

Houssay y el Premio Nobel

Houssay recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1947, –según palabras del Comité Nobel– "por el descubrimiento del papel que juega la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono; se otorgó la otra mitad del Premio a Carl F. y Gerty T. Cori cuyas investigaciones revelaron el mecanismo involucrado"¹.

Ragnar Granit, en su artículo *Discovery and understanding*² relata que el Comité para el Premio Nobel, del cual formó parte durante muchos años, a menudo premia no un descubrimiento puntual sino toda una línea de investigación característica de la época (*a characteristic note of the age*) donde resalta la capacidad del candidato de determinar, tanto por intuición como por lógica, cuál es el próximo paso a seguir en sus investigaciones. Personalmente, pienso que éste fue el criterio que se le aplicó al Premio de Houssay: no se lo otorgaron por el llamado "perro de Houssay", el perro pancreatometomizado cuya diabetes se corrige con la hipofisectomía, sino por una larga secuencia de experimentos que establecieron las interrelaciones de la hipófisis con el páncreas y otras glándulas endocrinas.

En algún momento se dijo que el interés de Houssay en la hipófisis había surgido inicialmente de la presentación de un caso de acromegalia mientras era estudiante de medicina, donde se hacía resaltar la frecuencia de la glucosuria y aun de la diabetes en esos casos. El hecho es que mientras todavía era estudiante, se dedicó a extirpar la hipófisis primero en la rana, después en el sapo y eventualmente en 34 especies diferentes, en peces, batracios, reptiles, aves y mamíferos, incluyendo el perro. En 1910 (cuando sólo tenía 23 años) su tesis de Doctorado en Medicina trataba de la poliuria hipofisaria en batracios, iniciando una larga serie de trabajos sobre los extractos hipofisarios que le merecieron en 1922 el Primer Premio Nacional de Ciencias (lo que le permitió comprarse una casa). En aquel entonces se atribuía sólo al lóbulo posterior de la hipófisis una acción farmacológica sobre el metabolismo hidrocarbonado y se desconocía el papel del lóbulo anterior. Recién en 1929, Houssay describió por primera vez el papel fisiológico del lóbulo anterior con una secuencia de experimentos que lo llevaron al Premio Nobel.

¿Cuál fue esa secuencia de experimentos que llevó a Houssay al Premio Nobel? Se la puede encontrar en su propia revisión en 1942 en *Medicina (Buenos Aires)*³ y en la de Young en 1940 en el *Annual Review of Physiology*⁴ y especialmente en la conferencia al recibir el Premio Nobel⁵. Pero es en su detallada descripción en lo que tituló "Historia de la diabetes hipofisaria"⁶ que se vislumbra mejor las distintas etapas que abarcaron sus descubrimientos.

Antes de 1924: Sólo se conocía la frecuencia de la diabetes en la acromegalia y la acción glucosúrica del extracto de hipófisis.

Desde 1924: Descubierta la insulina en 1922, ya en 1923 Sordelli la preparaba en el Instituto Nacional de Microbiología, hoy Instituto Malbrán, y se la facilitaba a Houssay, lo que le permitió demostrar la marcada hipersensibilidad de los sapos y perros hipofisoprivos a la insulina, trabajos que fueron realizados con Magenta⁷ en 1924 y sólo confirmados internacionalmente tres años más tarde.

Desde 1929: En esa época, entró en escena el lóbulo anterior de la hipófisis al conseguir separarlo del lóbulo posterior. En sapos sólo privados del lóbulo anterior se observó hipersensibilidad a la insulina, la cual desaparecía al implantar dicho lóbulo anterior de sapo o inoculando extractos de lóbulo anterior de mamífero (buey). Estos trabajos se hicieron inicialmente con Potick en el sapo⁸ y principalmente con Biasotti en el perro⁹. Houssay comenta, "recuerdo la gran impresión que nos produjo el comprobar la falta de glucosuria en el primer perro hipofisoprivo durante los tres días siguientes a la pancreatectomía total"⁶. También en la diabetes inducida en el perro por flordizina se confirmó el efecto atenuante de la hipofisectomía. Estos resultados llegaron a la bibliografía internacional en 1931 con un trabajo en *Endocrinology* de Houssay y Biasotti⁹. A raíz de este trabajo, H.M. Evans (el descubridor de la hormona de crecimiento) se entusiasmó con los experimentos de Buenos Aires, entusiasmo que mantuvo hasta el final de su vida.

En 1936: Durante su viaje a EE.UU. Houssay encontró que se creía erróneamente que 1) no se podía observar la acción diabetógena de los extractos anteriores de hipófisis en animales enteros: Evans hablaba de una diabetes "transitoria" en el perro inyectado con extractos hipofisarios (fenómeno de Evans), y 2) que la anterohipófisis no tenía acción propia sobre el metabolismo de hidratos de carbono sino que actuaba por medio de las hormonas corticoadrenales: Long había podido corregir la diabetes pancreática del perro con la adrenalectomía (el llamado perro de Long). En el primer caso, Houssay explicó en aquel entonces que "la razón de nuestro éxito consiste en que enseguida de la matanza (de los bovinos o sapos) recogíamos la hipófisis sobre nieve carbónica, y las disecábamos y preparábamos los extractos siempre cerca de 0°, guardándolos congelados; habíamos comprobado que a la temperatura ambiente las glándulas o los extractos pierden su acción en pocas horas... De todos los investigadores extranjeros sólo Young siguió nuestros consejos, confirmando nuestros resultados"⁶.

Desde 1937: Debido a las críticas anteriores, Houssay repitió los experimentos con extractos del lóbulo anterior de hipófisis en sapos y perros enteros e hipofisoprivos, añadiendo eventualmente las ratas, una vez que Foglia hubiera vuelto del laboratorio de Selye en Montreal donde en 1938 había aprendido la técnica de hipofisectomía que, en ese animal, no era nada sencilla. Se comprobó que en realidad el extracto hipofisario produce dos clases de diabetes: la diabetes anterohipofisaria propiamente dicha que es la que se observa mientras se inyecta los extractos y la diabetes pancreática metahipofisaria una vez que se lesionan las células de Langerhans: una vez que la anterohipófisis lesionó los islotes, ya no ejerce su acción durante el estado diabético permanente. El extracto anterohipofisario altera también al hígado y al tejido exocrino del páncreas. En el sapo hipofisoprivo se demostró la acción diabetogénica de los extractos en ausencia del aparato digestivo, pulmones, riñón, testículo, ovario y tiroides. La acción diabetógena no se observa en ausencia del hígado y Foglia en 1942, reduciendo paulatinamente la masa del hígado, comprobó que una pérdida de 55% en adelante va disminuyendo paulatinamente dicha acción. En el perro en plena diabetes anterohipofisaria, la hepatectomía produce una caída rápida de la glucemia, y en pocas horas aparecen accidentes hipoglucémicos graves⁶.

En 1942-43. Período en que yo trabajé con Houssay y durante el cual publiqué tres trabajos. El primero trata de la interrelación de la diabetes pancreática con las glándulas endocrinas en el sapo¹⁰. Con el Dr. Houssay operamos cientos de sapos perfeccionando una técnica de pancreatectomía parcial –y con Foglia hacía lo mismo en ratas– lo que permitía la sobrevida de los sapos durante por lo menos 40 días. Esta técnica conducía a una diabetes prolongada cuando se los operaba en invierno; durante los meses de verano, la glucemia volvía a lo normal debido a la regeneración del páncreas remanente. La extirpación simultánea del lóbulo anterior de la hipófisis prevenía la aparición de la diabetes mientras que la subsecuente inyección de extractos anterohipofisarios provocaba hiperglucemia. La adrenalectomía también atenuaba la diabetes, la cual reaparecía al implantar lóbulos anteriores de hipófisis. La tiroidectomía en cambio no tenía ningún efecto.

El segundo trabajo¹¹ trata de la diabetes hipofisaria en perros sin suprarrenales donde se concluye que en perros con páncreas reducido, la inyección de extracto anterohipofisario producía diabetes hipofisaria en perros suprarrenoprivos unilaterales, en suprarrenoprivos totales mantenidos con desoxicorticosterona y en suprarrenoprivos bilaterales mantenidos sólo con cloruro de sodio; muchos de estos perros eran tiroprivos. Estos datos demostraban que la diabetes hipofisaria podía obtenerse en ausencia de suprarrenales y de tiroides, confirmando que la suprarrenal no era indispensable para el efecto diabetógeno de los extractos hipofisarios como pretendía Long¹².

El tercer trabajo¹³ llevado a cabo con Houssay y con Foglia, estudia la cantidad de glucosa necesaria para mantener la glucemia después de la evisceración en perros normales, hipofisoprivos, diabéticos y tratados con tiroides. Esto era un tema controvertido en la literatura de la época porque Soskin¹⁴ sostenía que los animales hipofisoprivos consumían menos glucosa. A pesar de la dispersión de los datos –y del estado calamitoso de los perros– se pudo concluir que similarmente en los cuatro grupos se requería 150-200 mg/kg/h de glucosa para mantener el nivel inicial de glucemia.

Considero que el año (julio 1942 - junio 1943) que trabajé con Houssay coincidió con su mayor rendimiento experimental y el apogeo del Instituto de Fisiología, del cual lamentables acontecimientos lo alejaron pocos meses después...

El misterio rodea al mecanismo de los encuentros de los hombres, de las instituciones, de las teorías y de los ideales. Montreal está a muchos kilómetros de la Argentina: allí estaba yo en 1942. En Buenos Aires, hacía varios decenios que Houssay vivía la investigación experimental. Era lo que yo también sentía. Ese misterio que rige los encuentros en una especie de afinidad electiva hizo que yo leyese un artículo de Houssay que selló mi destino.

¿Cómo vine a la Argentina? Desde 1939 en que me inicié en investigación con Hans Selye en *McGill University* en Montreal, había oído hablar de los trabajos de Houssay, y de Foglia ya que había estado el año anterior aprendiendo la hipofisectomía en ratas, técnica difícil que Selye había diseñado. Al preparar la discusión de mi tesis sobre "El papel de la suprarrenal en la resistencia general" tuve que consultar los trabajos de Houssay. La *Revista de la Sociedad Argentina de Biología* y sus Resúmenes en los *Comptes Rendus de la Société de Biologie de Paris* –que Houssay traducía personalmente al francés– llegaban hasta la biblioteca de la Universidad de McGill. Yo no sabía castellano y un día mientras recurría a los Resúmenes en francés, por casualidad me alcanzaron un formulario de Beca de la Federación Canadiense de Mujeres Universitarias. Lo llené en base al trabajo de Houssay que estaba consultando. Al año –el día anterior a mi graduación con un Doctorado, Ph.D. en Medicina Experimental– esta Beca me fue otorgada y así fue como llegué a Buenos Aires el 14 de julio de 1942.

Houssay y Foglia me esperaban y sus respectivas esposa y hermana me ayudaron a encontrar una pensión; la única donde nadie hablaba francés o inglés era una de estudiantes, enfrente mismo del Instituto de Fisiología. Allí estuve durante un año.

Houssay me recibió en francés, como a una hija, y siempre, aun mucho después, me habló en francés. En esa época yo tenía 22 años: concurrían al Instituto muchos médicos, investigadores y ayudantes con un promedio de edad de no más de 30 años, y Houssay tenía 55 años: encontré allí un ambiente latino y lo que me pareció una "alegría de vivir" que no existía en mi universidad anglosajona. Houssay cumplía estrictamente el full-time que se había impuesto de 8 de la mañana a 7 de la tarde. Era especialmente cordial con todos los investigadores, con un entusiasmo desbordante por los múltiples temas que dirigía. Siempre parecía tener tiempo para explicar lo que sea y para operar, en especial perros o sapos –le gustaba hacerlo personalmente.

Houssay seguía el curso de los experimentos de cada uno de sus colaboradores y característicamente solía dejarles diariamente un papelito, con una sugerencia, una ficha, una idea, o simplemente "véame - BAH" (las siglas que eran también del sapo *Bufo arenarum* Hanse!). Otros tal vez lo recordarán como una persona más severa, más austera; de hecho, Sordelli hablando de Houssay mencionaba su "optimismo glacial, expresión de su voluntad inconvencible".

Evans (el descubridor de la hormona de crecimiento) tenía un especial interés en preparar una biografía de Houssay: así me lo manifestó en el Congreso Internacional de Endocrinología en Atlantic City en 1942, al iniciar mi viaje hacia Buenos Aires; allí me pidió de rodillas, literalmente, que le escribiera "diariamente" contándole cómo vivía y qué hacía Houssay. Era obvio que yo no podía hacer eso. De todas maneras, Evans acumuló muchos datos e incluso fotografías de aquella época, material que volvió a la Argentina por iniciativa del Dr. Paladini, quien junto con Ariel Barrios Medina hicieron una importante obra compilando los principales Escritos y Discursos de Houssay⁵. En realidad, yo diría que la vida de Houssay fue su obra y que al escribir sistemáticamente tanto sus investigaciones como sus conferencias él mismo escribió su autobiografía.

En la década del 40, los trabajos de Houssay eran ya conocidos a nivel internacional lo que el eminente fisiólogo norteamericano Carlson expresó en una frase que se hizo clásica "Houssay puso a la Argentina en el mapa mundial de la Fisiología".

Visto retrospectivamente, Houssay hacía la investigación típica de la época, el modelo "extirpación-extracto", es decir, sacar una glándula y recomponerla con su hormona: esto era muy similar a lo que yo había hecho anteriormente con Selye en Montreal. En ambos laboratorios, lo llamativo era la dedicación, la sistematización, y la constancia con que todo lo que se hacía se escribía y se publicaba. Se ha calculado que en el Instituto de Fisiología en esa época se publicaban un promedio de 250 trabajos por año.

Houssay trabajaba en el animal entero, es decir, in vivo. Los tiempos han cambiado y se fue pasando paulatinamente a experimentos in vitro y luego a la biología molecular, lo que parece ser la

orientación predilecta en la actualidad, como si la balanza se hubiera inclinada al otro extremo. Esto ha despertado un llamado de atención (*call for wisdom*) de algunos de los miembros del Consejo de la Unión Internacional de Ciencias Fisiológicas. Durante el Congreso Internacional de este año en St. Petersburgo lo expresaron con estas palabras "los biólogos de hoy parecen geógrafos con un microscopio en sus manos en lugar de un telescopio" pidiendo un vuelco hacia la fisiología integrada¹⁵ —es decir, que la balanza vuelva a su justo equilibrio.

Para terminar, hay que recalcar que la investigación biomédica Houssayana no solamente condujo al Premio Nobel sino que fue la vía seguida por tantos investigadores argentinos que a su vez formaron las nuevas generaciones de fisiólogos que actualmente se destacan a nivel nacional e internacional.

Christiane Dosne Pasqualini

Academia Nacional de Medicina, 1425 Buenos Aires

1. The Nobel Foundation (ed). Nobel: the Man and his Prizes. Amsterdam: Elsevier, 1962, p 237.
2. Granit R. Discovery and understanding. *Ann Rev Physiol* 1972; 58: 1-11.
3. Houssay BA. Acción de la hipófisis sobre el páncreas y la secreción de insulina. Relaciones funcionales entre la hipófisis y el páncreas. *Medicina (Buenos Aires)* 1942; 2: 205-27.
4. Young FG. The pituitary gland and carbohydrate metabolism. *Ann Rev Physiol* 1940; 26: 345-51.
5. Houssay BA. The role of the hypophysis in carbohydrate metabolism and in diabetes. Fundación Nobel, 1947. En: Escritos y Discursos del Dr. Bernardo A. Houssay. A. Barrios Medina, A.C. Paladini (Compiladores) Buenos Aires: Eudeba, 1989, pp 192-8.
6. Houssay BA. Historia de la diabetes hipofisaria. En: Escritos y Discursos del Dr. Bernardo A. Houssay. A. Barrios Medina, A.C. Paladini (Compiladores) Buenos Aires: Eudeba, 1989, pp 158-69.
7. Houssay BA, Magenta MA. Sensibilidad de los perros hipofisoprivos a la insulina. *Rev Soc Argent Biol* 1924; 5: 389-92.
8. Houssay BA, Potick D. El antagonismo hipófisis-insulina en los sapos. *Rev Soc Argent Biol* 1929; 5: 66-72.
9. Houssay BA, Biasotti A. The hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. *Endocrinology* 1931; 15: 511-23.
10. Dosne C. Study of interrelationship of pancreatic diabetes with endocrine gland in the toad. *Endocrinology* 1943; 33: 224-8.
11. Houssay BA, Foglia VG, Pasqualini CD. Diabetes hipofisaria en perros sin suprarrenales. *Rev Soc Argent Biol* 1946; 22: 147-58.
12. Long CNH, Katzin B, Fry EG. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology* 1940; 26: 309-44.
13. Houssay BA, Dosne C, Foglia VG. The glucose necessary to maintain the glucemia in eviscerated dogs. *Am J Physiol* 1944; 141: 1-6.
14. Soskin S. The blood sugar; its origin, regulation and utilization. *Physiol Rev* 1941; 21: 140-66.
15. Maryanovich A. Wisdom in physiology. *Nature* 1997; 388: 709.

- - - -

La principal fuerza de una nación moderna está constituida por la calidad y cantidad de investigadores científicos y técnicos capaces que dispone, pues ellos son el más importante capital y riqueza de un país moderno. Existe un evidente paralelismo entre el desarrollo científico y el adelanto económico y la fuerza real de las naciones en el momento actual.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)

Misión y responsabilidad del Investigador Científico, 1961
reproducido en *Ciencia e Investigación* 1996; 49: 105-110