

EPISTEMOLOGÍA E HISTORIA DE LA CIENCIA

SELECCIÓN DE TRABAJOS DE LAS XIX JORNADAS

VOLUMEN 15 (2009)

Diego Letzen
Penélope Lodeyro

Editores



ÁREA LOGICO-EPISTEMOLÓGICA DE LA ESCUELA DE FILOSOFÍA
CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LA FACULTAD DE FILOSOFÍA Y HUMANIDADES
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons atribución NoComercial-SinDerivadas 2.5 Argentina



Rebeca Gerschman y la continuidad en el pensamiento biomédico: de la detección del potasio plasmático a la teoría de los radicales libres

Inés Rosa Montiel* y Jorge Noberto Cornejo†

Introducción

Rebeca Gerschman fue una gran investigadora biomédica argentina. A lo largo de su obra sus intereses científicos abarcaron distintos temas, pero sus aportes más destacados se encuentran en la determinación de la concentración del potasio en el plasma sanguíneo y en la teoría de los radicales libres. El objetivo del presente trabajo consiste en detectar una cierta continuidad en el desarrollo de tales cuestiones, en apariencia altamente disímiles entre sí. Encontraremos que el hilo conductor de 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.

I. Algunos datos biográficos

Rebeca Gerschman nació en Carlos Casares, Provincia de Buenos Aires, el 19 de junio de 1903. Estudió en la Universidad de Buenos Aires, donde se graduó como Farmacéutica y Bioquímica, formándose bajo la dirección del Dr. Bernardo Houssay, a cuyo Instituto ingresó en 1930. Su tesis doctoral, titulada "*El potasio plasmático en el estado normal y en el patológico*" (1939), con la dirección del Dr. Houssay y la guía del Dr. Agustín D. Marenzi, dio lugar al Método Gerschman-Marenzi, que constituyó en su momento una técnica de vanguardia para el estudio de las variaciones de la concentración del potasio sanguíneo en distintas condiciones fisiopatológicas.

Al finalizar la Segunda Guerra Mundial, la doctora Gerschman viajó a los Estados Unidos para trabajar con el Dr. Wallace O. Fenn en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Rochester (Nueva York). Su objetivo era especializarse en el estudio del potasio en la sangre, y aplicar el método Fenn para determinar la concentración de cationes sanguíneos en distintas condiciones. Allí, y a instancias del Dr. Fenn, Gerschman comenzó a interesarse en el tema de los efectos fisiológicos de los gases respiratorios, de gran relevancia para la medicina naval y militar de posguerra (Llesuy y Boveris, 1994). A partir de estos estudios, la Dra. Gerschman desarrolló su teoría de la acción tóxica de los radicales libres del oxígeno, con la que estableció un marco teórico adecuado para explicar fenómenos en apariencia tan disímiles como los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes y el envejecimiento humano.

A instancias del Dr. Houssay, la Dra. Gerschman prosiguió su tarea de investigación en Argentina, donde, debido fundamentalmente a problemas de presupuesto, no pudo recuperar el nivel de producción que había alcanzado previamente. Pero reemplazó este hecho con una

* UNTREF – inesmantiel@hotmail.com

† Gabinete de Desarrollo de Metodologías de la Enseñanza – Facultad de Ingeniería – Universidad de Buenos Aires – jcornej@fi.uba.ar

destacadísima labor como docente. La Dra. Gerschman manifestó un gran compromiso con la enseñanza y, desde su cátedra de Fisiología en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, impuso un concepto renovado de la misma, invitando a sus clases a personalidades destacadas de la fisiología y la medicina, tales como el propio Dr. Houssay (Boveris, 1996).

Además, la Dra. Gerschman rescató el uso del cine científico como método audiovisual de aprendizaje. 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 operado por el actual decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, el Dr. Alberto Boveris.

Rebeca Gerschman murió el 4 de abril de 1986, tras varios años de sufrir una penosa enfermedad. Su trabajo en el estudio de los radicales libres del oxígeno fue reconocido a nivel internacional, tanto que fue considerada como una indiscutible candidata al Premio Nobel de Fisiología y Medicina durante los primeros años de la década de 1980. Cuando debían realizarse las primeras entrevistas para seleccionar los candidatos al Nobel, la Dra. Gerschman ya se encontraba muy enferma y las formalidades previas a su candidatura no pudieron efectuarse.

El objetivo del presente trabajo consiste en seguir la evolución del pensamiento de la Dra. Gerschman, detectando una cierta continuidad a lo largo de las diversas temáticas de investigación que constituyeron su obra científica. Si bien sus intereses se modificaron con el tiempo, en el pensamiento biomédico de la Dra. Gerschman se puede advertir un núcleo de conceptos fundamentales, centrados en la noción de equilibrio orgánico, una idea básica de la fisiología desde los trabajos de Claude Bernard y que estuvo presente en todas las fases de la obra de Rebeca Gerschman.

II. El potasio en el plasma sanguíneo

El sodio es la base preponderante en los plasmas orgánicos, mientras que el potasio es la base que predomina en los tejidos. El rol del potasio en los diversos procesos orgánicos, tanto normales como patológicos, fue el primer interés científico de la Dra. Gerschman.

De acuerdo con esta investigadora, 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 tiene 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 sodio, calcio y magnesio, 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 de 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 (Gerschman, 1939).

La relativa estabilidad de su concentración parece demostrar, a decir de Gerschman, que 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.

La regulación del potasio plasmático depende de un complejo equilibrio entre las células y el medio interno. Los factores reguladores son fisicoquímicos y fisiológicos, incluyéndose entre estos últimos los endocrinos y nerviosos. Entre los factores fisicoquímicos deben mencionarse las modificaciones en la concentración del oxígeno, el equilibrio ácido-base, el equilibrio iónico, la permeabilidad celular, etc., mientras que los factores endocrinos proceden de la corteza suprarrenal, la adrenalina, las sustancias hipofisarias y otras. 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 (1936) observaron que, en una incisión de la vena yugular y al practicar tomas de sangre escalonadas, se produce una disminución 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, diversos 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 una brusca llegada de una dosis suficiente de adrenalina, accesoriamente por una acción directa del simpático y en ciertos casos por factores humorales directos.

Finalmente, digamos que la Dra. Gerschman pudo comprobar que los narcóticos y anestésicos provocan la disminución del potasio plasmático, y determinar que el potasio es el principal elemento mineral de los nervios y del sistema nervioso central.

III. Primeras aplicaciones de la noción de equilibrio

El hecho que los iones tienen acción en las células por su carga eléctrica y por su influencia sobre las propiedades de los coloides es conocido desde hace tiempo. De acuerdo con las ideas de la Dra. Gerschman, el antagonismo y equilibrio de iones se aplicaría a todas las funciones celulares, 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 de 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. Tal 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.

IV. Los radicales libres

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. Sin embargo, debido a los efectos tóxicos colaterales de esta presión oxidativa, de forma muy temprana en la evolución se desarrollaron las enzimas y factores antioxidantes que son capaces de controlar la presencia y efectos de estos productos. Oxidantes y antioxidantes tienen una clara función en el organismo y un desequilibrio en estos delicados balances resulta en muchas alteraciones bioquímicas y celulares que pueden crear condiciones patológicas.

En los organismos vivos los principales oxidantes son los radicales libres (RL) derivados del oxígeno. Se considera un RL aquella molécula que, en su estructura atómica, presenta un electrón desapareado o impar en el orbital externo, dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad. En la molécula del oxígeno (O_2) se conocen los siguientes RL: anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2)¹, radical hidroxilo (HO^*) y oxígeno singulete (1O_2).

Los RL, en condiciones fisiológicas normales, 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. Como resultado de este desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes se producen efectos tóxicos y se generan múltiples patologías.

Los factores que llevan a esta situación pueden ser orgánicos (metabólicos), químicos o físicos, incluyéndose en estos últimos la radiación ultravioleta y las radiaciones ionizantes.

V. La Teoría de Gerschman

El trabajo de la doctora Gerschman sobre la toxicidad del oxígeno, cuyos resultados se dieron a conocer en la revista *Science* en 1954, fue un hallazgo revolucionario. Sus antecedentes se remontan al siglo XIX, cuando Bert (1858) postuló el comportamiento paradójico del oxígeno. Este elemento químico, 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.

Siguiendo las ideas de Campbell (1938) y Harman (1956), que estudiaron el rol de los RL en el envejecimiento celular, Gerschman centró su trabajo en la toxicidad del oxígeno. La misma es consecuencia de la aparición de las especies reactivas del oxígeno. Si bien podía aceptarse que

éstas fuesen producidas por la radiación ionizante y que resultasen responsables de parte de los daños producidos por esta radiación en el material biológico, para muchos especialistas resultó alarmante comprobar que los radicales libres del oxígeno, semejantes a los producidos por la radiación ionizante, aparecieran también como productos normales del proceso de consumo de oxígeno por organismos aerobios. Por ello, 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. Según Gilbert (1996), parte de aquel 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. Alberto Boveris 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 (Cornejo, 2009). Por otra parte, en el trabajo de Gerschman pueden notarse algunas deficiencias metodológicas, a saber:

a) Gerschman conoció que las radiaciones producen alteraciones patológicas en los tejidos mediante la formación de radicales libres a través del trabajo de Ozorio de Almeida (1934), 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 tisular.

b) Los experimentos de Gerschman consistían en someter, simultáneamente, a ratones a elevadas presiones de oxígeno y dosis altas de radiación X. Ella 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.

La sinergia observada cuando se aplicaban simultáneamente el oxígeno a alta presión y la radiación, generalmente era pequeña en cada caso individual, pero estadísticamente resultaba importante.

Lamentablemente, una vez que la Dra. Gerschman regresó a Argentina, los experimentos no volvieron a realizarse, ni por ella misma ni por otros investigadores. Esto se debió a una conjunción de factores, entre los que destacan las restricciones presupuestarias y la pérdida del diseño, creado por la Dra. Gerschman, de una cámara hiperbárica adecuada a los objetivos de la experiencia.

En 1969, cuando McCord y Fridovich descubrieron la enzima superóxido-dismutasa, uno de los catalizadores biológicos que actúan contra los RL del oxígeno, la hipótesis de Rebeca Gerschman fue confirmada y los científicos debieron abandonar sus reticencias hacia la teoría de los radicales libres del oxígeno y otorgarle su justo lugar entre los aportes fundamentales para la biología y la medicina modernas.

La teoría de Gerschman se basa en tres postulados básicos, en los que nuevamente la noción de equilibrio cumple un rol fundamental:

Los RL constituyen un mecanismo molecular común de daño cuando los animales son sometidos a altas presiones de oxígeno y a la radiación ionizante.

El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes produce los efectos tóxicos.

La producción de RL 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.

El hecho es que, por su alta inestabilidad atómica, los RL 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 la muerte celular.

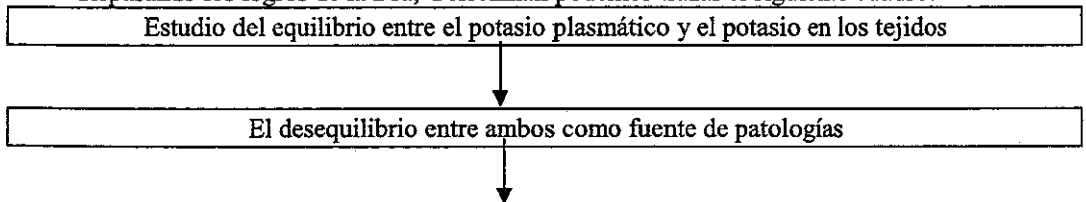
Las decenas de miles de enzimas que regulan el metabolismo celular son proteínas, así como los transportadores iónicos de membrana, los receptores y los mensajeros celulares. Algunos tejidos, como por ejemplo el cristalino, se hallan constituidos en más de un 90% por proteínas. La evidencia sugiere que la enfermedad de cataratas es consecuencia de la oxidación proteica del cristalino.

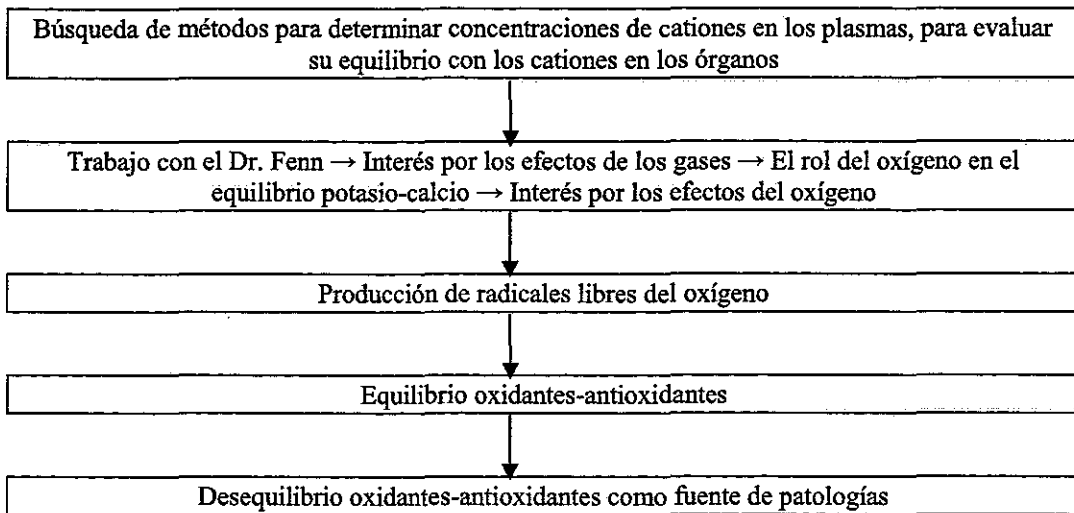
Otra molécula que es dañada por los RL es el ADN, en el que se producen bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis por una parte, o la pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño al gen específico.

VI. El recorrido del equilibrio

Claude Bernard introdujo el concepto de equilibrio biológico u *homeostasis* (constancia del medio interno) alrededor de 1860, si bien el término no es suyo, sino de W. B. Cannon (1932). Se define el "medio interno" como 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. Sus características físicas y químicas 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 a él vierten las sustancias de desecho, consecuencia de su metabolismo. Como dijimos, la constancia de sus propiedades físicas y químicas (el equilibrio u *homeostasis*) fue para Rebeca Gerschman el principio regulador de toda su obra científica, de forma tal que podemos definir su trabajo como la aplicación de la idea de homeostasis, central para toda la fisiología, a campos no explorados hasta ese momento.

Repasando los logros de la Dra. Gerschman podemos trazar el siguiente cuadro:





La historia de la producción de la Dra. Gerschman nos revela, entonces, que toda su obra fue una aplicación de la idea de equilibrio biológico en distintos campos. Existe en su trabajo, entonces, 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.

Conclusiones

¿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 temas, 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. Lo más importante de todo, el *leitmotiv* de su trabajo, 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. En tal sentido, el trabajo de la Dra. Gerschman es una reflexión sobre un concepto central de la fisiología, y su aplicación a diversas situaciones. 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 orgánico, en sus múltiples y variadas facetas, fue el principio básico en el ideario de la Dra. Gerschman.

Nota

¹ El H_2O_2 no es estrictamente un RL, pero por su capacidad de generar el HO^* en presencia de metales como el hierro, se lo incorpora como tal.

Bibliografía

- Bert, P. (1878). La pression barometrique, recherches de physiologie experimental. Masson, Paris.
- Boveris, A.A. (1996). Rebeca Gerschman: a brilliant woman scientist in the fifties, *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 21, N° 1, pp. 5-6.
- Campbell, J.A. (1938). Effects of oxygen pressure as influenced by external temperature, hormones and drugs. *Journal of Physiology*, 92, pp. 29-31.
- Cannon, W.B. (1932). The wisdom of the body The Norton Library, New York.
- Cornejo, J. (2009). Una mujer en la ciencia argentina: Rebeca Gerschman. Revista Mora de la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad de Buenos Aires, en prensa.
- Gerschman, R. (1939). El Potasio plasmático en el estado normal y en el patológico. Tesis de Doctorado, Biblioteca de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
- Gerschman, R.; Gilbert, D.; Nye, S., Dwyer, P y Fenn, W. (1954). Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. *Science*, Vol. 119, N° 3097, pp. 623-626.
- Gilbert, D.L. (1996). Rebeca Gerschman: a personal remembrance. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 21, N° 1, pp. 1-4.
- Harman, D. (1956). Aging. A theory based on free radicals and radiation chemistry *Journal of Gerontology*, 11, pp. 298-299.
- Houssay, B.A., Marenzi, A. y Gerschman, R. (1936). Mecanismo simpático-adrenalino-hepático y potasio sanguíneo. *Rev. Soc. Argentina Biol.* Vol. 12, pp. 434-453.
- 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*. Año I, Número 0, pp. 4-5.
- Mc Cord, J.M. y Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *Journal of Biological Chemistry*, 244, pp. 6049-6055.
- Ozorio de Almeida, A. (1934). Recherches sur l'action toxique des hautes pressions d'oxygène. *Comptes Rendus des Seances et Mémoires de la Société de Biologie*, 115: 1225-1227.