

La Teoría de Gerschman: cuestiones históricas y epistemológicas

Jorge Norberto Cornejo¹

Recibido: 14 de marzo de 2017

Aceptado: 30 de mayo de 2017

Resumen. Los trabajos realizados por la bioquímica argentina Rebeca Gerschman en el campo de la toxicidad del oxígeno y de los radicales libres derivados del mismo han sido seminales para la investigación biomédica. La Teoría de Gerschman constituye un cuerpo de conceptos que permite explicar fenómenos en apariencia diferentes, tales como el estrés oxidativo y la acción orgánica de las radiaciones ionizantes. Sin embargo, la comunidad científica inicialmente experimentó un abierto rechazo hacia sus ideas. En el presente trabajo relataremos la historia de las investigaciones de la Dra. Gerschman, mencionando las problemáticas epistemológicas que presentaron. Encontraremos que se han avanzado una variedad de opiniones para explicar el rechazo referido: falta de apoyo experimental sólido, errores metodológicos, contradicción con otras investigaciones de la época, carácter anticipatorio, planteamiento de hipótesis *a priori*, naturaleza de cambio paradigmático revolucionario, heterodoxia, entre otras. Postulamos que probablemente el rechazo haya sido el resultado de una conjunción de todas estas causas. Un tema futuro de investigaciones epistemológicas podría consistir en analizar si, dado un hallazgo revolucionario que propone un cambio de paradigma, su habitual rechazo inicial encontraría una expresión diferente en los actores de la comunidad científica que manifestasen su juicio sobre el mismo.

Palabras-clave: Rebeca Gerschman - radicales libres – oxígeno - cambio de paradigma.

Title: The Gerschman Theory: History and Epistemological Issues

Abstract. The work done by the Argentine biochemist Rebeca Gerschman in the field of oxygen toxicity and free radicals derived from it have been seminal for biomedical research. The Gerschman Theory constitutes a body of concepts that makes it possible to explain apparently different phenomena, such as oxidative stress and the organic action of ionizing radiations. However, the scientific community initially experienced an open rejection of their ideas. In the present work we will tell the history of the investigations of Gerschman, mentioning the epistemological problems that presented. We will find that a variety of opinions have been advanced to explain the rejection: lack of solid experimental support, methodological errors, contradiction with other investigations of the time, anticipatory character, hypothesis *a priori*, nature of revolutionary paradigmatic change, heterodoxy, among others. We postulate that rejection was probably the result of a conjunction of all these causes. A future theme of epistemological research could be to analyze whether, given a revolutionary finding that proposes a paradigm shift, its usual

¹ Universidad de Buenos Aires - Facultad de Ingeniería - Depto. de Física - Gabinete de Desarrollo de Metodologías de Enseñanza

✉mognitor1@yahoo.com.ar

Cornejo, Jorge Norberto (2017). La teoría de Gerschman. *Epistemología e Historia de la Ciencia*, 2(1), 18-42. ISSN: 2525-1198



initial rejection would find a different expression in the actors of the scientific community who express their judgment on it.

Keywords: Rebeca Gerschman - free radicals – oxygen - change of paradigm.

1. Introducción - los radicales libres

Dentro de la historia de la biomedicina existe un campo de investigación, con importantes y definidas consecuencias prácticas, en el que los trabajos de una investigadora científica argentina han sido seminales. Nos referimos al campo de los radicales libres y a la bioquímica, Dra. Rebeca Gerschman (1903-1986). En el presente trabajo relataremos la historia de sus investigaciones en esta temática, y algunos de los problemas epistemológicos que presentaron sus experimentos y teorías. Nos detendremos especialmente en los problemas que determinaron el rechazo experimentado inicialmente por sus ideas. Previamente, introduciremos el concepto de radical libre, a los efectos de una mejor comprensión del tema.

Un *radical libre* es una especie química, orgánica o inorgánica, atómica o molecular, que posee un electrón desapareado o impar en su última capa, lo que le otorga una configuración espacial que genera una elevada inestabilidad y una gran capacidad para reaccionar químicamente con otros átomos o moléculas. Esta última condición proviene de 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 (Pryor *et al*, 2006). La mayoría de las moléculas biológicas usualmente sólo poseen electrones apareados (Fürst, 1996).

Algunos radicales libres son eléctricamente neutros, mientras que otros poseen carga eléctrica positiva o negativa. Casi todos son altamente reactivos y tienen una vida media muy breve, del orden de los microsegundos. Sin embargo, a pesar de esto último y debido precisamente a su alta reactividad, son capaces de difundirse por la totalidad de una célula e interactuar en regiones alejadas de su punto de formación. La existencia de los radicales libres fue demostrada originalmente por Gomberg (1900) cuando mostró la presencia en fase gaseosa de tales arreglos moleculares (Camps *et al*, 2010). Previamente, durante el siglo XIX, la existencia de los radicales libres había sido sistemáticamente negada (Pryor, 1976 y 1968). Una vez confirmada su existencia, hacia 1911 se los denominó radicales libres para diferenciarlos de grupos similares fijos en las moléculas orgánicas. Los hallazgos de Gomberg impulsaron la investigación en radicales libres durante toda la primera mitad del siglo XX (O’Lery, 2016), de modo tal que el tema experimentó un largo proceso de construcción y consolidación conceptual (Forman *et al*, 2014) que exigió la revisión de algunos de los conceptos y principios de la química del siglo XIX (O’Lery, 2012) y que fue sintetizado en sus nociones fundamentales por Waters (1946).

El desarrollo de la teoría de radicales libres es sumamente interesante desde la historia de la ciencia. Para Freeman (2000, p. 478): “Ambos avances representan maravillosas historias de descubrimiento y creatividad y han manifestado una profunda influencia en el pensamiento y las actividades de miles de médicos y científicos.”

Entre las investigaciones históricamente relevantes en radicales libres destacan las de Michaelis (1951 y 1939), quien propuso que la oxidación de todas las moléculas orgánicas bivalentes ocurre con la formación de un radical libre intermediario, de forma tal que los radicales libres funcionan como una especie de vehículos para las oxidaciones biológicas.

Ahora bien, al referirnos a la cuestión de los procesos orgánicos de naturaleza oxidativa surge con fuerza el rol de un elemento químico fundamental para la vida: el oxígeno. En efecto, como el oxígeno es el oxidante por excelencia, la vida misma, por lo menos la de los organismos *aerobios estrictos*, es decir, aquellos que necesitan oxígeno diatómico para sobrevivir, se caracteriza como una constante reacción de oxidación-reducción (*redox*), pues la incorporación de oxígeno a los seres vivos da como resultado permanentes procesos oxidativos y las reducciones, es decir, los procesos opuestos de las oxidaciones, que los acompañan.

Desde el punto de vista terminológico, aquí resulta necesario formular una aclaración. La forma en que se emplean algunos términos técnicos en química es ligeramente diferente al uso que se hace de los mismos términos dentro de la investigación biomédica. En esta última disciplina 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, o bien presentan un comportamiento equivalente. El nombre más correcto para las moléculas que intervienen en los procesos biológicos de oxidación 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 peróxidos² que normalmente se comportan como oxidantes. En el presente trabajo emplearemos los términos ERO y radical libre intercambiamente, tal como es frecuente en la literatura biomédica.

Debido a su rol en la fisiología humana, resultan fundamentales las siguientes ERO, identificadas originalmente por Michaelis (1951): el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno o agua oxigenada (H_2O_2), el radical hidroxilo (OH^*), el radical hidroperóxido ($H O_2^*$) y el oxígeno singlete o singlete (1O_2). También se incluye entre las ERO el ozono (O_3), pero no será considerado en nuestro estudio³.

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. Por ejemplo, las plaquetas o trombocitos, que participan en la reparación de heridas y en la coagulación 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 eficaces en la destrucción de agentes patógenos, por lo que las células fagocitarias tienden a liberarlos en la proximidad de moléculas que el sistema inmunológico reconoce como extrañas (Diez Gómez *et al.*, 2001).

² Óxidos que presentan más oxígeno que un óxido común.

³ Tampoco consideraremos las especies reactivas del nitrógeno (RNS) que, si bien son importantes a nivel biológico, no guardan relación con la Teoría de Gerschman.

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. El incremento patológico de las ERO se conoce como *estrés oxidativo* (Sies, 1985). De acuerdo con Pryor *et al* (2006) las vías de acción de las ERO todavía son materia de investigación, pero puede afirmarse que niveles bajos de ERO pueden ser mutagénicos (Céspedes Miranda *et al*, 2000), mientras que niveles muy altos pueden generar severos daños celulares, y aún necrosis tisular (Bushong, 2005).

Debido a ello, si bien la atmósfera terrestre permitió el desarrollo de organismos complejos que utilizan el oxígeno como una eficaz fuente de energía al mismo tiempo la presión oxidativa implicó un serio problema de adaptación que la evolución se vio forzada a resolver (Gerschman, 1981, véase la cita que efectúa de un concepto de Paracelso). En un organismo aerobio estricto 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 rico en oxígeno, tal como la atmósfera de nuestro planeta, si no dispusiera de las defensas adecuadas.

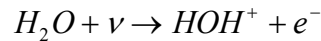
Por ello, de forma muy temprana en la evolución se desarrollaron las enzimas y factores antioxidantes, junto a otros procesos adaptativos, que son capaces de controlar la presencia y efectos de las ERO. Entre tales factores antioxidantes se encuentran la enzima superóxido dismutasa, la catalasa, el ácido ascórbico o vitamina C, el ácido úrico, el glutatión y otros. Estos antioxidantes se hallan 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. Para Cisneros Prego (1994, p. s/n):

Las especies reactivas del oxígeno constituyen átomos, iones y moléculas con uno o más electrones impareados en el orbital más externo; así como moléculas derivadas del oxígeno que tengan alta capacidad reactiva. Estas especies pueden provocar daño en diferentes tejidos al interactuar con moléculas de importancia biológica. Por su potencial efecto destructivo el organismo utiliza potentes mecanismos para evitar la acumulación de estas formas radicálicas; entre éstos se encuentran medios antioxidantes endógenos constituidos por algunos sistemas enzimáticos y otros exógenos constituidos por algunas vitaminas.

Este equilibrio entre oxidantes y antioxidantes puede ser alterado por distintos factores, que se transforman de ese modo en causa de diversas patologías (Companioni Gásquez, 1994). Entre tales factores aquí nos interesan las radiaciones ionizantes, particularmente los rayos X y los rayos gamma, de amplio empleo en diagnóstico y terapéutica médica (Álvarez Fontanet, 1994).

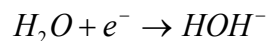
Cuando la radiación ionizante incide sobre un ser vivo la mayor probabilidad es que interactúe con una molécula de agua. En tal caso ocurre la denominada *radiólisis del agua*, es decir, la ruptura de la molécula. Éste es un proceso complejo, que presentamos en las siguientes líneas en forma simplificada.

Tratándose de radiación *ionizante*, el primer paso en la radiólisis es la pérdida de un electrón por parte de la molécula de agua, que así se transforma en un ión molecular con carga eléctrica positiva. Representamos este hecho mediante la siguiente fórmula química:

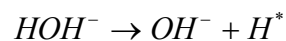
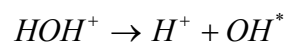


en la que el símbolo ν representa un fotón de radiación y e^- un electrón. La molécula de agua ionizada y el electrón desprendido conforman un *par iónico* (Cornejo, 2015a; Bushong, 2005).

Después de esta ionización inicial, pueden darse dos situaciones diferentes. 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 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:



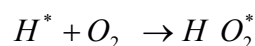
El resultado final de la radiólisis es, entonces, la formación de dos iones H^+ y OH^- , y dos radicales libres, el hidrógeno atómico H^* y el ya mencionado radical hidroxilo OH^* . El asterisco en estos últimos indica que son moléculas que poseen un importante exceso de energía.

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 riesgos 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 (Bushong, 2005).

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



El producto así formado es el ya mencionado *peróxido de hidrógeno* o agua oxigenada, tóxico a nivel celular.



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

Todavía pueden formarse otros radicales libres, conocidos como *radicales libres orgánicos*, que comparten con los precedentes el hecho 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 (Bushong, 2005).

2. Rebeca Gerschman y el artículo de 1954

De acuerdo con Cornejo (2015 a y b) y Cornejo y Montiel (2012) el punto de inflexión en el estudio de los radicales libres en general, y del equilibrio entre oxidantes y antioxidantes en particular, lo constituye la obra de la bioquímica argentina Rebeca Gerschman. Los datos biográficos de la Dra. Gerschman, en particular su colaboración con el Dr. Bernardo Houssay en el Instituto de Fisiología y su trabajo con el Dr. Wallace Fenn en la Universidad de Rochester, New York, pueden consultarse en las obras recién mencionadas. Aquí nos interesa particularmente analizar su trabajo sobre la acción orgánica de los radicales libres, dado a conocer en 1954 y que con el tiempo se volvería una referencia obligada en las publicaciones sobre radicales libres y toxicidad del oxígeno (O'Lery, 2016).

En efecto, en el año referido la Dra. Rebeca Gerschman publicó junto con un grupo de colaboradores un breve artículo de sólo cuatro páginas en la revista *Science*, titulado "Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common". Un anticipo del contenido del trabajo había sido brindado por la Dra. Gerschman en 1953 en una conferencia dictada en la Universidad de Rochester. Sin embargo, fue en 1954 cuando hizo pública por primera vez su hipótesis acerca de la analogía existente entre la toxicidad del oxígeno y los efectos de la radiación X; por ello, suele considerarse a 1954 como el inicio formal de la investigación en radicales libres desde un punto de vista biomédico (Gilbert, 2012).

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, institución fundada por el Dr. Bernardo Houssay. Esta versión se tituló: "La intoxicación por el oxígeno y por los rayos X: Un mecanismo en común" y es importante destacar la rapidez con la que un artículo científico de envergadura alcanzó a ser publicado en lengua vernácula. Posiblemente la influencia del Dr. Houssay, mentor de la Dra. Gerschman, haya sido decisiva en este punto, así como su presciencia al advertir la relevancia que el trabajo alcanzaría en la historia de la ciencia (Cornejo, 2015a).

El trabajo de 1954 fue consecuencia de la labor desarrollada por Gerschman en el Departamento de Fisiología y Economía Vital de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester, bajo la supervisión del Dr. Wallace O. Fenn (1893-1971), de amplia trayectoria científica en el campo de la acción tóxica de los gases respiratorios. Fenn le comentó a Gerschman 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 en la sangre. Le sugirió que, como consecuencia del hecho referido, 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 ratones sometidos a estrés generado por elevadas concentraciones de oxígeno (Gerschman, 1981).

Primeramente Gerschman confirmó que, en efecto, el oxígeno en exceso genera una disminución del 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 los efectos tóxicos del oxígeno (Gerschman y Fenn, 1953 y 1952).

Llegó entonces a manos de la Dra. Gerschman un trabajo en el que se comprobaba que en animales sometidos a altas concentraciones de oxígeno un incremento en la actividad metabólica reducía la expectativa de vida. 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 (Gerschman *et al.*, 1958b).

Posteriormente, Gerschman accedió a un viejo artículo sobre la utilización de oxígeno hiperbárico en los tratamientos de radioterapia, publicado hacía veinte años y ya casi olvidado. En el mismo, Ozorio de Almeida (1934) señalaba una cierta similitud existente entre la acción tóxica del oxígeno y las patologías inducidas por la radiación ionizante; en palabras del artículo de 1954, se generaban lesiones histológicas llamativamente semejantes en los testículos de las ratas.

Gerschman se enfrascó entonces en el estudio de todo el conocimiento que, respecto del tema, estaba disponible en esa época, hasta que pudo articular un modelo coherente. A partir de esas lecturas se fusionaron ideas de numerosos científicos. Bernardo Houssay, Claude Bernard, Paul Bert, Leonor Michaelis, Ozorio de Almeida y otros se dan la mano en las cuatro páginas del trabajo de 1954, y encuentran una unidad que probablemente ellos mismos no habían imaginado (Cornejo, 2015a).

Para comenzar, la Dra. Gerschman 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 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”, ver Bert, 1878).

Ahora bien, y a pesar de que la toxicidad del oxígeno se estudiaba desde el siglo XIX, 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 estrictos. Hermes Lima (2004) dice que todos los investigadores consideraban que el oxígeno era el “chico bueno” del metabolismo, y que no podían aceptar que cumpliera un rol diferente. Pryor *et al.* (2006), en forma muy gráfica, compararon el oxígeno con Jano, el dios que tenía dos caras, en este caso una que da la vida y otra que la quita.

3. La Teoría de Gerschman

El artículo de 1954 fue 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 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 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 alcanzaron una armoniosa unidad (Cornejo, 2015a y b).

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

- a. El concepto de equilibrio del medio interno, desarrollado por Claude Bernard hacia 1860 y denominado *homeostasis* por W.B. Cannon en 1932 (Curtis, 2016).
- b. El comportamiento paradójico del oxígeno, conocido desde los trabajos realizados por Paul Bert, a su vez discípulo de Bernard, en 1878.
- c. 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.
- d. El conocimiento disponible en la época sobre la química de la radiación, fundamentalmente la formación de peróxido de hidrógeno y especies reactivas del oxígeno a través de la radiólisis del agua, descrito por Stein y Weiss (1948), entre otros.
- e. La teoría de la reducción parcial del oxígeno de Michaelis (Gerschman, 1964).
- f. 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 (Gerschman *et al*, 1958b).
- g. Los experimentos de la propia doctora Gerschman sobre el efecto sinérgico del oxígeno hiperbárico y la radiación X (Cornejo, 2015a).

Podemos ver esto en la Figura 1.

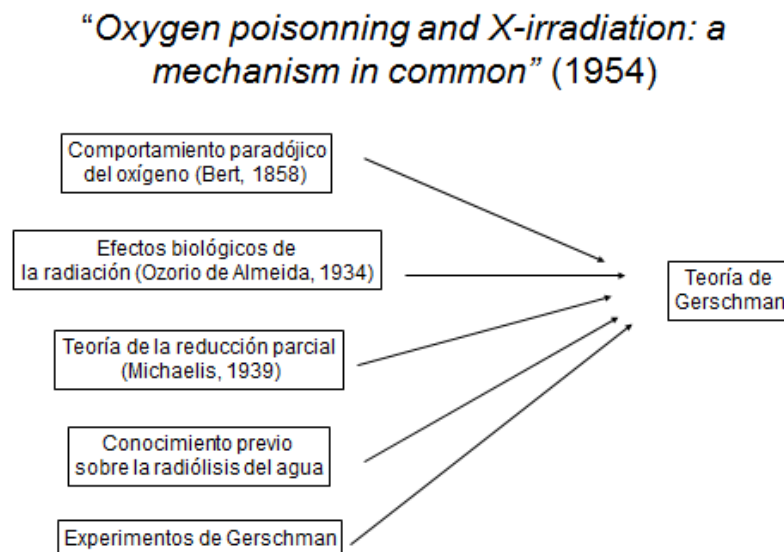


Figura 1. La conformación de la Teoría de Gerschman (Cornejo, 2015a). La idea de equilibrio del medio interno de Claude Bernard atraviesa todas las influencias indicadas.

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 artículo de 1954 (p. 346):

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*. (Gerschman *et al*, 1954b, p. 346-347; el resaltado es nuestro)

Con los efectos biológicos eventualmente causados por la radiación ionizante había otro problema. Dicha radiación, como lo indica su misma denominación, tiene la propiedad de arrancar electrones de los átomos, de forma tal que cuando incide sobre un organismo vivo 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*.

Esto dificultaba aceptar que la acción orgánica de las radiaciones ionizantes en general, y de los rayos X en particular, es consecuencia de procesos oxidativos.

4. Los experimentos de Gerschman

La descripción de los experimentos de Rebeca Gerschman puede sugerir que los mismos eran relativamente sencillos; sin embargo, su realización concreta en la década de 1950 debió ser sumamente compleja. Gerschman trabajó con una cámara hiperbárica diseñada por ella misma, es decir, un recinto lleno de aire en el que podía modificar la presión parcial de oxígeno y así aumentar progresivamente la concentración del mismo. La Dra. Gerschman colocó ratones en la cámara y fue midiendo el tiempo de vida de los mismos en función de la presión parcial del oxígeno, obteniendo un gráfico similar al reproducido en la Figura 2, en el que se advierte con claridad que el aumento de oxígeno en la cámara daba como resultado una reducción en el tiempo de vida de los ratones.

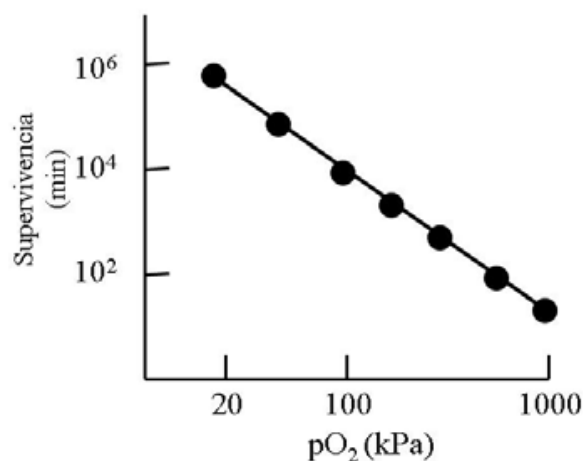


Figura 2. La toxicidad del oxígeno El gráfico (en escala doble logarítmica) muestra la reducción en la supervivencia de ratones al incrementar la presión parcial de oxígeno. Tomado de Boveris (2005), construido a partir de datos de Gerschman y Boveris (1964, citado por Boveris [2005], reproducido en Cornejo, 2015a).

Posteriormente, y a partir de su lectura del trabajo de Ozorio de Almeida (1934), Gerschman 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 mutuamente. Incorporó entonces 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 en la concentración de oxígeno (Boveris, 1966). El tiempo total de irradiación era de aproximadamente 35 minutos, y la dosis de exposición de 8800 roentgen⁴.

Los experimentos combinando oxígeno y rayos X fueron de dos tipos, a saber:

⁴ El roentgen es una unidad de medida de la exposición a la radiación, actualmente casi en desuso. 8800 roentgen es una dosis altísima; por ejemplo, en los seres humanos aparecen efectos radioinducidos tempranos a partir de los 1000 roentgen aproximadamente.

- 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, principalmente antioxidantes, que ya eran conocidas como capaces de incrementar la resistencia a la radiación.

La Dra. Gerschman encontró lo que denominó una “sinergia”, o “efecto sinérgico”, entre la acción del oxígeno y la de la radiación. En otras palabras, los efectos del oxígeno parecían potenciarse al agregar radiación X y viceversa, los efectos biológicos de esta última se incrementaban en presencia de oxígeno. En palabras del artículo de 1954:

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. (Gerschman et al, 1954b, p. 347).

Esta sinergia era pequeña en cada caso individual, pero significativa a nivel estadístico, lo que actualmente se conoce como una característica general de los efectos biológicos causados por las radiaciones ionizantes (Bushong, 2005).

En la Figura 3 reproducimos la Tabla de Datos de los experimentos de la Dra. Gerschman, obtenida del trabajo publicado en español, mientras que en la Figura 4 reproducimos el gráfico en el que la Dra. Gerschman resumió el mencionado efecto sinérgico.

TABLA N° 2. — *Efecto de irradiación previa sobre supervivencia de ratones en altas presiones de oxígeno, con intervalos variables entre la irradiación y la exposición al oxígeno.**

Series	Inter- valo	N° de experi- mento	Presión (atm.)	Sexo	Tiempo medio supervivencia (min.)			Error Std de la dif.**	“P” %
					O ₂	rad. + O ₂	Dif.		
I	Simult.	3	5	m	71.3	56.9	14.4	5.3	0.7
Ia	5 hr	2	5	m	65.0	59.0	6.0	6.4	34.8
II	2 min	2	6	f	49.1	33.9	15.2	2.8	0.0
III	30 min	3	6	f	44.5	39.1	5.4	2.3	1.9
IV	2 hr	4	6	f	35.9	31.4	4.5	1.9	1.8
V	5 hr	3	6	f	35.9	37.2	—1.3	2.3	56.9
VI	18 hr	3	6	f	40.9	42.8	—1.9	2.3	40.7

* En cada experimento se usaron 20 ratones: 10 irradiados y 10 testigos (ocasionalmente falló la observación de algún ratón).

** Nota sobre el análisis estadístico de los valores: No hubo evidencia de heterogeneidad de variancia de un grupo de animales a otro del mismo sexo. Los machos variaron más que las hembras. Dentro de algunas series de los experimentos no hubo evidencia de interacción.

Figura 3. Tabla de datos incluida en el trabajo de 1954, reproducida en Cornejo (2015a)

En el eje vertical de la Figura 4 se representa la disminución en el tiempo de vida de los ratones cuando se aplicaba radiación + oxígeno, frente a la supervivencia si sólo se aplicaba oxígeno. En el eje horizontal se grafica el tiempo transcurrido entre las aplicaciones de la radiación y del oxígeno. Queda claro que cuanto menor era el intervalo de tiempo entre una y otra aplicación, mayor era la reducción en la supervivencia de los ratones, es decir, el efecto se volvía más significativo.

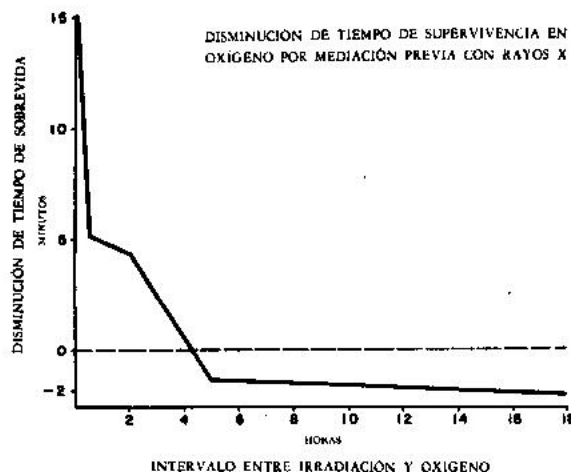


FIG. 1. — Las ordenadas son diferencias en tiempo (minutos) de supervivencia entre los ratones, expuestos a los rayos X más oxígeno y los ratones expuestos al oxígeno solo. Las abscisas son los intervalos entre el fin de la irradiación y la exposición al oxígeno. El intervalo más corto es de 2 minutos. Los animales quedaron en alta tensión de oxígeno hasta la muerte, y los tiempos de supervivencia se midieron desde el momento que se alcanzaron las 6 atmósferas hasta el momento de la muerte. El acortamiento máximo causado por la irradiación previa fue de 31 por ciento. Los datos de las series II - VI figuran en la tabla 2.

Figura 4. Gráfico incluido en el trabajo de 1954, reproducido en Cornejo (2015a)

Comprender e interpretar los experimentos no fue tarea sencilla. Por ejemplo, Gerschman observó que, si la aplicación de oxígeno se producía cinco o más horas después de la irradiación, los ratones no experimentaban 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 que era muy poco lo que el oxígeno podía agregarles a nivel patológico (Cornejo, 2015a). 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 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 (Cornejo, 2015 a y b). 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 (Gerschman et al, 1954b, p. 350).

Quedó así conformada la “Teoría de Gerschman”, que podemos resumir en los siguientes postulados básicos (Cornejo, 2015 a y b):

- 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. Si un ser vivo es sometido a 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. Por lo tanto, el oxígeno es el radiosensibilizante universal.
- b. La toxicidad del oxígeno es un fenómeno continuo. Según Gerschman, que aquí discrepa con Michaelis⁵, 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.
- c. Un aumento en la presión parcial de oxígeno o una disminución de la defensa antioxidante llevan 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.

5. Después de 1954

El trabajo de la Dra. Rebeca Gerschman no terminó en 1954, si bien continuó centrado en la misma idea fundamental. 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, a partir de la analogía entre radiación y oxígeno, las concentraciones elevadas de este último debían producir mutaciones similares. Fenn, Gerschman *et al* (1957) demostraron la existencia efectiva de tales mutaciones, resultado del daño cromosómico producido por el incremento en el número de radicales libres. Las investigaciones sobre la acción de las especies reactivas del oxígeno en bacterias como *Esterichia* y *Salmonella* continúan, a través del trabajo de distintos científicos, en el presente siglo (Pryor, 2006).

En la misma línea de investigación la Dra. Gerschman estudió la acción de ambientes saturados de oxígeno sobre la capacidad de las células de levadura para formar colonias, comparando dicha acción con la correspondiente a los rayos X y la radiación ultravioleta (Stuart *et al*, 1962; Gerschman *et al*, 1958a).

Gerschman también realizó estudios *in vitro* acerca de la acción del oxígeno sobre el ADN, demostrando los cambios que se producen en la viscosidad del mismo. En 1958, con experimentos en ratones, corroboró *in vivo* sus previas observaciones.

⁵ Recordar que Michaelis afirmaba que todos los procesos oxidativos ocurren mediados por la formación de radicales libres.

Otras investigaciones de la Dra. Gerschman, posteriores a 1954, implicaron el estudio de la acción de las elevadas presiones del oxígeno sobre el protozoo *Paramecium caudatus* (Gerschman *et al*, 1958a). Primero, Gerschman verificó que, en una atmósfera de oxígeno puro, los *Paramecium* 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 la misma, una vez más, se advertía la semejanza entre la acción deletérea del oxígeno y la de la radiación ionizante.

Hacia la misma época Rebeca 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, es decir, con el conjunto completo de los seres vivos.

En 1959, Siegel y Gerschman publicaron un trabajo conjunto sobre el tema. En la introducción del mismo afirman que, si bien se habían realizado numerosas investigaciones sobre el rol del oxígeno en el crecimiento de las plantas, no podía decirse lo mismo sobre la cuestión de la toxicidad de este elemento. Estudiaron entonces la acción de presiones elevadas de 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 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.

Por otra parte, Campbell (1938) había estudiado el rol jugado por la temperatura corporal sobre la toxicidad del oxígeno en especies animales. Así como Gerschman había demostrado la analogía entre la acción del oxígeno y la de los rayos X, en el trabajo sobre plantas 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 declararon provisoria, que existe un patrón biológico común de acción para muchos fenómenos de naturaleza patogénica que en apariencia resultan diferentes.

La acción de los radicales libres y otros compuestos oxidantes sobre los vegetales es un tema de amplia investigación en la actualidad (del Río, 2015).

6. La superóxido dismutasa

La superóxido dismutasa (SOD) es una enzima intracelular antioxidante cuya función biológica es proteger a las células de las agresiones producidas por las ERO generadas en los procesos de respiración celular. Fue descubierta en 1969 por Joe McCord e Irwin Fridovich. Se trata, por lo tanto, de un antioxidante que se genera naturalmente en los tejidos de los mamíferos, y cuya función orgánica convalida fuertemente las ideas de Rebeca Gerschman, dado que la existencia de la SOD implica el

reconocimiento inmediato de la existencia fisiológica de un radical libre, en particular, del anión superóxido (O_2^-), en la medida en que éste funciona como el sustrato de dicha enzima (O'Lery, 2012). En palabras de García Triana *et al* (1994, p. s/n):

La participación activa de las superóxido dismutasas en su papel protagónico de primer nivel para eliminar la acción nociva del radical superóxido cobra particular interés en la misma medida que se ha demostrado la activa participación de las formas radicálicas en un número cada día creciente de enfermedades de gran interés médico-social.

Pryor *et al* (2006) consideran que el hallazgo del rol biológico de la SOD fue realmente de naturaleza revolucionaria y, si bien al principio también fue recibido con cierto escepticismo, finalmente se impuso en el ideario de la comunidad científica biomédica y fue, además, el primer hallazgo de muchos otros que siguieron, relativos a la existencia y a la función 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, en perfecta sintonía con la Teoría de Gerschman.

De hecho, el propio Fridovich (1975; citado por Gilbert, 2012, p. 23 y 24), refiriéndose al trabajo de Gerschman de 1954, afirmó que:

La similitud entre la letalidad de 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.

Actualmente los postulados de Gerschman se mantienen vigentes y constituyen la base para múltiples investigaciones. 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 terminología, en algunos aspectos, ha cambiado; por ejemplo, el término “estrés oxidativo” tiende a ser reemplazado por “señalización oxidativa” (del Río, 2015). Ello, sin embargo, no disminuye su importancia: la toxicidad de los reactivos del oxígeno se ha vuelto un tema trascendente incluso para el trasplante de órganos, particularmente para el trasplante de riñón (Saldaña Bernabeu *et al*, 1999).

7. Cuestiones epistemológicas

Algunos aspectos epistemológicos de las ideas de Gerschman han sido analizados por O'Lery (2016, 2013 y 2012), con el objetivo de realizar una reconstrucción de la teoría desde el punto de vista estructuralista y de analizar su carácter articulador de un nuevo

paradigma dentro de las perspectivas de Kuhn. En el presente trabajo nos interesa analizar algunas cuestiones epistemológicas que pueden haber generado el rechazo que inicialmente experimentó la teoría.

Para ello, 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 Gerschman 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: “Nos hemos elevado a un plano superior de observación en el cual la similitud 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” (Gilbert, 2012, p. 23). En adición a esto, en una carta fechada el 28 de enero de 1954, el editor de *Science* le decía que: “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” (esta cita y la precedente se encuentran en Gilbert, 2012, p. 23).

La reacción de la comunidad científica, sin embargo, fue muy distinta. Las primeras observaciones de Gerschman, lejos de ser aceptadas, suscitaban en sus colegas críticas y posturas que cubrían una amplia gama, desde la indiferencia hasta el rechazo. Según Gutteridge y Halliwell (2000), autores de un trabajo sobre la historia de los radicales libres, estos conceptos no generaron interés en muchos científicos. Como un ejemplo concreto de la reacción suscitada por la publicación inicial de la Teoría de Gerschman citemos un trabajo de 1963, realizado por investigadores del National Naval Medical Centre, quienes afirman que 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 (Thomas *et al*, 1963).

¿Cuáles fueron las causas de este rechazo? En primer lugar, digamos que los experimentos llevados a cabo por la Dra. Gerschman no fueron concluyentes, sino que se encontraban en un segundo lugar respecto de su revisión bibliográfica, tal como se advierte en la nota del evaluador mencionada previamente. El mismo Dr. Fenn afirmó que la interpretación de los experimentos probablemente no fuera 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 radiación eran sólo indirectas, y resultaba necesario repetir los experimentos bajo diferentes condiciones, modificando algunas de las variables y parámetros en juego. Sin embargo Fenn aclaró que, si bien no podía considerar que la tesis de Gerschman estuviera demostrada, sentía que las futuras investigaciones no conducirían a rechazarla (Fenn, 1962).

De hecho, en 1966, doce años después de la publicación del artículo 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 (*Drosophila*). En la introducción del artículo Fenn 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 (Thomas *et al*, 1966).

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

- a. Como dijimos, 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. Es cierto que Gerschman posteriormente profundizó en la literatura sobre radiobiología disponible en su época, pero nunca realizó experimentos sistemáticos propios referidos exclusivamente a la acción de las radiaciones ionizantes a nivel celular y tisular.
- b. En sus experimentos, 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, A y B, es lógico modificar primero A, dejando B constante, y luego variar B dejando fijo A. Aquí entendemos por qué el Dr. Fenn sugería repetir los experimentos modificando las condiciones (Cornejo, 2015 a y b).

De todas formas, la propia Dra. Gerschman había afirmado en el artículo de 1954 que sus experimentos proporcionaban “ciertas pruebas” que apoyaban sus hipótesis, sin pretender ninguna clase de confirmación definitiva.

Ahora bien, además de las deficiencias metodológicas del trabajo de Gerschman, se han presentado otras alternativas para explicar el rechazo experimentado inicialmente por su teoría. Por ejemplo, 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 (Gilbert, 1996). Freeman (2000, p. 478) expone una idea similar, refiriendo el escepticismo con que la teoría fue recibida simultáneamente por biólogos y químicos:

Estos investigadores recibieron una resonante crítica por esta hipótesis porque la mayoría de los biólogos no estaban muy familiarizados con el dominio especializado de la química de la radiación. En una expresión armónica de escepticismo, la mayoría de los químicos consideraban que los radicales libres eran demasiado reactivos y de corta duración para tener algún impacto biológico.

El Dr. Alberto Boveris, ex-decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, atribuyó el rechazo a una característica epistemológica específica de las ciencias biomédicas, consistente en el cuestionamiento 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, propio y a partir del trabajo de otros autores, pero

el hecho es que sus hipótesis fueron planteadas a priori de los experimentos efectuados por ella misma en la Universidad de Rochester (Cornejo, 2015a).

El Dr. Boveris también mencionó cierta reticencia de los gobiernos a informar sobre los experimentos que involucren el empleo de radiaciones ionizantes. No estamos en condiciones de abrir juicio sobre estas expresiones del Dr. Boveris; las mencionamos sólo para mostrar la diversidad de opiniones existentes sobre el tema.

También debemos tener en cuenta que los experimentos conducidos por algunos investigadores daban resultados confusos, que coincidían sólo en parte con lo propuesto por Rebeca Gerschman. Investigadores de la Universidad de Cornell, por ejemplo, trabajando con el parásito *Mormoniella*, encontraban que la similitud radiación-oxígeno se cumplía en las etapas larvianas 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 (Boveris, 1996).

O'Lery (2016), partiendo de la caracterización kuhniana de los descubrimientos científicos y los cambios paradigmáticos, postula que los hallazgos de Gerschman formaban parte de un proceso de cambio revolucionario de paradigma, iniciado con los descubrimientos experimentales de Gomberg y consolidado progresivamente con los trabajos de Michaelis y de Gerschman, entre otros. Afirma que, de acuerdo con Kuhn (2010), es la investigación que sigue a un paradigma la que permite inducir los cambios paradigmáticos. Según esta postura, el descubrimiento del primer radical libre por Gomberg sería una novedad empírica que implicó la toma de consciencia de una anomalía, mientras que la Teoría de Gerschman formaría parte del proceso de asimilación y consolidación de un desarrollo teórico nuevo necesario para la consolidación del paradigma novedoso. Este proceso habría durado más de medio siglo (O'Lery, 2012). El inicial rechazo de la teoría sería, entonces, una expresión de la resistencia al cambio de paradigma. En forma relativamente similar se expresa del Río (2015) para quien fue el carácter revolucionario de la teoría lo que motivó su inicial rechazo.

Otro punto a tomar en consideración es la cuestión de la heterodoxia. Al respecto, el 24 de octubre de 2001, en la sesión pública de la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires, el Académico Correspondiente Dr. Meny Bergel pronunció una conferencia sobre "Ciencia y periodismo científico". Durante la misma, entre otras cuestiones, el Dr. Bergel abordó el problema de la relación entre periodismo y ciencia heterodoxa.

En su opinión, la heterodoxia recibe un trato discriminatorio por parte de los medios y los periodistas. Afirma que el científico heterodoxo no goza del apoyo de la sociedad ni de los medios de comunicación, por lo que ve disminuidas las posibilidades de que su obra trascienda a la sociedad. Según el Dr. Bergel, el científico heterodoxo es autor de teorías o concepciones de alto nivel, de difícil comprensión por su propia naturaleza heterodoxa, y se le rechaza porque, en general, no es comprendido.

Lo más interesante para nosotros es lo que Bergel refiere a continuación:

Tal vez lo referido explique por qué temas heterodoxos en nuestro país, jamás, nunca jamás, fueron abordados, aún superficialmente, por el periodismo científico. Tales la teoría heterodoxa sobre la etiopatogenia del SIDA, del eminente virólogo Peter Duesberg, de Estados Unidos; la teoría

metabólica de la lepra, del leprólogo Meny Bergel, creada hace medio siglo; *la teoría de la acción continua del oxígeno como injuria en los seres vivos, formulada a mediados del siglo pasado por la eminente bióloga Rebeca Gerschman* y tantas otras. En todos estos casos, los periodistas científicos se mantuvieron ajenos a estas revolucionarias concepciones. (p. 482; El resaltado es nuestro).

Hacemos notar el hecho que Bergel se considera a sí mismo un científico heterodoxo, lo que sesga su postura, y el error de referirse a Rebeca Gerschman como “bióloga”. Pero más allá de eso, vale la pena efectuar alguna referencia hacia las opiniones vertidas por el Dr. Bergel.

Según Cornejo (2015a) es discutible calificar a la Dra. Gerschman de “heterodoxa”, por lo menos en sentido radical. Fue una científica que trabajó en el marco de las formas y procedimientos ortodoxos y aceptados por la comunidad científica, pero cuyas intuiciones efectivamente trascendieron dicha ortodoxia. Quizás lo correcto sería ubicarla “en el borde de la ortodoxia”. Y esto en la época en que desarrolló su labor científica, puesto que en la actualidad lo básico de sus concepciones ha ingresado al marco estrictamente ortodoxo de la investigación biomédica.

Pero es cierto que, durante mucho tiempo, el periodismo científico pasó casi totalmente por alto el relato de su trabajo y de sus logros.

Nos encontramos, entonces, con una variedad de opiniones para explicar el rechazo experimentado inicialmente por la Teoría de Gerschman: falta de apoyo experimental sólido, errores metodológicos en sus experimentos, contradicción con otras investigaciones de la época, carácter anticipatorio, planteamiento de hipótesis *a priori*, resistencia estatal a informar sobre efectos de las radiaciones en seres humanos, naturaleza de cambio paradigmático revolucionario, rechazo de la heterodoxia, entre otras. Desde nuestro punto de vista, lo más probable es que el rechazo haya sido el resultado de una conjunción de todas estas causas. A partir de esto, un futuro tema de investigaciones epistemológicas podría consistir en analizar si, dado un hallazgo revolucionario que propone un cambio de paradigma, el habitual rechazo experimentado inicialmente por el mismo se expresaría de distinta forma en los diferentes actores de la comunidad científica que hubiesen de manifestar su juicio sobre dicho cambio. En otras palabras, habría una casi unanimidad en el rechazo, pero una amplia variedad de opiniones para justificarlo.

Esta propuesta implicaría la posibilidad de que, en primer lugar, las diferencias en las críticas fueran consecuencia de que las diversas corrientes disciplinares presentan tradiciones con estilos y prácticas diferentes. El énfasis en lo experimental puede variar desde una disciplina científica a otra. Una tradición de investigación puede rechazar la formulación de hipótesis *a priori* de los experimentos, otra puede aceptarla para después someterlos a contrastación. En tal sentido, la forma de proceder de un investigador biomédico, por ejemplo, es muy diferente a la forma en que la física recibió la relatividad generalizada de Einstein. La obra de Gerschman fue evaluada por científicos de variadas formaciones: bioquímicos, biólogos y biomédicos, entre otros. Según esta línea de análisis, la expresión “actores de la comunidad científica” se revelaría como una categoría no claramente definida, tendiente a homogeneizar las prácticas científicas y hacer una unidad de algo cuya nota distintiva es la heterogeneidad. Y tal heterogeneidad se haría

evidente en la forma de evaluar una teoría novedosa que afectó simultáneamente a distintas disciplinas y, por lo tanto, a distintas tradiciones de investigación científica.

Además, las diversas formas de comunicación de la ciencia (publicaciones arbitradas por pares, periodismo científico) evalúan de manera diferente los hallazgos científicos. El periodismo científico puede considerarse poco interesante para el público no especializado una publicación incluida en una revista prestigiosa. Heterogeneidad en la comunidad científica y heterogeneidad en la comunicación de la ciencia, quizás la conjunción de ambas pueda explicar las diferencias en el rechazo experimentado por la Teoría de Gerschman.

8. Conclusiones

El hilo conductor en la obra de la Dra. Gerschman fue la noción de equilibrio orgánico y las patologías que surgen como resultado de la perturbación del mismo (Cornejo, 2015a y b). Si puede considerarse cierto que detrás de la obra de todo científico se encuentra 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. Su obra consistió en *pensar el equilibrio*, y los agentes que lo perturban. Entre tales agentes los que absorbieron todo su trabajo fueron los radicales libres, y el equilibrio en cuestión el correspondiente a oxidantes y antioxidantes (Cornejo, 2015 a y b).

Hacia la década de 1950 este era un campo aún poco explorado; en la actualidad, los estudios experimentales sobre radicales libres se han multiplicado con el objetivo básico de establecer la magnitud de la participación de estos compuestos en la patogenia de las enfermedades que se les atribuyen (Acosta Valdés *et al*, 2006).

La propia Dra. Gerschman declaró que, después de analizar la bibliografía disponible en su época sobre la acción tóxica del oxígeno advirtió que las explicaciones dadas sobre dicha acción no resultaban convincentes, y ello la motivó a buscar un principio básico sencillo que pudiese explicarla adecuadamente y encontró dicho principio en la alteración del equilibrio (Gerschman, 1981).

Quizás el haber hallado una correspondencia entre la acción tóxica del oxígeno y de las radiaciones ionizantes no parezca un logro extraordinario. De hecho, otros investigadores se encontraban trabajando en líneas similares al mismo tiempo que Gerschman. Sin embargo, según Sohal (1987, p. 124): “(...) pero la visión de que el oxígeno es potencialmente tóxico en todas las concentraciones y que los efectos deletéreos se deben a la producción de radicales libres fue enunciada claramente por Gerschman”. Una opinión equivalente fue expresada por Acosta Valdés *et al* (2006). Es decir, lo novedoso de las hipótesis de Gerschman no era proponer la acción tóxica del oxígeno, que se estudiaba desde los tiempos de Paul Bert, sino que respondían a la pregunta sobre cuál era el mecanismo de dicha toxicidad (O’Lery, 2016). Y para Schmeck (1957, p. 21), en una nota en la revista oficial de la Universidad de Rochester:

El hecho de que dos agentes distintos produzcan prácticamente el mismo efecto en una forma de vida determinada es un conocimiento valioso para un científico investigador. Proporciona una oportunidad para la referencia cruzada y la comparación. Esto abre el camino para una comprensión más

completa de la acción básica por la cual ambos agentes logran sus efectos. Cuando se logra un entendimiento completo, los científicos están en condiciones de responder a esa pregunta siempre fundamental: ¿Qué se puede hacer para alterar estos efectos para el bien de la humanidad?

A pesar de su relevancia, la Teoría de Gerschman fue inicialmente rechazada. En el presente trabajo no hemos profundizado en las implicaciones de dicha teoría para la cuestión del envejecimiento, que ha sido analizada por O'Lery (2016, 2013 y 2012), ni en su empleo en el campo de la ecología (Brown *et al*, 2004). Nos hemos limitado a la cuestión específica del rol de los radicales libres en la biología humana y en cómo los mismos pueden servir como explicación para fenómenos en apariencia diferentes. Nos han interesado las distintas razones que fueron en su momento esgrimidas para justificar el rechazo; encontramos que no existió, en principio, una razón única, lo cual puede indicar que el rechazo a un cambio de paradigma encuentra expresiones diferentes en los distintos grupos y científicos individuales que se hacen eco de tal rechazo.

Nos gustaría cerrar este trabajo con una frase de Daniel Gilbert (2012, p. 24): "Rebeca Gerschman nunca recibió el reconocimiento que mereció ampliamente durante su vida".

9. Bibliografía

- 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 (3), 1-27.
- Álvarez Fontanet, E. (1994). Consecuencias del estrés oxidativo de la piel por radiaciones ultravioleta. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14 (1), s/n. Disponible online en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol14_1_95/ibi04195.htm. Acceso: 3 de marzo de 2017.
- Bergel, M. (2001). *Ciencia y periodismo científico*. Buenos Aires: Estudio Sigma.
- Bert, P. (1878). *La pression barometrique, recherches de physiologie experimental*. París, Francia: Masson.
- Boveris, A. (1996). Rebeca Gerschman: a brilliant woman scientist in the fifties. *Free Radical Biology and Medicine*, 21 (1), 5-6.
- Boveris, A. (2005). La evolución del concepto de radicales libres en biología y medicina. *Ars Pharmaceutica*, 46 (1), 85-95.
- Brown, J. ; Gillooly, J. ; Allen, A.; Savage, V. y West, G. (2004). Toward a Metabolic Theory of Ecology. *Ecology*, 85 (7), 1771-1789.
- Bushong, S. (2005). *Manual de radiología para técnicos – Física, biología y protección radiológica*. Madrid, España: Elsevier España.
- Campbell, J.A. (1938). Effects of oxygen pressure as influenced by external temperature, hormones and drugs. *Journal of Physiology*, 92, 29-31.
- Camps, D.; Ruffino, S.; Majul, E. y Joison, A. (2010). *Bioquímica del estrés oxidativo*, Buenos Aires: Lulu.

- Céspedes Miranda, E.; Rodríguez Capote, K.; Llopiz Janer, N. y Cruz Martí, N. (2000). Un acercamiento a la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo en el envejecimiento, *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 19(3), 186-90.
- Cisneros Prego, E. (1994). La glutatión reductasa y su importancia biomédica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14 (1), s/n. Disponible online en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol14_1_95/ibi03195.htm. Acceso: 3 de marzo de 2017.
- Companioni Gásquez, M. (1994). Ácido araquidónico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14 (1), s/n. Disponible online en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol14_1_95/ibi02195.htm. Acceso: 3 de marzo de 2017.
- Cornejo, J. y Montiel, I. (2012). Gerschman, Houssay y la ciencia en Argentina. *Revista Res Gesta*, 48, 129-158.
- Cornejo, J. (2015a). *Rebeca Gerschman: ideas de una científica argentina*. Buenos Aires: Argentina: Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias.
- Cornejo, J. (2015b). La correspondencia entre William Fenn, Bernardo Houssay y Rebeca Gerschman. *Revista de Historia de la Medicina y Epistemología Médica*, VII (2), 1-9.
- Curtis, H. (2016). *Claude Bernard 1865*. Publicado online em <http://www.curtisbiologia.com/a1865>. Acceso: 2 de marzo de 2017.
- del Río, L. (2015). ROS and RNS in plant physiology: an overview. *Journal of Experimental Botany*, 66(10), 2827-2837.
- Diez Gómez, N.; Macías Betancourt, R. y Pedroso Ibáñez, I. (2001). El factor de activación plaquetaria y su relación con el daño oxidativo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 20 (1), 64-69.
- 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 (12), 1027-1032.
- Fenn, W. (1962). Physiological Effects of High Pressures of Nitrogen and Oxygen. *Circulation*, 26, 1134-1143.
- Forman, H.; Davies, K. y Ursini, F. (2014). How Do Nutritional Antioxidants Really Work: Nucleophilic Tone and Para-Hormesis Versus Free Radical Scavenging *in vivo*. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 66, 24-35.
- Freeman, B. (2000). Oxygen: The Air-Borne Nutrient That Both Sustains and Threatens Life. *Nutrition*, 16 (7-8), 478-481.
- Fürst, P (1996). The role of antioxidants in nutritional support. *Proceedings of the Nutrition Society*, 55, 945-961.
- García Triana, B.; García Morales, O.; Clapes Hernández, S.; Rodes Fernández, L. y García Piñeiro, J. (1994). Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: I. Superóxido dismutasas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14 (1), s/n. Disponible online en:

- http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol14_1_95/ibi03195.htm. Acceso: 3 de marzo de 2017.
- 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. (1953). Ascorbic acid content of adrenal glands of rat in oxygen poisoning. *American Journal of Physiology*, 176, 6-8.
- Gerschman, R.; Gilbert, D.; Nye, S.; Dwyer, P. y Fenn, W. (1954). Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. *Science*, 119 (3097), 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*, Tomo 19, 346-350.
- Gerschman, R.; Gilbert, D. y Frost, J. (1958a). 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.; Gilbert, D. y Caccamise, W. (1958b). Effect of various substances on survival time of mice exposed to different high oxygen tensions, *American Journal of Physiology*, 192, 563-565.
- Gerschman, R. (1964). Biological effects of oxygen. En F. Dickens. y E. Neil (eds.), *Oxygen in the animal organism*, Londres: Pergamon Press, 475-494.
- Gerschman, R. (1981). Historical Introduction to the “Free Radical Theory” of Oxygen Toxicity. En D. L. Gilbert (ed.), *Oxygen and Living Processes: a Interdisciplinary Approach*, New York, USA: Springer-Verlag, 44-46.
- Gilbert, D.L. (1996). Rebeca Gerschman: a personal remembrance, *Free Radical Biology & Medicine*, 21(1), 1-4.
- Gilbert, D. L. (2012). Perspective on the History of Oxygen and Life. En D.L. Gilbert y C. Colton (eds.), *Oxygen and Living Processes: a Interdisciplinary Approach*, New York, USA: Springer-Verlag, 1-43.
- Gomberg, M. (1900). An instance of trivalent carbon: triphenylmethyl. *Journal of the American Chemical Society*, 22 (11), 757-771.
- 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.
- Hermes Lima, M. (2004), Oxygen in Biology and Biochemistry: Role of Free Radicals. En K. Storey (Ed.), *Functional Metabolism – Regulation and Adaptation*, New York, Estados Unidos: K.B. Storey.
- Kuhn, T.S. ([1962] 2010). *La estructura de las revoluciones científicas*, México: Fondo de Cultura Económica.
- McCord, J. y Fridovich, I. (1978). The Biology and Pathology of Oxygen Radicals. *Annals of Internal Medicine*, 89, 122-127.
- Michaelis L (1939). Free radicals as intermediate steps of oxidation-reduction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 7, 33–49.

- Michaelis, L. (1951). Theory of Oxidation-Reduction. En J. B. Sumner y K. Myrback, (eds.), *The Enzymes, Vol. 2, Part 1*, New York: Academic Press, 1-54
- O'Lery, M. (2012). Análisis estructuralista de la teoría de radicales libres y su vínculo con la bioquímica de óxido-reducción. *Ágora – Papeles de Filosofía*, 31(2), 251-270.
- O'Lery, M. (2013). *Reconstrucción estructuralista de la Teoría del envejecimiento por radicales libres*. Tesis de Doctorado, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina. Disponible en: <http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/118>. Acceso: 12 de febrero de 2017.
- O'Lery, M. (2016). La controversia Harman-Gerschman y la invisibilidad de las revoluciones científicas. En P. Lorenzano, C. Abreu, J. Ahumada, L. Federico, S. Ginnobili, M. O'lerly, y E. Salvático (eds.), *Filosofía e Historia de la Ciencia del Cono Sud- Selección de trabajos del VIII Encuentro realizado en Santiago de Chile en 2012*, Quilmes: AFHIC, 123 – 130.
- 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.
- Pryor, W. (1968). Organic free radicals. *Chemical and Engineering News*, 46, 70–89.
- Pryor, W. (1976). The role of free radical reactions in biological systems. En W. Pryor (ed.), *Free Radicals in Biology Vol I*, New York, USA: Academic, 1–50.
- Pryor, W.; Houk, K.; Foote, C.; Fukuto, J.; Ignarro, L.; Squadrito, G. y Davies, K. (2006). Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 291, 491-511.
- Saldaña Bernabeu, A.; García Triana, B.; Casanova, A. y García Piñeiro, J. (1999). El estrés oxidativo en la fisiopatología del trasplante renal. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 18(3), 225-230.
- Schmeck, H. (1957). "Rapture of the Deep" – Poses a Puzzle for Physiologists. *Rochester Reviews*, Rochester: River Campus Libraries.
- Siegel, S. y Gerschman, R. (1959). A Study of the Toxic Effects of Elevated Oxygen Tension on Plants. *Physiologia Plantarum*, 12, 314-323.
- Sies, H. (1985). Oxidative stress: introductory remarks. En H. Sies, (ed.), *Oxidative Stress*. San Diego, USA: Academic Press, 1–7.
- Sohal, R. (1987). The free radical theory of aging: A critique. En M. Rothstein (ed.), *Review of Biological Research in Aging*. New York, USA: Alan R. Liss, 385–415.
- Stein, G. y J. Weiss (1948). Chemical effects of ionizing radiations. *Nature*, 161(4095), 650.
- Stuart, B.; Gerschman, R. y Stannard, J. (1962). Effect of High Oxygen Tension on Potassium Retentivity and Colony Formation of Bakers' Yeast. *The Journal of General Physiology*, 45 (6), 1019-1030.
- Thomas, J.; Baxter, R. y Fenn, W. (1966). Interaction of Oxygen at High Pressure and Radiation in *Drosophila*. *Journal of General Physiology*, 49 (3), 537-549.
- Waters, W.A. (1946). *The chemistry of free radicals*. Oxford, Inglaterra: Clarendon Press.

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), 31-44.