

Los premios Nobel 2008

Quiénes son y qué hicieron los ganadores de los últimos premios Nobel



La importancia de romper la simetría

FÍSICA

Esteban Roulet

Centro Atómico Bariloche

El premio Nobel de física 2008 fue otorgado por mitades. Una parte correspondió a Yoichiro Nambu, de la Universidad de Chicago, por haber introducido el concepto de rotura espontánea de simetría en la física subatómica; la otra parte fue compartida por Makoto Kobayashi (Tsukuba) y Toshihide Maskawa (Kyoto), de Japón, por haber propuesto un mecanismo que explica la violación de la simetría entre materia y antimateria, el cual predijo la existencia de una tercera familia de quarks.

Para entender el significado de estos conceptos, empecemos por considerar los esfuerzos realizados a través de los tiempos para responder a una vieja pregunta: ¿de qué están hechas las cosas? En la antigüedad se afirmó que cuatro elementos –agua, tierra, aire y fuego–, combinados en distintas proporciones, explicaban los atributos a toda la materia observada. Demócrito (ca. 460-370 a.C.) introdujo el concepto de *átomos*, que eran para él los ladrillos fundamentales con que estaban construidas las sustancias conocidas, en sí mismos indivisibles e inmutables.

La química del siglo XIX hizo grandes progresos en la identificación de los elementos componentes de las sustancias. Por ejemplo, el agua resultó no ser más que un conjunto de moléculas iguales hechas, cada una, de dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno. Dimitri Mendeleiev (1834-1907) logró clasificar el mundo atómico ordenando según su masa los átomos de cada ele-

mento conocido, con lo que creó una tabla llamada *periódica* porque define periodicidades en las propiedades de los elementos. Con el correr de los años los casilleros vacíos de esa tabla se completaron con el descubrimiento de los elementos faltantes, de modo que el sueño de Demócrito parecía haberse concretado.

Sin embargo, a principios del siglo XX se descubrió que los átomos no eran indivisibles: tenían unos componentes llamados *electrones*, unas partículas mucho más livianas que ellos, responsables de los fenómenos eléctricos y magnéticos. Se advirtió, también, que casi toda la masa de los átomos estaba concentrada en el *núcleo*, un carozo duro de un tamaño unas cien mil veces menor que el átomo mismo. El tamaño de este quedaba entonces determinado por la extensión de la nube de electrones. El núcleo, a su vez, resultó consistir de *protones* y *neutrones*, combinados en distintas cantidades en cada elemento. Por ejemplo, mientras el núcleo del átomo de hidrógeno consta de un protón, el de oxígeno está formado por ocho protones y ocho neutrones.

Así, hacia 1930 toda la materia conocida había sido reducida a simples agregados de tres partículas elementales: electrones, protones y neutrones. Pronto se les sumó otra, que recibió el nombre de *neutrino*, una partícula neutra y muy liviana que se emite en los decaimientos radiactivos. Esas partículas se vinculan mediante las llamadas *interacciones*, que son cuatro: los protones y neutrones están ligados en los núcleos por las *interaccio-*

nes fuertes; los electrones están ligados al núcleo por las interacciones electromagnéticas. Las emisiones de neutrinos en procesos radiactivos constituyen ejemplos de interacciones débiles. Todas las partículas, además, se atraen entre ellas por la interacción gravitatoria.

La vigencia de este simple modelo no duró mucho, pues estudiando las colisiones entre partículas dotadas de altas energías, por ejemplo, las que componen los rayos cósmicos provenientes del espacio exterior (que chocan contra los núcleos de los átomos que forman las moléculas del aire atmosférico y generan una lluvia de partículas secundarias), o las que se aceleran en un laboratorio y se hacen chocar entre ellas, se descubrió un nuevo mundo subatómico constituido por partículas que solo sobreviven unos breves instantes y, por eso, no se observan en circunstancias más cotidianas.

Por un lado se descubrió el positrón, llamado antipartícula del electrón por tener igual masa pero carga eléctrica opuesta. Se comprendió entonces que toda partícula debía tener una antipartícula asociada. También se descubrió el muón, semejante a un electrón pero doscientas veces más pesado, el primer miembro de lo que resultó ser una segunda familia de partículas. En poco tiempo se encontró una enorme cantidad de partículas nuevas, similares a los protones y neutrones pero más pesadas que ellos, a las cuales se dio el nombre de bariones, igual que un nuevo tipo de partículas llamadas mesones, carentes de la propiedad llamada espín y sujetas a interacciones fuertes. El mesón más liviano, el pión, resultó unas siete veces más liviano que el protón, lo que llevó a pensar que mediaba las interacciones fuertes, del mismo modo que el fotón actúa de mediador de la interacción electromagnética.

La contribución de Nambu que le valió el Nobel de este año se ubica en este contexto y data de hacia 1960. Nacido y formado en Japón, había trabajado en Princeton en una interpretación del fenómeno de superconductividad en términos de rotura espontánea de simetría. Luego, en la Universidad de Chicago aplicó ideas similares en la física de partículas.

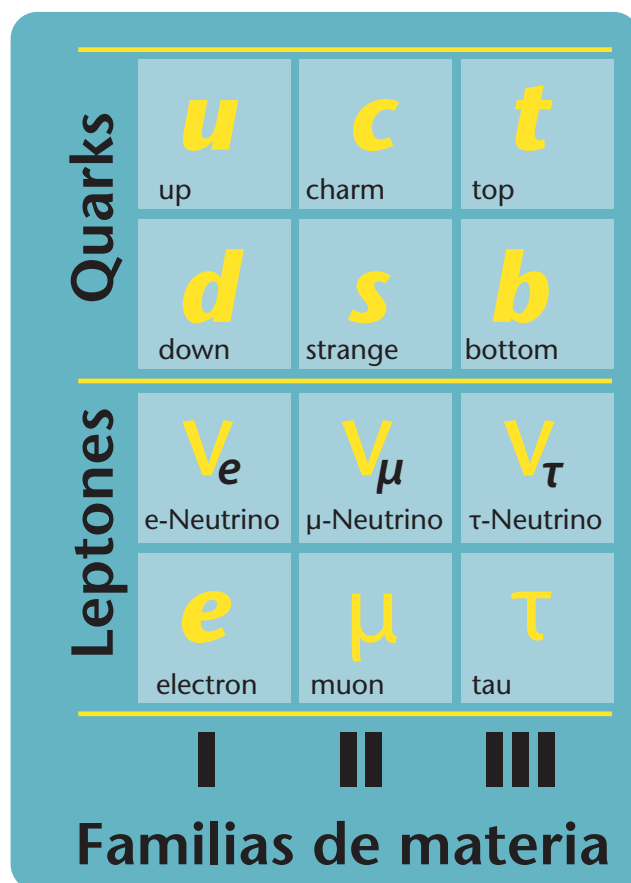
Para entender lo que significa rotura espontánea de simetría, imaginemos un lápiz inmóvil, colocado verticalmente de punta sobre una mesa. Si bien está en situación inestable, quedará en esa posición mientras se lo mantenga así y nada lo impulse a caer en alguna dirección. Es decir, su situación es simétrica con relación a su eje longitudinal, lo que se traduce en que si se lo soltara podría tumbarse en cualquier dirección. Pero una vez caído, esa simetría original no estará más presente: se rompió debido a que el lápiz cayó en una dirección particular.

Sin embargo, en el lápiz caído aún se refleja la simetría original, pues rotarlo horizontalmente requiere muy poco esfuerzo. En el caso más específico considerado por Nambu, la rotura espontánea de una cierta simetría de

las interacciones daba lugar a excitaciones o partículas sin masa, que serían el equivalente al movimiento del lápiz en el plano de la mesa. En el caso de la superconductividad, según una teoría matemática premiada con el Nobel de 1972, formulada por John Bardeen, Leon Cooper y John Schrieffer, los electrones se aparean formando estados ligados, y así transportan corriente eléctrica sin ofrecer resistencia.

La teoría matemática que describe las interacciones de los electrones, es decir la teoría del electromagnetismo, se caracteriza por una simetría, la llamada invarianza de gauge, que corresponde a rotaciones de la función que describe al electrón. Al formarse los estados ligados de dos electrones (conocidos por pares de Cooper), aquella simetría se rompe y el estado fundamental del superconductor ya no presenta la simetría original. Aparece lo que se llama un gap, que es la energía que se necesita para romper un par. Por otra parte, la interacción entre los pares y los núcleos del material superconductor son las excitaciones sin masa.

La idea genial que tuvo luego Nambu fue imaginar que algo similar podía estar pasando en el mundo subatómico, en el que el protón podía aparecer como el equivalente al gap de energía (y por eso era pesado) y el pión como el equivalente a las excitaciones sin masa (y por eso era tan liviano). Imaginó que existía una nueva



simetría, la *simetría quiral*, que hace rotar en forma independiente las componentes derechas e izquierdas de la función matemática que describe a una partícula. En esa función matemática, los *fermiones* (por ejemplo, los electrones o los protones) tienen la mencionada propiedad denominada *espín*, que puede pensarse como un giro de la partícula: las componentes derechas e izquierdas de la función corresponderían a los dos sentidos posibles y opuestos de giro. La simetría quiral debía romperse espontáneamente para explicar por qué el pión era tan liviano. La idea de rotura espontánea tuvo importantes aplicaciones en la física de partículas, por ejemplo en la unificación de las interacciones electromagnéticas y débiles, que llevaron a postular la existencia del *bosón de Higgs*, cuya observación es uno de los objetivos principales del gran colisionador de hadrones recién inaugurado en Ginebra.

El gran número de partículas que se descubrieron en esos años hacía imperioso dar un nuevo paso en el camino de la simplificación de la teoría. Esto se logró con el concepto de los *quarks*, partículas que, combinadas de a tres, forman los bariones, mientras que los mesones resultan de la combinación de un quark y un antiquark. Al comienzo se postularon tres tipos (o *sabores*) de quarks, a los que se denominó *up*, *down* y *strange* respectivamente. Con ellos se podían construir todas las partículas con interacciones fuertes, y se propuso clasificarlas en una nueva tabla –una especie de nueva tabla periódica– para el mundo subatómico.

A mediados de la década de 1960 se determinó que cada quark tendría además otras tres propiedades, que se llamaron *colores*, y Nambu sugirió que esos colores representaban las cargas responsables de la interacción fuerte. Identificó la simetría que permitía explicarla, una especie de rotación en el espacio abstracto de tres dimensiones, en que cada dirección correspondería a un color distinto. A comienzos de la década de 1970 se postuló que debía existir un cuarto quark, el *charm*, el que, efectivamente, fue luego observado.

De este modo, las partículas elementales conocidas terminaron agrupadas en dos familias: la primera incluye al electrón, al neutrino del electrón, y a los quarks *up* y *down*; de la segunda, compuesta por partículas muy similares pero más pesadas, son parte el muón, el neutrino del muón y los quarks *strange* y *charm*.

En cuanto a la segunda mitad del premio Nobel, conviene partir del hecho de que otro tipo de simetrías importantes en la teoría matemática de la física de partículas son las llamadas *simetrías de paridad*, de conjugación de carga y de inversión temporal. La simetría de paridad corresponde a cambiar derecha por izquierda, como si uno mirara en un espejo. Si una teoría tiene simetría de paridad, el mundo reflejado en el espejo debe satisfacer las mismas leyes que el mundo real sin reflejar. Las interacciones electromagnéticas y

las fuertes son simétricas en este sentido, pero las débiles no lo son.

La simetría de conjugación de carga corresponde al intercambio de partículas con antipartículas. Nuevamente, las interacciones débiles no la cumplen. Lev Landau (1908-1968), que recibió el premio Nobel de física en 1962 por sus trabajos en superconductividad, sugirió que la combinación de las simetrías de paridad y de carga, por ejemplo, cambiar una partícula derecha por una antipartícula izquierda, debería ser una simetría respetada también por las interacciones débiles, aun si separadamente las simetrías de paridad y de conjugación de carga no lo fueran. Pero los ganadores del Nobel de 1980, James Cronin y Val Fitch, mostraron que esa simetría combinada resultaba levemente violada en los decaimientos de cierto tipo de mesones, los *kaones*.

Este fue un descubrimiento fundamental, porque indicaba cierta asimetría entre el comportamiento de la materia y la antimateria (el concepto de antimateria resulta de extender a la materia el concepto de antipartícula: si la materia se compone de partículas, la antimateria se compone de antipartículas). Pero no se tenía una explicación teórica de este fenómeno.

En 1973 Kobayashi y Maskawa propusieron que, si además de las dos familias conocidas de partículas existiera una tercera, se lograría explicar satisfactoriamente la violación de las simetrías de paridad y de carga combinadas. La idea pareció descabellada, hasta que, en 1975, se descubrió el *tau*, similar al electrón y al muón pero aun más pesado, en 1977 se descubrió un nuevo quark, que se denominó *bottom*, y a fines de la década de 1990 se descubrieron el quark *top* y el neutrino del tau, con lo que se tuvo evidencia de que, efectivamente, existía esa tercera familia de partículas y habían sido observados todos sus miembros.

En dos aceleradores, uno en Stanford y otro en Tsukuba (en el que participó Kobayashi), se estudió en detalle en los últimos años el decaimiento de mesones que contienen un quark *bottom*. En esos decaimientos, la simetría combinada de paridad y carga se viola bastante más que en los decaimientos de kaones, y las observaciones resultaron en total acuerdo con la teoría de Kobayashi y Maskawa.

Existe también una manifestación microscópica de la violación de las simetrías de carga y paridad. Todo lo que vemos a nuestro alrededor está hecho de materia y no de antimateria, si bien en las colisiones de partículas de alta energía materia y antimateria siempre se producen juntas. Lo mismo debe haber sucedido en las épocas más tempranas de la evolución del universo, cuando las temperaturas eran altísimas. Al expandirse y enfriarse este, materia y antimateria se aniquilaron y produjeron radiación, pero la materia que llegó hasta hoy logró sobrevivir gracias a que en los primeros instantes del

universo se generó un minúsculo exceso de materia por sobre la antimateria (un quark en cada diez mil millones de pares quark-antiquark). Este exceso resultó de una rotura de la simetría combinada de paridad y carga. Sin embargo, para explicar este fenómeno hace falta ir más allá de la teoría de Kobayashi y Maskawa. La investigación continúa en busca de una extensión de la teoría matemática que permita explicar el origen de la materia que constituye nuestro universo.



Esteban Roulet

PhD, Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA), Trieste, Italia.

Investigador principal del Conicet.

Editor, Journal of High energy Physics (JHEP) y Journal of Cosmology and Astroparticle Physics (JCAP).

falta mail

Cazadores de virus humanos

FISIOLOGÍA O MEDICINA

Jorge Quarleri

Facultad de Medicina (UBA)

El premio Nobel de fisiología o medicina 2008 fue otorgado por mitades. Una parte correspondió a Harald zur Hausen, del Centro Alemán de Investigaciones en Cáncer de Heidelberg, quien estableció que existe una relación entre el *virus de papiloma humano* y el cáncer del cuello del útero o cáncer cervical; la otra parte fue compartida por dos investigadores del Instituto Pasteur de París, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, codescubridores del *virus de inmunodeficiencia humana* (conocido por sus siglas VIH, o en versión inglesa, HIV), que causa el sida o síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Como se aprecia, se trató de un premio enteramente asignado a la virología.

Harald zur Hausen es reconocido como pionero en la identificación de virus relacionados con tumores humanos, en particular aquellos que llevan el nombre de virus de papiloma humano (VPH, o en inglés, HPV). Desde 1968 se pensaba que el cáncer del cuello de útero estaba asociado con la infección por un virus llamado herpes simplex tipo 2. Después de múltiples e infructuosos intentos de encontrarlo en biopsias de pacientes de cáncer cervical, el nombrado se orientó a buscar otros agentes causales de la enfermedad, de cuya transmisión por vía sexual se tenía considerable evidencia.

Hacia 1972 comenzó a realizar estudios experimentales sobre la vinculación del virus de papiloma humano con la génesis de tumores cervicales. Varios documentos de entonces se referían a la conversión de verrugas genitales en tumores malignos en presencia de ese virus, lo que lo llevó a considerarlo candidato primario a provocarlos. Sin embargo, en el ambiente científico prevalecía el escepticismo sobre la posible función de los virus como causa de cáncer, tanto en general como en particular para el VPH.

Para fines de la década de 1970, casi contemporáneamente con otro grupo de investigación, el doctor zur

Hausen estableció que existía una amplia familia de VPH, integrada, hasta donde hoy se sabe, por más de un centenar de miembros, que se pueden diferenciar mediante el análisis de su conformación genética, es decir, de su ADN. Entre 1980 y 1982 logró extraer y caracterizar el ADN de virus asociados con verrugas genitales y papilomas de la laringe. Pero no encontró ese material genético en virus de lesiones malignas del cuello uterino, sino el de otros virus. Con sus colaboradores, identificó y caracterizó dos tipos de virus de papiloma humano, llamados VPH-16 y VPH-18, encontrados en biopsias de cáncer cervical y en otras lesiones de la zona genital.

Estudios posteriores realizados en diversos laboratorios demostraron que el ADN de esos dos tipos de VPH se encuentra en aproximadamente un 70% de las biopsias de dichos tumores. Más aún, al haberse ido caracterizando un número importante de otros tipos de VPH en materiales de biopsia, se llegó a la conclusión de que esos virus están presentes en virtualmente todos los cánceres cervicales (más precisamente, en el 99,7% de ellos).

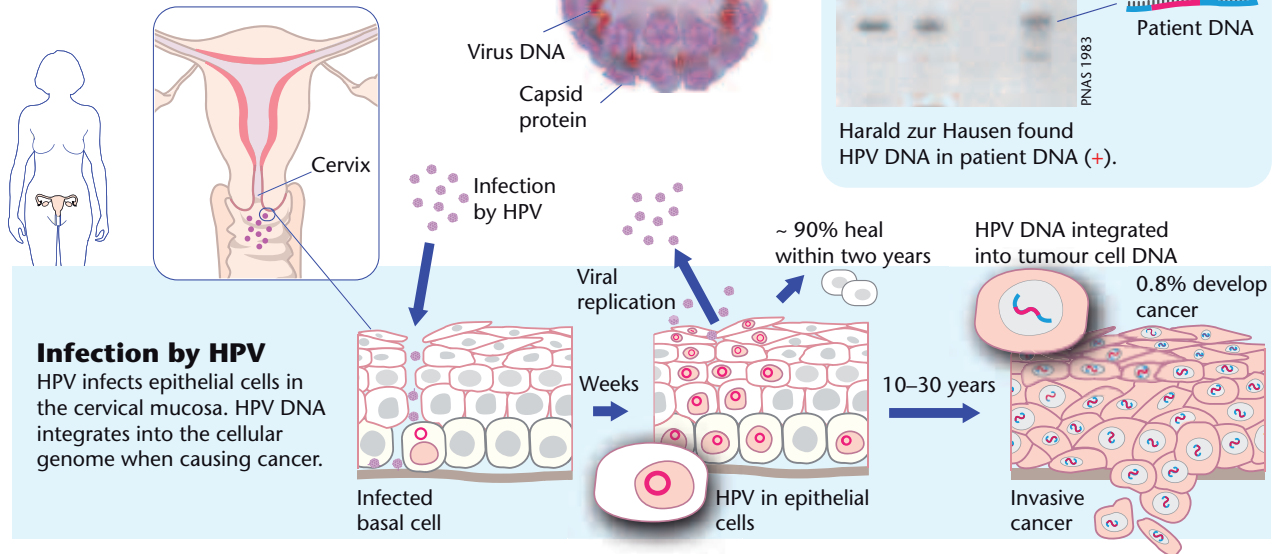
Otro hallazgo de primera importancia que realizó el galardonado es la capacidad del ADN de los virus de papiloma humano de integrarse en el genoma de las células que infectan. Esa alteración de la estructura genética de las células del individuo afectado puede producirles cambios de comportamiento, por ejemplo, transformarlas en malignas o cancerosas. Zur Hausen describió el papel que desempeñan dos genes del VPH, conocidos como E6 y E7, que dan lugar a proteínas dotadas de la capacidad de modificar dramáticamente los mecanismos regulatorios del crecimiento y división celular y, por ende, de la capacidad de poner en marcha los procesos del cáncer.

Los VPH tienen marcada influencia en la salud

HPV- human papilloma virus

HPV has a circular, double stranded DNA, protected by capsid proteins.

More than 100 HPV-types are known. HPV16 and 18 cause 70% of all cervix cancers.



pública. Más del 5% de los cánceres mundiales son causados por infecciones persistentes de estos virus. Esas infecciones, por otro lado, son las más comúnmente transmitidas por vía sexual, lo que afecta a más del 50% de la población. De cerca de cuarenta tipos virales que se alojan en el tracto genital femenino, quince ponen a las mujeres infectadas en alto riesgo de contraer cáncer del cuello de útero, que afecta a cerca de 500.000 mujeres por año.

Como consecuencia directa de los descubrimientos de zur Hausen, hoy existen dos vacunas dirigidas contra las infecciones por los VPH 16 y 18. Proveen una protección muy efectiva a mujeres que no hayan sido infectadas por los virus (por lo que el momento de administrarlas es la adolescencia, *antes* del inicio de la actividad sexual). Son las primeras vacunas contra uno de los cánceres humanos más difundidos.

En cuanto a la otra mitad del premio Nobel de este año, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la enfermedad que provoca, el sida, se han constituido en uno de los mayores problemas de la salud pública mundial. A diferencia de lo que sucede con el virus del papiloma, no hay tratamiento que produzca la curación del sida, ni se dispone de una vacuna efectiva, a pesar de los asombrosos progresos logrados por la terapéutica antiviral en los últimos veinticinco años.

El premio Nobel honró a los responsables del primer aislamiento del VIH en el Instituto Pasteur de París, en 1983. Cuando en los Estados Unidos aparecieron las

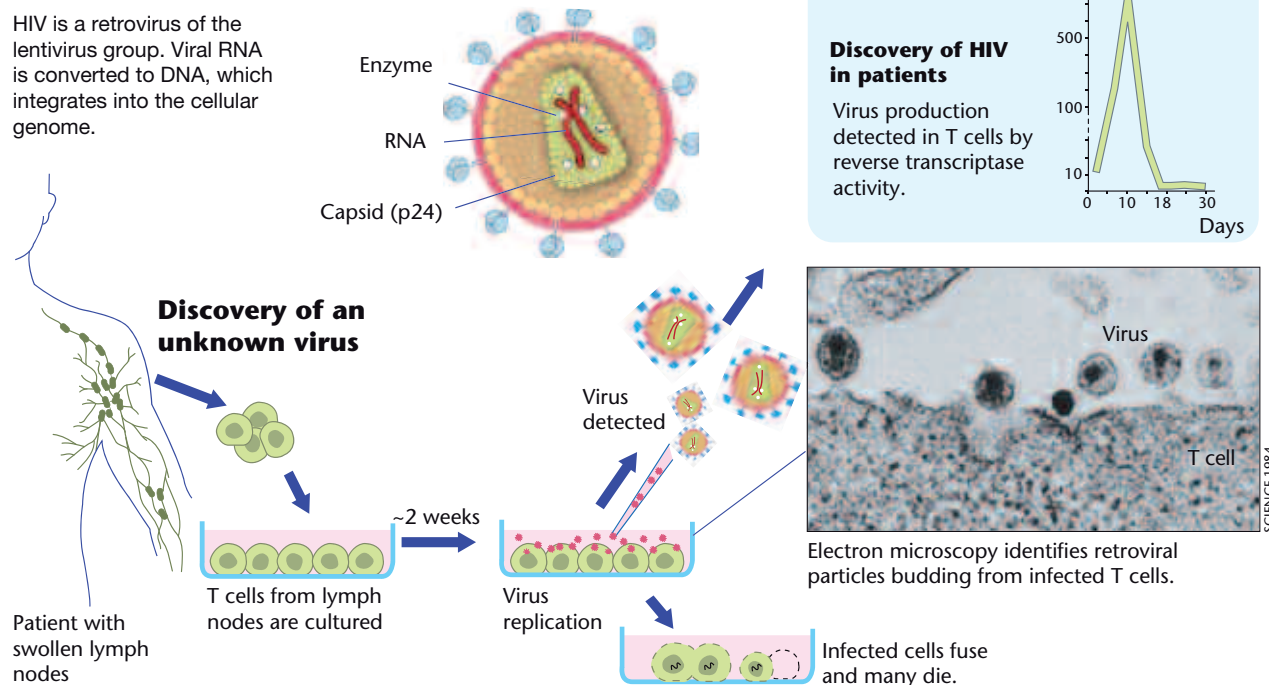
evidencias médicas iniciales de la existencia de una nueva enfermedad relacionada con deficiencia inmunológica, en 1981, comenzó la búsqueda del virus desconocido que la causaría.

En diciembre de 1982, Willy Rozenbaum, médico francés que trataba pacientes de aquella inmunodeficiencia que habían contraído neumonía, se reunió en ese instituto con la investigadora Françoise Barré-Sinoussi, el jefe del laboratorio en que ella se desempeñaba, Jean-Claude Chermann, y el responsable del departamento correspondiente, Luc Montagnier, para consultarlos sobre la posibilidad de hallar el mencionado virus. Para efectuar su búsqueda se partió del hecho de que en esos pacientes se advertía una carencia de ciertos glóbulos blancos que forman parte del sistema inmune, llamados linfocitos T. De ello se dedujo que el virus podría residir en tales linfocitos en las etapas precoces de la infección, y que allí se debía buscarlo.

Los investigadores franceses aislaron y cultivaron células provenientes de unas estructuras del sistema linfático llamadas *nódulos linfoides*, de un paciente que evidenciaba alteraciones en ellos (por lo que se decía que sufría de linfadenopatía), característica de los estadios tempranos del sida. Buscaban la presencia de un virus de la familia de los retrovirus, de la que se conocía el virus linfotrópico humano, relacionado con una forma de leucemia. No obstante, supusieron que el ignoto agente del sida no tendría las mismas características. En observaciones de los cultivos celulares realizadas cada dos o

HIV- human immunodeficiency virus

HIV is a retrovirus of the lentivirus group. Viral RNA is converted to DNA, which integrates into the cellular genome.



tres días, encontraron evidencia de la replicación de un retrovirus, y, mediante microscopía electrónica, lograron obtener unas primeras imágenes de partículas retrovirales emergiendo de células infectadas.

Para 1984, Barré-Sinoussi y Montagnier habían conseguido diferentes aislamientos del nuevo retrovirus humano, a partir de células de individuos infectados por la vía sexual, por transmisión durante el embarazo de madres a sus hijos, y por transfusión de sangre. Tras ello se caracterizó el virus, se desarrollaron pruebas diagnósticas y comenzó la batalla contra el virus que fue llamado virus de la inmunodeficiencia humana.

Según las reglas de los Nobel, cada premio no puede dividirse entre más de tres laureados. Pero sucede que, en algunas circunstancias, excluir a una cuarta persona resulta una decisión difícil o, por lo menos, susceptible de ser cuestionada. Este resultó uno de esos casos, en particular, como lo reconoció con generosidad el doctor Montagnier, por las contribuciones del laboratorio dirigido por el investigador estadounidense Robert Gallo, sin las cuales muchos de los avances que hoy contemplamos hubieran demorado su llegada. En algunos momentos del pasado hubo importantes tensiones entre Montagnier y Gallo por la paternidad de diferentes aspectos de los avances, que terminaron en el acuerdo de compartir méritos. El Instituto Karolinska, que elige a los laureados, sin embargo, tomó el criterio de distinguir a quienes identificaron inicialmente al VIH, lo que resaltó la figura de la doctora Barré-Sinoussi, sin

constituir una disminución de la de Gallo, cuyos aportes llegaron después.

La identificación de las interacciones entre el virus y las células del organismo hospedador o huésped han provisto información sobre la manera en que el VIH consigue evadir la vigilancia inmunológica de ese organismo, que incluyen perjudicar el funcionamiento del sistema linfático de este, cambiar su propia identidad como cuerpo extraño o antígeno y esconder su material genético en el ADN de las células que infecta, todo lo cual hace que su erradicación fracase, aun tras prolongados períodos de terapia antiviral. El conocimiento extensivo de estas interacciones únicas entre el virus y las células del huésped ha permitido, sin embargo, arribar a ideas para el desarrollo de futuras vacunas, así como otros esquemas de tratamiento.



Jorge Quarleri

Doctor en Microbiología, UBA.
Jefe de trabajos prácticos docente autorizado, Facultad de Medicina, UBA. Investigador adjunto, Conicet.
quarleri@fmed.uba.ar