ERO en las más variadas condiciones fisiopatológicas.

Quizás haya sido el Dr. Ricardo Ferreira quien definiera con mayor precisión la situación actual de la investigación científica en radicales libres cuando, en el artículo editorial del primer número de la revista *“Antioxidantes y calidad de vida”*, publicado en 1994, escribió: *“Desde la década del setenta se ha producido una verdadera eclosión en las áreas de la investigación y de la clínica relativa a los radicales libres. En forma creciente se desarrollan trabajos vinculados con ellos que se expresan en una producción de aproximadamente 1500 publicaciones anuales sobre el tema. En este área vastísima, que hasta ayer fue patrimonio de los químicos, biólogos y físicoquímicos, la medicina está dando sus primeros pasos y cada vez más profesionales se interesan por los fenómenos de la oxidación celular. Por otra parte, en los últimos años, y más acentuadamente durante 1993, los medios de difusión han bombardeado al público con todo tipo de información referida a estas moléculas y a los antioxidantes. Algunas publicaciones exponen correctamente el tema y otras, poco claras o sensacionalistas, llegan a suscitar confusión en el lector común y, por qué no, cierto recelo en el médico”*. Acotemos que el primer artículo de la revista referida estuvo dedicado a reseñar la obra de la Dra. Gerschman, y que las palabras del Dr. Ferreira, aunque escritas hace casi veinte años, no han perdido, en absoluto, vigencia en nuestros días.

Y no pasemos por alto el hecho que existen voces totalmente opuestas al concepto de la acción patógena de los radicales libres. Por ejemplo, el Dr. Randolph M. Howes, del Hospital John Hopkins

25 En el gráfico, el momento actual correspondería a la “obsolescencia” del tema, pero debemos tener en cuenta que los autores no están analizando la ciencia de los radicales libres en general, sino sólo la evolución de las tecnologías utilizadas en los ensayos experimentales relacionados con aquella.

de Baltimore, Estados Unidos, habla de la “lamentable” teoría de los radicales libres de Gerschman y Harman, la considera una “mitología”, y rechaza radicalmente la noción de la acción tóxica del oxígeno. Sin embargo, aún cuando no carecen de cuestionamientos teóricos, las ideas de Howes y otros parecen más influidas por el abuso cometido mediática y comercialmente con los antioxidantes, que por los aspectos conceptuales de la teoría en sí misma.

Los radicales libres en Argentina

Habíamos dicho que, derivado de la Teoría de Gerschman, el concepto de “estrés oxidativo”, se define como un incremento, por sobre los valores fisiológicos normales, de las concentraciones intracelulares de las especies reactivas del oxígeno. Este concepto tiene aplicación en campos muy diversos. Por ejemplo, existen estudios bioquímicos que resaltan la importancia de los procesos de oxidación en un cierto número de patologías cerebrales, y que trazan un puente entre los mecanismos oxidativos y los desórdenes neurológicos. Sin embargo, la aplicación diagnóstica de este concepto aún hoy no es clínicamente práctica, por el hecho que no existen métodos standard, aceptados por la comunidad médica, que permitan medirlo dentro de un margen adecuado de confiabilidad.

En Argentina, existe toda una corriente de investigadores inspirados, directa o indirectamente, por la Teoría de Gerschman, tales como el Dr. Alberto Boveris, la Dra. Susana Llesuy y la Dra. Marisa G. Repetto, entre otros. El tema es realmente controversial, y su tratamiento periodístico no siempre se condice con las prevenciones debidas a toda investigación científica.

Para comprobarlo, relatemos un episodio que involucró a otra brillante científica: la Dra. Sacerdote de Lustig, fallecida en 2012, una de las ganadoras de la primera edición del Premio Rebeca Gerschman²⁶, precisamente en la especialidad “Ciencias Médicas”.

Las contribuciones científicas más importantes de Eugenia Sacerdote de Lustig versaron sobre el cultivo de tejidos *in vitro* y la introducción en Argentina de la vacuna antipoliomielítica. Aquí, sin embargo, nos interesan sus estudios sobre el Mal de Alzheimer, que comenzó en 1991. Sus análisis

²⁶ No es el Premio que mencionamos en la Introducción, sino otro entregado a partir de 2011, del que hablaremos en el “Apéndice”.

acerca de la elevada sensibilidad al interferón²⁷ presentada por pacientes con síndrome de Down, la condujeron al estudio de un antioxidante: nuestra vieja conocida la SOD, precisamente aquel compuesto descubierto por Mc Cord y Fridovich, con el que contrastaron positivamente la Teoría de Gerschman.

La Dra. Sacerdote de Lustig se preguntó si en los casos de Alzheimer habría una elevada proporción de dicha enzima. Con la colaboración de dos neurólogos del Hospital Sirio-Libanés, que se interesaron en el tema y le permitieron analizar numerosos pacientes, la Dra. Sacerdote de Lustig pudo comprobar, efectivamente, el incremento de la SOD.

Su objetivo era establecer la SOD como marcador temprano del Mal de Alzheimer. De hecho, estudiando la proclividad de hijos de pacientes con Alzheimer a la acentuación en la producción de SOD, encontró que, efectivamente, la misma se produce a temprana edad, lo que la habilitaría para transformarse en el referido marcador

La medición de la SOD y el establecimiento de un método estandarizado para evaluar el estrés oxidativo a nivel cerebral es muy importante pues, si bien numerosos investigadores reconocen la importancia de los radicales libres en la patogénesis de diversos desórdenes neurológicos, estas especies químicas presentan una vida media muy breve y su concentración es, por lo tanto, muy difícil de medir. Por el contrario, la medición de la actividad antioxidante, generada a partir del estrés oxidativo, puede realizarse por métodos de análisis de sangre que requieren un instrumental relativamente simple. Lamentablemente, la presentación de esta propuesta como trabajo libre en el Congreso Internacional sobre Radicales Libres (Buenos Aires, 5-9 de mayo de 2004) dio origen a un triste malentendido. El relato de lo ocurrido servirá para ilustrar la distancia existente entre la investigación científica en radicales libres, y la difusión periodística de sus resultados.

En efecto, en el diario *La Nación* del 5 de julio de 2004, se publicó una nota en la que se afirmaba: *“La enfermedad de Alzheimer, las demencias vasculares y otros trastornos neurológicos, como el Parkinson, podrían ser detectados por un análisis de sangre que mide el estrés oxidativo, es decir, el desbalance entre las sustancias oxidantes y las protectoras de las células. Más de 360 pacientes evaluados a lo*

27 El interferón es una proteína producida naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes patógenos, tales como virus y células cancerígenas.

largo de diez años por científicos de la UBA y del CONICET ayudaron a construir un perfil químico para discriminar estas dolencias, según un trabajo presentado en el último congreso de la Sociedad Internacional de Radicales Libres, realizado en esta ciudad". La nota continuaba con declaraciones en las que se indicaba a la Dra. Sacerdote de Lustig como la primera en hipotetizar sobre la posibilidad de encontrar marcadores tempranos para estas patologías. Se explicaba, correctamente, que el aumento en la SOD era una respuesta del organismo a un incremento excesivo en la producción de radicales libres, especies que intervienen en distintos procesos metabólicos pero que presentan una potencial capacidad deletérea. Y se agregaba que, con el análisis estadístico de otros antioxidantes (catalasa, sistema glutatión) se podía elaborar un "perfil antioxidante", característico de los sujetos normales y de cada situación patológica particular.

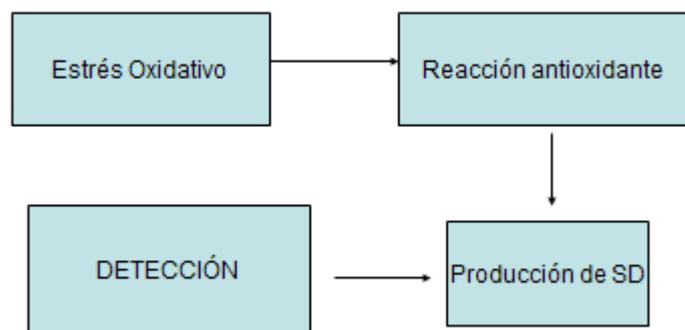


Gráfico IV. Esquema del método para la detección de Alzheimer a través del perfil antioxidante

La nota terminaba con cierta prudencia: *"Las posibilidades de instrumentar esta técnica de precisión requiere de varios pasos antes de su puesta a punto"*. Tal prudencia, sin embargo, no fue suficiente para "suavizar" el tono equivocado de la nota en cuestión.

En efecto, la Dra. Sacerdote de Lustig y algunos de sus colegas se sintieron profundamente defraudados por el título de la nota, que rezaba *"Un análisis permite diagnosticar el mal de Alzheimer"*. Lo calificaron de *"incorrecto, falaz y posiblemente perjudicial para el prestigio de sus autores"*. Enviaron una carta al diario, titulada *"Alzheimer, una lucha sin fin"*, en la cual dejaban constancia de: a) la imprecisión del

título, b) la incongruencia entre el título y el contenido de la nota, y c) algunas imprecisiones de carácter técnico que se habían volcado en el texto. La carta, sin embargo, nunca fue publicada²⁸.

28 La Dra. Marisa Repetto me comentó que fue el Dr. Alberto Boveris quien promovió el envío de la carta criticando la nota periodística.

Una breve nota, escrita por la Dra. Sacerdote de Lustig, apareció en la *Revista Neurológica Argentina*. La misma es muy interesante porque sintetiza el estado actual de las investigaciones sobre marcadores para el Mal de Alzheimer que utilicen la temática de radicales libres. En la nota referida se expresaba que:

- a. Las rutas fisiopatogénicas que conducen a este mal son diversas.
- b. Los posibles marcadores diagnósticos de naturaleza biológica continúan en revisión.
- c. Las posibles estrategias terapéuticas de carácter farmacológico con que se puede contar en el presente ameritan una continua revisión.

Y se agregaba que *“El estrés oxidativo es, casi con seguridad, una de esas rutas fisiopatogénicas. A través de nuestros sucesivos trabajos hemos podido desarrollar una técnica para la medición del mismo. Tal como oportunamente les hemos dicho a nuestros entrevistadores, **‘las posibilidades de instrumentar estas técnicas de medición requieren de varios pasos, antes de su puesta a punto’**”*. Es decir que, más allá de la confusión periodística, en el pensamiento de la Dra. Sacerdote de Lustig se reconoce el estrés oxidativo como una de las vías con más futuro en el desarrollo de técnicas diagnósticas para este tipo de patologías neurológicas, pero aclarando que el “estado del arte”, tanto a nivel teórico como experimental, todavía está en sus etapas iniciales.

En la actualidad, los estudios sobre marcadores para desórdenes neurológicos propenden a una visión de corte más sistémico, no limitada a una única variable, visión en la que se superponen el estrés oxidativo, la concentración de insulina y glucosa en plasma, etc.

Debe quedarle claro al “hombre de la calle”, por lo tanto, que no todo lo que pueda leer en los medios sobre los radicales libres es ciento por ciento digno de confianza.

Los radicales libres y la semilla del sauce

Quizás pensemos que las semillas del sauce no constituyen un tema tan interesante como para justificar su inclusión en este Apéndice. Sin embargo, veremos cómo sirven para ilustrar cuánta confirmación han encontrado las ideas de Gerschman con el paso del tiempo.

La cuestión es que las semillas del sauce viven sólo unas pocas semanas, lo que es un tiempo inusualmente corto, si se lo compara con el de las semillas de otras especies vegetales.

Toda semilla, en los momentos previos a su germinación, sufre un “estallido oxidativo”, consistente en la generación de una gran cantidad de radicales libres, en una especie de reacción defensiva destinada a la destrucción de microorganismos patógenos. Ya habíamos visto que los radicales libres son efectivos para eliminar bacterias y otros organismos causantes de infecciones. Tres investigadores argentinos: Horacio Maroder, Sara Maldonado y Gonzalo Roqueiro estudiaron el tema, y concluyeron que, como consecuencia de la combinación de una serie de factores, en las semillas del sauce se genera una mayor cantidad de radicales libres que en las semillas de otras especies, y que su sistema de defensa antioxidante es inefectivo. Las semillas del sauce, por lo tanto, experimentan lo que podríamos calificar como “una vejez y muerte prematuras”, generadas por el estrés oxidativo.

“La naturaleza no cede fácilmente sus secretos, lo que parece ser la respuesta a una pregunta de investigación es sólo el comienzo del examen de aspectos nuevos del problema”

Rebeca Gerschman

Apéndice II

Algunas curiosidades

Una curiosa votación

El martes 15 de diciembre de 2009, cerró la convocatoria para elegir el nombre a una calle del Dique 1, en la Ciudad de Buenos Aires, lanzada en noviembre del mismo año. La original iniciativa fue muy bien recibida y generó mucha repercusión. De hecho, importantes medios de comunicación se hicieron eco del concurso y colaboraron en su difusión. Fue la primera vez que la gente tuvo la oportunidad de participar e influir en la elección del nombre de una calle, a través de Internet. Fueron sugeridos los nombres de siete mujeres argentinas: Ana Diaz, Camila O’Gorman, Aurelia Velez, Alejandra Pizarnik, Rebeca Gerschman, Niní Marshall y María Luisa Bemberg.

Votaron en total 6.757 personas. La comediante y humorista Niní Marshall resultó la gran favorita, acaparando casi la mitad de las voluntades y perfilándose, desde el primer momento, como la elegida. El segundo lugar fue obtenido por Camila O’Gorman y también en este caso su posición fue evidente desde el principio, aunque en los últimos días su participación se “estancó” notoriamente.

Sin dudas, en el transcurso del concurso la gran “pelea” se concentró en el tercer, cuarto y quinto puestos, que fueron ocupados en forma alternada por Rebeca Gerschman, la poetisa Alejandra Pizarnik y la cineasta María Luisa Bemberg. En un principio, la tercera ubicación fue para Gerschman, pero luego fueron cobrando cada vez más protagonismo Pizarnik y Bemberg, relegando en un momento a Gerschman hasta el quinto lugar. Cuando parecía que esa tendencia se mantendría, Gerschman comenzó a sumar gran cantidad de votos y recuperó casi de un día para el otro el tercer puesto, “despegándose” de Pizarnik y Bemberg y acercándose cada vez más a O’Gorman. De hecho, Niní Marshall y Rebeca Gerschman fueron, en los últimos días, quienes proporcionalmente más votos recibieron respecto de las otras cinco postuladas.

Finalmente, Rebeca Gerschman obtuvo el tercer lugar con el 12,26 % de los votos emitidos.

Los resultados completos fueron:

Niní Marshall: 48,24%

Camila O´Gorman: 13,25%

Rebeca Gerschman: 12,26%

Alejandra Pizarnik: 9,92%

María Luisa Bemberg: 9,41%

Ana Díaz: 3,82%

Aurelia Velez: 3,10%

El Premio “Rebeca Gerschman”

Además del premio otorgado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, en los congresos sobre bioimágenes, al mejor trabajo sobre efectos biológicos de la radiación, a partir del año 2010 el Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Nación comenzó a entregar el “Premio Rebeca Gerschman”, cuya importancia como reconocimiento a la labor profesional en ciencia y tecnología ha sido comparada a la del Premio Bernardo Houssay, máximo galardón otorgado por nuestro país sobre el tema.

El Premio Rebeca Gerschman se concede a investigadoras mayores de sesenta años cuyos aportes en sus respectivas especialidades hayan sido destacados y significativos. La entrega de los premios correspondientes a la edición 2010 se hizo efectiva el 11 de marzo de 2011, y las ganadoras fueron:

Física, Matemática, Ciencias de la Computación: Dra. Esther Hernández.

Química, Bioquímica, Biología Molecular: Dra. Norma Sbarbati de Nudelman.

Ciencias Médicas: Dra. Eugenia Sacerdote de Lustig.

Ciencias Sociales: Dra. Elena Chiozza.

Bibliografía consultada para la redacción de esta obra

Trabajos sobre el Instituto de Investigación del Dr. Bernardo Houssay

Barrios Medina A. (2006) Un esbozo biográfico de cuatro generaciones. Publicado online en la dirección: www.ffyb.uba.ar/academia/premios.htm . Acceso: 2 de mayo de 2008.

Barrios Medina A. (2002) *Nueva Historia de la Nación Argentina. IX: La Dimensión Científica y Cultural*. Grupo Editorial Planeta, Buenos Aires.

Trabajos de Rebeca Gerschman (como única autora o en colaboración con otros autores)

Gerschman R. (1981) Historical introduction to the “Free radical theory of oxygen toxicity.” *Oxygen and Living Processes: An Interdisciplinary Approach*, Gilbert DL (Ed). New York: Springer Verlag 44-46.

Gerschman R. (1959) Oxygen effects in biological systems, *Symposia and Special Lectures of XXI International Congress of Physiological Sciences*, American Physiological Society, Bethesda 222-226.

Gerschman R. (1939) *El potasio plasmático en el estado normal y en el patológico*. Buenos Aires, Sebastián de Amorrortu.

- Gerschman R. (1930) Paratiroides e hipocalcemia fluórica. *Revista de la Sociedad Argentina de Biología* 6, 25-34.
- Gerschman R. (1930) Paratiroides y curva hipercalcémica. *Revista de la Sociedad Argentina de Biología* 6, 35-39.
- Gerschman R. y Fenn W. (1953) Ascorbic acid content of adrenal glands of rat in oxygen poisoning. *American Journal of Physiology* 176, 6-8.
- Gerschman R. y Fenn W. (1952) Ascorbic acid content of adrenal in oxygen poisoning. *American Journal of Physiology* 171, 26.
- Gerschman R. y Fenn W. (1949) The loss of potassium from frog nerves in anoxia and other conditions. *The Journal of General Physiology* 33, 195-203.
- Gerschman R., Gilbert D. y Caccamise W. (1958) Effect of various substances on survival time of mice exposed to different high oxygen tensions. *American Journal of Physiology* 192, 563-565.
- Gerschman R., Gilbert D. y Frost J. (1958) Sensitivity of *Paramecium caudatus* to high oxygen tensions and its modification by cobalt and manganese ions. *American Journal of Physiology* 192, 572-575.
- Gerschman R., Nadig P., Snell A. y Nye, S. (1954) Effect of high oxygen concentrations on eyes of newborn mice. *American Journal of Physiology* 179, 115-118.
- Gerschman R., Gilbert D., Nye S., Dwyer P. y Fenn W. (1954) Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. *Science* 119, 623-626.
- Gerschman R., Gilbert D., Nye S., Dwyer P. y Fenn W. (1954) La intoxicación por el oxígeno y por los rayos X: Un mecanismo en común. *Ciencia e Investigación* 19, 346-350.
- Fenn W., Gerschman R., Gilbert D., Terwilliger D. y Cothran F. (1957) Mutagenic effects of high oxygen tensions on *Esterichia coli*. *Proceedings of National Academy of Sciences* 43, 1027-1032.

Fenn W., Gerschman R., Fischer G., Lacy J., Bailly M. y Wright, J. (1951) Experiments on the role of potassium in the blocking of neuromuscular transmission by curare and other drugs. *The Journal of General Physiology* 34, 607-617.

Gilbert D., Gerschman R., Cohen J. y Sherwood W. (1957) The Influence of High Oxygen Pressures on the Viscosity of Solutions of Sodium Desoxyribonucleic Acid on the Sodium Alginate. *Journal of the American Chemical Society* 79, 5677-5680.

Gilbert G., Gerschman R., Barclay Kuhm K. y Price, W. (1958) The production of hydrogen peroxide by high oxygen pressure. *The Journal of General Physiology* 41, 989-1003.

Hoschoian J., Comini Andrada E., Cardoso E., Coumroglon D., Andrada J.A. y Gerschman R. (1982) Oxígeno, vitamina A y síntesis de testosterona. *Medicina (Buenos Aires) – Órgano de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica* 42, 596-502.

Houssay B., Marenzi A. y Gerschman R. (1936) Mecanismo simpático-adrenalino-hepático y potasio sanguíneo. *Revista de la Sociedad Argentina de Biología* 12, 434-453.

Siegel S. y Gerschman R. (1959) A Study of the Toxic Effects of Elevated Oxygen Tension on Plants. *Physiologia Plantarum* 12, 314-323.

Stuart B., Gerschman R. y Stannard J.N. (1962) Effect of High Oxygen Tension on Potassium Retentivity and Colony Formation of Bakers` Yeast. *The Journal of General Physiology* 45, 1019-1030.

Trabajos sobre Rebeca Gerschman

Boveris A.A. (1996) Rebeca Gerschman: a brilliant woman scientist in the fifties, *Free Radical Biology and Medicine* 21, 5-6.

Cornejo J. (2010) Una mujer en la ciencia argentina: Rebeca Gerschman, revista *Mora* (revista del

Instituto Interdisciplinario de Estudios de Género de la Facultad de Filosofía y Letras de la UBA) 14, 136-145.

Gilbert D.L. (1996) Rebeca Gerschman: a personal remembrance. *Free Radical Biology & Medicine* 21, 1-4.

Llesuy S.L. y Boveris A. (1994) Rebeca Gerschman y la teoría de la toxicidad de los radicales libres del oxígeno. *Antioxidantes y calidad de vida* 1, 4-5.

Montiel I. y Cornejo J. (2009) Rebeca Gerschman y la continuidad en el pensamiento biomédico: de la detección del potasio plasmático a la teoría de los radicales libres, *en: Epistemología e Historia de la Ciencia: Selección de Trabajos de las XIX Jornadas*, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 332-339.

Trabajos sobre la toxicidad del oxígeno

Ashton N., Ward B. y Serpell G. (1953) Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia. A preliminary report. *British Journal of Ophtalmology* 35, 513-520.

Bennet M., Feldmeier J, Smee R. y Milross C. (2011) Oxígeno hiperbárico para la sensibilización tumoral a la radioterapia. Disponible online en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD005007>

Acceso: 18 de enero de 2012.

Bert P. (1878) *La pression barometrique, recherches de physiologie experimental*. Masson, Paris.

Campbell J.A. (1938) Effects of oxygen pressure as influenced by external temperature, hormones and drugs. *Journal of Physiology* 92, 29-31.

- Fenn W. (1962) Physiological Effects of High Pressures of Nitrogen and Oxygen. *Circulation* 26, 1134-1143.
- Flower R. y Patz A. (1981) Retinopathy of prematurity and the role of oxygen, *Oxygen and living processes. An interdisciplinary approach*, Gilbert, D.L. (ed.), New York: Springer-Verlag.
- Gilbert D.L. (1994) Cuando el oxígeno se vuelve loco. Entrevista publicada en el diario "La Nación", 23 de abril de 1994, 6-7.
- Goldsmith M. y Schneiderman H. (1960) The effects of oxygen poisoning on the post-embryonic development and behavior of a chalcid wasp. *The Biological Bulletin* 118, 269-288.
- Gray L.H., Conger A.D., Ebert M., Hornsey S. y Scott, O. (1953) The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *British Journal of Radiology* 26, 638-648.
- Patz A., Hoeck L. y de la Cruz E. (1952) Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *American Journal of Ophthalmology* 35, 1248-1253.
- Simontacchi M., Galatro A. y Puntarulo S. (2001) El estrés oxidativo en las plantas. *Ciencia Hoy* 10, 38-45.
- Smith L., Wesolowski E., McLellan A., Kostyk S., D'Amato R., Sullivan R. y D'Amore P. (1994) Oxygen-Induced Retinopathy in the Mouse. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. January 35, 101-111.
- Thomas J., Neptune E. y Sudduth H. (1963) Toxic Effects of Oxygen at High Pressure on the Metabolism of d-Glucose by Dispersions of Rat Brain. *Biochemical Journal* 88, 31-44.

Trabajos sobre los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes

Thomas J.J., Baxter R.C. y Fenn W.G. (1966) Interaction of Oxygen at High Pressure and Radiation in *Drosophila*. *The Journal of General Physiology* 49, 537-549.

Ozorio de Almeida A. (1934) Recherches sur l'action toxique des hautes pressions d'oxygène. *Comptes Rendus des Sciences et Mémoires de la Société de Biologie* 115, 1225-1227.

Trabajos sobre radicales libres

Boveris A.A. (2005) La evolución del concepto de radicales libres en biología y medicina. *Ars Pharmaceutica* 46, 85-95.

Ferreira R. (1994) ¿Qué son los radicales libres? *Antioxidantes y calidad de vida* 1, 6-8.

Gilbert D.L. (2004) Fifty years of radical ideas. *Annals New York Academy of Sciences*, issue reactive oxygen species: from radiation to molecular biology: a festschrift in honor of Daniel L. Gilbert 899, 1-14.

Gomberg M. (1900) An instance of trivalent carbon: triphenylmethyl. *Journal of the American Chemical Society* 22, 757-771.

Hermes Lima M. (2004) Oxygen in Biology and Biochemistry: Role of Free Radicals, en *Functional Metabolism – Regulation and Adaptation*, K.B. Storey (ed.), 319-366. New York, K.B. Storey.

Howes R.M. (2011) Mythology of Antioxidant Vitamins? *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 16, 148-159.

Martínez Sánchez G. (2005) Especies reactivas del oxígeno y balance redox. Parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Revista Cubana de Farmacia* 39, 1-11.

Monte M., Davel L.E. y Sacerdote de Lustig E. (1997) Hydrogen Peroxide is Involved in Lymphocyte Activation Mechanism to Induce Angiogenesis. *European Journal of Cancer* 33, 676-682.

Monte M., Davel L.E. y Sacerdote de Lustig E. (1994) Inhibition of lymphocyte induced angiogenesis by free radicals scavengers. *Free Radicals Biology and Medicine* 17, 259-266.

Repetto M., Reides C., Evelson P., Kohan S., Sacerdote de Lustig E. y Llesuy F. (1999) Peripheral markers of oxidative stress in probable Alzheimer patients. *European Journal of Clinical Investigation* 29, 643-649.

Sies H. (1985) *Oxidative stress: introductory remarks*, en H. Sies (ed.), *Oxidative Stress*. San Diego, Academic Press, 1-7.

Trabajos sobre antioxidantes

Arteaga Urzúa E. (1978) Oxidación y aterosclerosis. Los estrógenos como antioxidantes. En: *Menopausia y patologías asociadas - Prevención y tratamiento*. Santiago de Chile, Sociedad Chilena de Climaterio.

Acosta Valdés M., Quintana Torres J., Macías Llanes M. y Alonso Rodríguez D. (2006) Retos tecnológicos para un diagnóstico actual por el laboratorio: estrés oxidativo en pediatría. *Humanidades Médicas* 6, 1-27.

Aoki M., Ogasawa M., Matsubara Y., Narisawa K., Nakamura S., Itoyama Y. y Abe K. (1994) Familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Japan associated with H46R mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene: a possible new subtype of familial ALS. *Journal of Neurological Sciences* 126, 77-83.

Esco Barón R. (2011) Efectividad de la superóxido dismutasa en la prevención de los efectos secundarios tardíos en la irradiación pélvica. Tesis doctoral, disponible online en <http://www>.

tesisred.net/bitstream/handle/10803/8260/tjcv1de1.pdf?sequence=1.

Acceso: 18 de enero de 2012.

Famulari A., Marschoff E., Llesuy S., Kohan S., Serra A., Domínguez R., Repetto M., Reides C. y Sacerdote de Lustig E. (1996) The antioxidant enzymatic blood profile in Alzheimer's and vascular diseases. Their association and a possible assay to differentiate demented subjects and controls. *Journal of the Neurological Sciences* 141, 69-78.

Ferreira R.F. (1994). Editorial. *Antioxidantes y calidad de vida*. 1, 3.

Fraga C. (1994) *Antioxidantes y calidad de vida*. 1, 9-10.

Gutteridge J. y Halliwell B. (2000) Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000 – A Historical Look to the Future. *Annals New York Academy of Sciences* 899, 136-147.

Hennekens Ch., Buring J. y Peto R. (1994) Antioxidants Vitamins – Benefits Not Yet Proved. *The New England Journal of Medicine* 330, 1080-1081.

Manson J., Buring J., Albert Ch. y Cook N. (2009) Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. Disponible online en: <http://www.brighamandwomens.org/preventivemedicine/research/wacs.aspx>.

Acceso: 28 de agosto 2009.

McCord J. y Fridovich I. (1978) The Biology and Pathology of Oxygen Radicals. *Ann Int Med* 89, 122-127.

Mc Cord J.M. y Fridovich I. (1969) Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry* 244, 6049-6055.

Miquel J. y Ramírez-Bosca A. (2004) Estrés oxidativo y suplementación antioxidante de la dieta en el envejecimiento, la aterosclerosis y la disfunción inmunitaria. *Ars Pharmaceutica* 45, 91-109.

Serra J., Marschoff E., Domínguez R., Sacerdote de Lustig E., Famulari A., Bartolomé E. y Guareschi E. (2000) Comparison of the determination of superoxide dismutase and antioxidant capacity in neurological patients using two different procedures. *Clinica Chimica Acta* 301, 87-102.

Serra J., Domínguez R., Sacerdote de Lustig E., Guareschi E., Famulari A., Bartolomé E. y Marschoff E. (2001) Parkinson's disease is associated with oxidative stress: comparison of peripheral antioxidant profiles in living Parkinson's, Alzheimer's and vascular dementia patients. *Journal of Neural Transmission* 108, 1135-1148.

Trabajos sobre envejecimiento

Gallardo S. (2012) La vejez prematura de la semilla del sauce. Nota publicada en el Suplemento "Futuro" del diario *Página 12* del 5 de mayo de 2012, s/n.

Gastañaga M. (2003) Apuntes de Geriátrica en Equipo. Alicante, Editorial Club Universitario.

Goya R. (2012) La ciencia todavía no sabe por qué envejecemos. Entrevista realizada por Nora Bär y publicada en *La Nación* del 6 de febrero de 2012, 14.

Harman D. (2009) Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontology*, publicado online el 24 de mayo 2009, en <http://www.springerlink.com/content/w526p7406533w184/>. Acceso: 20 de julio 2009.

Harman D. (2009) About "Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009". *Biogerontology* 10, publicado online el 25 de octubre 2009, en <http://www.springerlink.com/content/1gw148u27386723t/fulltext.pdf>

Acceso: 1 de febrero 2010.

Harman D. (2009) Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history,

1954-2009. *Biogerontology*, publicado online el 24 de mayo 2009, en <http://www.springerlink.com/content/w526p7406533w184/>. Acceso: 20 de julio 2009.

Harman D. (1956) Aging. A theory based on free radicals and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 11, 298-299.

Hayflick L. (1994) *How and Why We Age*. New York, Ballantine Books.

Miquel J. (2006) Integration of theories of ageing. *Revista Española de Geriátría y Gerontología* 41, 55-63.

Miwa S., Beckman K. y Muller F. (2008) *Oxidative Stress in Aging. From Model Systems to Human Diseases*. New York : Humana Press.

Sohal R. (1987) The free radical theory of aging: A critique, en: M. Rothstein, editor, *Review of Biological Research in Aging*, New York, Alan R. Liss, 385-415.

Otras obras consultadas

Adolph E. (1988) History of Department of Physiology at Rochester, 1924-1969. *The Physiologist* 31, 107-112.

Bassols L. (2009) Marie y Pierre Curie – Vida y época, en Sánchez Ron, J.M. (comp.), *Marie y Pierre Curie – Vida, pensamiento y obra*. Barcelona: Planeta DeAgostini.

Bolívar Urrutia I. (1940, director) *Ciencia*, Revista Hispano-Americana de Ciencias Puras y Aplicadas, 1, sección de misceláneas.

Bushong S. (2007) *Manual de Radiología para Técnicos – Física, Biología y Protección Radiológica*. Elsevier, Madrid.

- Cannon W. S. (1932) *The wisdom of the body*. New York, The Norton Library.
- Coisne T. (2007) *Contribution a l'étude des effets de l'activité physique sur le fonctionnement mitochondrial et la production de radicaux libres*, Tesis presentada para obtener el título de Doctor en la Universidad Joseph Fourier, Francia.
- Delval J. (1989) La tenacidad de Jean Piaget. *Revista de Occidente* 3, 53-68.
- Domínguez R., Marschoff E., Guareschi E., Repetto M., Famulari A., Pagano M. y Serra J. (2008) Insulin, glucose and glycated hemoglobin in Alzheimer's and vascular dementia with and without superimposed Type II diabetes mellitus condition. *Journal of Neural Transmission* 115, 77-84.
- Draghi C. (2004) Un análisis permite diagnosticar el mal de Alzheimer. Nota publicada en "La Nación" del lunes 5 de julio de 2004, versión digital consultada en octubre de 2009.
- Dubben H. (1999) Studies on radiobiological parameters relevant to quantitative radiation oncology. Hamburgo, Facultad de Medicina de la Universidad de Hamburgo.
- Hall E. (1988) *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia, J.B. Lippincott Company.
- Mayo J. (2003) *Historia de la radiobiología en la Argentina*. Ponencia presentada en las Jornadas Pre-congreso de la Sociedad Argentina de Radioprotección, 28-29 de octubre 2003. Mencionamos este trabajo porque, tratándose de una historia de la radiobiología en nuestro país, sin embargo no menciona, siquiera mínimamente, a la Dra. Gerschman.
- Montiel I. (1999) Eugenia Sacerdote de Lustig – Una vida dedicada a la investigación. *Médicos y Medicinas en la Historia* 16, 9.
- Pérgola F. (2008) Brujos y cuasi médicos en los inicios argentinos. Buenos Aires: EGE.
- Villa Bastías M. (2001) La radioterapia en relación con la hipoxia tumoral y la anemia. *Revista de Radiobiología* 1, 7-8.

- Rahn H. (1979) Wallace Osgood Fenn (1893-1971). Washington: National Academy of Sciences.
- Sacerdote de Lustig E., Domínguez R. y Famulari A. (2004) La Neurología, el periodismo y las sorpresas. *Revista Neurológica Argentina* 29, 183-184.
- Schmeck H. (1957) "Rapture of the Deep" – Poses a Puzzle for Physiologists. En: *Rochester Reviews*, Rochester: River Campus Libraries.
- Schwarz G. (1937) Entwicklung, Prinzipien und biologische Grundlagen der röntgen-therapeutischen Bestrahlungsmethodik. *Strahlentherapie* 58, 499-520.
- Silverman W. (1980) *Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable*. Philadelphia, Grune & Stratton, Inc.
- Storey K. B. (2005) *Functional metabolism: regulation and adaptation*. New York, K.B. Storey.
- Wilson G. (2007) Hypoxia and prognosis: the oxygen tension mounts. *Frontiers in Bioscience* 12, 3502-3518.

Rebeca Gerschman: ideas de una científica argentina

En setiembre de 2006 la Facultad de Medicina de la UBA organizó el 8° Congreso Argentino de Técnicas en Bioimágenes. Al final del evento se entregaron una serie de premios a las ponencias que, en cada área, el Comité Científico del Congreso había decidido distinguir. El premio correspondiente al rubro “Efectos biológicos de las radiaciones” llevaba el título “Premio Rebeca Gerschman”. Yo, como tantos otros investigadores relacionados con el tema de la radiobiología, jamás había escuchado ese nombre y apellido. ¿Quién era, o quién había sido, Rebeca Gerschman? ¿Cuáles fueron sus contribuciones a la ciencia?

Comencé entonces una tarea casi detectivesca, buscando todo lo que pudiese encontrar acerca de Rebeca Gerschman. Sus ideas pasaban por la teoría de los radicales libres y sus aplicaciones a diversos campos: las radiaciones, la acción tóxica del oxígeno, el envejecimiento humano.

Pude así armar una especie de rompecabezas y trazar un cuadro del pensamiento y el ideario científico de la Dra. Gerschman. Un ideario rico e interesante en sí mismo y en tanto obra de una investigadora científica argentina, que es generalmente desconocida, tanto por el gran público como en los ámbitos académicos. Si su pensamiento se vuelve conocido y re-conocido tanto por el investigador científico como por el “hombre de la calle” el objetivo de este trabajo se habrá visto cumplido.

Jorge Norberto Cornejo

ISBN Nº 978-987-28123-4-8