

Los premios Nobel 2012

¿Cuáles son las contribuciones al conocimiento realizadas por los ganadores de premios que, a lo largo de más de un siglo, se convirtieron en uno de los mejores mecanismos del mundo para identificar avances cruciales de las ciencias?



ECONOMÍA

La asignación en mercados bilaterales

Leandro Arozamena

Universidad Torcuato Di Tella

Federico Weinschelbaum

Universidad de San Andrés

El premio del Banco de Suecia en ciencias económicas en memoria de Alfred Nobel (usualmente conocido como premio Nobel de economía) fue otorgado este año a Lloyd Shapley, de la Universidad de California en Los Ángeles, y a Alvin E Roth, de las universidades de Stanford y Harvard, por sus contribuciones al estudio teórico del problema de asignación en mercados bilaterales, y el diseño y funcionamiento práctico de dichos mercados.

Los *mercados bilaterales* son aquellos en que existen dos partes bien definidas y separadas: quienes pertenecen a una no pueden incorporarse a la otra. Por ejemplo, un estudiante busca una vacante en una escuela, pero él no puede convertirse en un proveedor de vacantes, ni la escuela en estudiante. En estos casos, el problema consiste en cómo asignar vacantes; es decir, en definir con qué escuela vincular a cada estudiante.

En muchos mercados, bilaterales o no, el problema de asignación se resuelve mediante un precio. En au-

sencia de restricciones, ese precio se ajusta de modo de igualar la cantidad ofrecida con la cantidad demandada, y determina de esa forma quiénes obtienen el bien o servicio transado y quiénes no.

Sin embargo, existe un número significativo de situaciones en que no resulta factible emplear un mecanismo de precios. En muchos sistemas educativos públicos, como el argentino, las instituciones educativas no cobran una matrícula. Otro ejemplo de mercado bilateral es la asignación de órganos a pacientes que requieren un trasplante. En prácticamente todas las sociedades se considera repugnante recurrir a un precio como método para determinar quién recibe un órgano. Debe utilizarse, entonces, otro procedimiento.

La forma más sencilla de asignación o *matching* es conocida como *uno a uno*, o como el *modelo del matrimonio*. Cada integrante de una parte del mercado debe vincularse con no más de un integrante de la otra parte. De los múltiples métodos disponibles o que puedan ser diseñados para resolver este problema, interesan particularmente aquellos que generen asignaciones estables. Una asignación es estable si una vez completada resulta imposible hallar un grupo de individuos que, por sí solos, quieran formar nuevas parejas en las que ninguno de ellos empeore su situación con respecto a la asignación original y por lo menos uno la mejore. En particular, esto impli-



Lloyd Shapley
Foto Gobierno de Suecia,
www.flickr.com

ca que en el grupo no existirá una nueva pareja cuyos dos miembros prefieran vincularse entre sí a mantener la pareja que se les asignó originalmente, y además que todos los individuos preferirán la pareja asignada a no tener pareja.

En un artículo publicado en 1962, Lloyd Shapley y David Gale (1921-2008), de la Universidad de California en Berkeley, demostraron que siempre existen asignaciones estables y describieron un procedimiento sencillo, conocido como *algoritmo de aceptación diferida*, que permite hallarlas. Los individuos en una de las partes del mercado deben proponer asignaciones. Supongamos que lo hacen las mujeres. Cada mujer, entonces, debe seleccionar a un hombre: el que se halla en el tope de sus preferencias. Si un hombre es seleccionado por, digamos, n mujeres, debe rechazar por lo menos $n-1$ propuestas y conservar solo la mejor según sus preferencias (o rechazar todas si ninguna es preferible a quedarse solo). Las mujeres cuyas propuestas fueron rechazadas deberán hacer nuevas propuestas señalando su segunda mejor alternativa. Nuevamente, cada hombre debe descartar todas las propuestas recibidas excepto a lo sumo una, o conservar la propuesta que no rechazó en la ronda anterior. El procedimiento continúa hasta que ninguna mujer desee hacer una nueva propuesta. Desde ya, los hombres pueden ser alternativamente quienes hagan las propuestas. Gale y Shapley probaron que, entre todas las asignaciones estables, el algoritmo halla la mejor solución para el grupo que realiza las propuestas: no existe otra asignación estable en la que alguno de los miembros del grupo que realiza las propuestas esté mejor y en la que ninguno esté peor.

Los problemas de asignación no se limitan a los representados por el modelo uno a uno. Gale y Shapley también examinaron el modelo *uno a muchos*, caso que se aplica, por ejemplo, a las vacantes escolares: una escuela se vincula con muchos estudiantes, pero cada estudiante se vincula con a lo sumo una escuela. De modo análogo, se estudia el caso *muchos a muchos*.

En todos los casos, los problemas teóricos centrales son los mismos. Interesa probar la existencia de asignaciones estables y definir algún procedimiento que las halle. Con cualquier algoritmo de asignación es especialmente relevante analizar los incentivos de los individuos a manifestar sus preferencias por integrantes de la otra parte del mercado. ¿Lo mejor para ellos sería revelar sus verdaderas preferencias, o les conviene manifestar otras diferentes? Si los individuos manipulan el procedimiento, este puede generar resultados no deseables. La teoría de *matching* en mercados bilaterales registró, luego del aporte inicial de Gale y Shapley, numerosos avances en estas direcciones, en varios de los cuales Alvin Roth realizó contribuciones cruciales.

Tal vez los aportes más significativos de Roth se refirieran a mercados bilaterales reales en que la asignación

se resuelve de forma centralizada. El caso históricamente más famoso en los Estados Unidos es la asignación de médicos a hospitales en los que hacer sus residencias. En la primera mitad del siglo XX el mercado operaba de forma descentralizada. Ello dio lugar a resultados no deseables. En particular, la competencia entre hospitales motivó que estos ofrecieran posiciones a estudiantes que se hallaban muy lejos de completar sus estudios. En la década de 1950 se instrumentó un algoritmo centralizado, el *National Resident Matching Program* (NRMP), procedimiento que con algunas modificaciones aún se utiliza. Si bien la participación es voluntaria, desde el comienzo alrededor del 95% de las vinculaciones entre residentes y hospitales se lograron usando ese algoritmo, evidencia de su efectividad para hallar asignaciones estables.

Roth estudió en detalle el NRMP y comprobó que se trataba de una variante muy cercana al algoritmo de aceptación diferida de Gale y Shapley. Su trabajo permitió resolver algunos problemas del procedimiento original, que era vulnerable a determinadas formas de manipulación. Por otra parte, la presencia creciente de mujeres en los estudios de medicina generó un número cada vez más significativo de parejas de médicos que deseaban posiciones en el mismo hospital o en hospitales cercanos. Dado que el NRMP solo permitía postulaciones individuales, el porcentaje de asignaciones realizadas por fuera del algoritmo creció. En la década de 1990 se introdujo una versión modificada del algoritmo, elaborada por Roth y su colega de Harvard Elliot Peranson, en la que eran los médicos quienes proponían y se permitían propuestas conjuntas realizadas por parejas.

El empleo práctico de algoritmos centralizados basados en las ideas de Gale y Shapley no se limita al NRMP ni a los Estados Unidos. Se utilizan, por ejemplo, para asignar vacantes a alumnos en las escuelas públicas de varias áreas metropolitanas estadounidenses, como Nueva York y Boston. Asimismo, se los emplea en múltiples países para asignar órganos, especialmente riñones a pacientes que requieren trasplantes, dado que pueden ser provistos por donantes vivos. Si bien el problema es diferente en este caso (solo una parte del mercado tiene preferencias, mientras la otra es pasiva), las nociones centrales son similares. Cada situación nueva presentó desafíos, tanto teóricos como prácticos. Roth contribuyó de modo sustancial al estudio de estos problemas y a la instrumentación práctica de algoritmos para resolverlos.

Los aportes de Roth y Shapley no se han limitado al área descripta. El trabajo del primero fue crucial en el desarrollo y la aplicación de experimentos en economía.



Alvin E Roth
Foto Gobierno de Suecia,
www.flickr.com

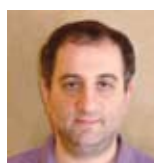
Sus contribuciones abarcan, por otro lado, problemas de negociación, aprendizaje en juegos y teoría de juegos en general. Shapley, por su parte, es una figura clave de la teoría de juegos y de la economía matemática. Sus contribuciones a las dos ramas de la teoría de juegos –la cooperativa y la no cooperativa– han sido numerosas y fundamentales. De hecho, el premio Nobel fue otorgado

por aportes a la teoría de juegos en dos ocasiones anteriores: en 1994 (a John Nash, John Harsanyi y Reinhard Selten) y en 2005 (a Robert Aumann y Thomas Schelling). En ambos casos, muchos especialistas coincidieron en considerar que Shapley no debió de haber quedado fuera del grupo de galardonados. El premio otorgado este año, entonces, fue especialmente bien recibido.



Leandro Arozamena

PhD en economía, Universidad de Harvard.
Profesor asociado, Universidad Torcuato Di Tella.
Investigador adjunto del Conicet.
lrozamena@utdt.edu



Federico Weinschelbaum

PhD en economía, Universidad de California en Los Ángeles.
Profesor asociado y director del departamento de Economía, Universidad de San Andrés.
Investigador adjunto del Conicet.
fweinsch@udesa.edu.ar

FÍSICA

Dos cazadores galardonados

Juan Pablo Paz

Departamento de Física e Instituto de Física de Buenos Aires, FCEYN, UBA

Serge Haroche y David Wineland recibieron el premio Nobel de física en 2012. En palabras del comité Nobel, desarrollaron técnicas que abrieron el camino para poder manipular sistemas cuánticos individuales. Ambos son cazadores que capturan sus presas en complejas trampas, pero uno acecha objetos muy distintos de los del otro, por lo que utilizan técnicas diferentes que, sin embargo, tienen algunas similitudes. Ambos realizan sus trabajos por la misma motivación.

Haroche trabajó durante años en la École Normale Supérieure de París y hoy es el presidente del Collège de France. Se especializa en cazar fotones, los famosos cuantos de luz, que podemos concebir como excitaciones del campo electromagnético y que transportan una energía proporcional a su frecuencia. Una vez que los atrapa, los hace interactuar con átomos, uno por vez.



Serge Haroche
Foto Wikinade, Wikimedia commons

Wineland trabaja en el Departamento de Tiempos y Frecuencias del National Institute for Standards and Technologies (NIST), en Boulder, estado de Colorado. Allí caza átomos y los hace interactuar con haces de

luz láser. Logró controlar la interacción entre los electrones que están en esos átomos y los cuantos asociados al movimiento de los propios átomos, unas partículas llamadas fonones que, como los fotones, son excitaciones cuya energía está relacionada con su frecuencia.

Ictiosaurios en el zoológico

La mecánica cuántica se creó a principios del siglo XX para describir la interacción entre los átomos y la luz. Es una nueva física, basada en conceptos antiintuitivos, y fue la única forma de explicar los resultados de un amplio conjunto de experimentos que incluyeron la constatación de líneas discretas en los espectros de emisión y absorción de la luz por diversos gases. Si bien esos experimentos siempre implicaban el estudio de grandes cantidades de átomos, la mecánica cuántica fue dando lugar a un modelo que describe también el comportamiento de átomos y partículas individuales.

La mecánica cuántica es una teoría tan rara que durante mucho tiempo se pensó que aplicarla para predecir las propiedades de sistemas individuales carecía de sentido. En los hechos, esos experimentos parecían imposibles, un mero ejercicio para la imaginación. Así fue como en 1952 Erwin Schroedinger (1887-1961) aclaró que no hacemos experimentos con un único electrón o un único átomo; y si pensamos qué sucedería si pudiésemos realizar esos experimentos, inevitablemente llegamos a consecuencias ridículas. Agregó: Imaginar lo que sucedería si hiciéramos experimentos con un único átomo es tan ridículo como imaginar lo que sucedería si criáramos ictiosaurios en el zoológico. Parafraseando esto, el comité Nobel podría ha-

ber otorgado el premio a Haroche y Wineland por criar ictiosaurios en sus zoológicos.

Haroche y sus trampas de fotones

Haroche atrapa fotones encerrándolos entre dos espejos semiesféricos que forman una cavidad. Los espejos están hechos de cobre y recubiertos de niobio, un material superconductor. Están tan exquisitamente pulidos que la luz se refleja entre ellos por algunas décimas de segundo, un tiempo durante el cual podría dar una vuelta completa a la Tierra. Pasado ese lapso, corto para nuestra percepción pero larguísimo para los tiempos que caracterizan la vida de los átomos, es absorbida por las paredes de la cavidad.

La cavidad espejada se diseñó para almacenar radiación de una única frecuencia, cercana a los 50GHz (las comúnmente denominadas *microondas*). Una vez que atrapa la radiación dentro de la cavidad, Haroche envía átomos para que, uno por uno, interactúen con ella. De este modo puede observar propiedades notables de la interacción entre la luz y la materia. Por ejemplo, diseñó una nueva forma de ver la luz.

Habitualmente detectamos la luz con nuestros ojos o nuestras cámaras fotográficas. Esos dispositivos absorben la luz, cuya energía pone en marcha algún proceso que deja una huella. Así, tanto en nuestros ojos como en una placa fotográfica la luz provoca una reacción química; en una cámara digital origina una corriente eléctrica. Vemos la luz cuando percibimos esas consecuencias de la luz absorbida. Pero una vez que la vemos, la luz ya no está, pues fue absorbida. Haroche desarrolló un método que le permitió ver la luz sin que sea absorbida: después de verla, sigue estando ahí.

Ese método consiste en enviar átomos a la cavidad de a uno por vez, para que la atraviesen e interactúen con la luz. Controla esa interacción de manera muy sutil. Utiliza átomos de rubidio en estados muy excitados, en los que requieren para ser ionizados (perder un electrón y quedar con carga eléctrica positiva) unas 2500 veces menos energía en su estado de menor excitación. Esos átomos funcionan como antenas, pues son muy sensibles a cualquier radiación electromagnética. Cuando pasan por la cavidad de Haroche, registran el estado de la luz almacenada entre los espejos, pero lo hacen sin absorberla. El estado del campo electromagnético almacenado entre los espejos se determina midiendo las propiedades de los átomos a la salida. Y en ese proceso la energía luminosa no se modifica: la luz es detectada pero no es absorbida.

Por otra parte, Haroche desarrolló métodos para lograr que los átomos y la luz atrapada interactúen en determinadas condiciones que elige alterando parámetros como el tiempo que tardan aquellos en atravesar la cavidad (que modifica variando su velocidad), su estado de

entrada, la frecuencia de resonancia de la cavidad, etcétera.

Las técnicas de diseño de la interacción que definió son precisamente las necesarias para construir un nuevo tipo de computadora, en que la información se almacene utilizando un único átomo para cada bit o unidad de información. Las computadoras cuánticas, si es que alguna vez se construyen, no utilizarán seguramente el sustrato físico usado por Haroche, pero su enfoque ya se ha aplicado para controlar sistemas en los que los átomos se reemplazan por circuitos construidos con materiales superconductores (que en los hechos funcionan como átomos artificiales). La interacción entre estos átomos artificiales es mediada por fotones almacenados en una cavidad resonante, muy similar a la usada por Haroche. Estos circuitos son hoy principales candidatos a alcanzar el procesamiento cuántico de la información, una meta a la que aún no se llegó.



David Wineland
Foto Gobierno de Suecia,
www.flickr.com

Wineland y sus trampas de iones

Wineland atrapa iones (átomos a los que arranca un electrón y por consiguiente deja cargados positivamente). Para eso utiliza un dispositivo que había dado lugar al premio Nobel de 1989, otorgado a Wolfgang Paul: una trampa de iones. Se trata de un dispositivo muy ingenioso en el que las partículas cargadas positivamente solo pueden mantenerse en equilibrio en una región del espacio cuya geometría puede diseñarse con cierta libertad. En las trampas lineales, por ejemplo, los iones se ubican formando un cristal lineal: se mantienen separados entre sí por la repulsión eléctrica y quedan confinados por campos alternantes apropiadamente elegidos. Los iones atrapados permanecen en su trampa por varios días, durante los cuales los investigadores pueden someterlos a distintos experimentos.

Wineland perfeccionó las técnicas que permiten enfriar los iones y quitar toda la energía a su movimiento. Una vez enfriados, los iones son manipulados aplicando pulsos apropiadamente elegidos de radiación láser. Wineland (que habitualmente utiliza berilio en sus experimentos) desarrolló métodos que le permitieron controlar con notable precisión la interacción entre los electrones de cada ión y el movimiento de este alrededor de su posición de equilibrio (o el movimiento colectivo del cristal de iones que se almacena en la trampa).

Las vibraciones de los iones en los experimentos de Wineland se comportan de manera muy similar a como lo hacen los fotones en las cavidades de Haroche. Wi-

neland demostró cómo utilizar la interacción electrón-fonón para lograr que iones distantes interactúen entre sí de manera completamente arbitraria. De este modo, logró demostrar que estas trampas también podían ser utilizadas para construir computadoras cuánticas, tal como habían propuesto unos años antes dos notables físicos teóricos: el español Juan Ignacio Cirac y el austríaco Peter Zoller.

Wineland, Haroche y el futuro

Wineland y Haroche son científicos notables, formados en escuelas célebres. Aquel fue alumno del premio Nobel Norman Ramsey (1989) y este del Nobel Claude Cohen Tannoudji (1997), a su vez alumno del Nobel Alfred Kastler (1966). Sus premios han sido muy bien recibidos por la comunidad de los físicos, ya que son un justo reconocimiento de notables trabajos. En el futuro, lo hecho por Wineland y Haroche encontrará diversas aplicaciones. A la mencionada construcción de computadoras cuánticas se agregarán mejoras en la medición de

tiempos y frecuencias. Wineland de hecho demostró que el uso de sus trampas permite alcanzar una precisión en la medición del tiempo mucho mayor que la que tienen los mejores relojes atómicos. Pero, como dice Haroche, sus trabajos no estuvieron motivados por una aplicación concreta. Fueron parte de la aventura de controlar sistemas atómicos individuales. Fueron parte de la aventura de criar ictiosaurios en el zoológico, estudiar sus propiedades y la forma en la que ellos interactúan entre sí y con el resto del mundo. Sus trabajos ponen a prueba la mecánica cuántica en un régimen nunca antes explorado, en el cual sus propiedades más extrañas se manipulan y controlan en distancias macroscópicas.



Juan Pablo Paz

Doctor en ciencias físicas, UBA.
Profesor titular, FCEYN, UBA.
Investigador principal del Conicet.
<http://www.qufiba.df.uba.ar>

MEDICINA O FISIOLÓGÍA

Regresando a los orígenes: el camino de la reprogramación celular

Fernando Pitossi

Fundación Instituto Leloir

El premio Nobel en fisiología o medicina correspondiente a 2012 fue otorgado al inglés John Gurdon, de la Universidad de Cambridge, y al japonés Shinya Yamanaka, de la Universidad de Kyoto, por 'su descubrimiento de que las células maduras pueden ser reprogramadas para convertirse en pluripotentes', es decir, capaces de transformarse en células de cualquier tipo de los que hay en el organismo.

Para comprender este descubrimiento, primero se necesita entender la dinámica celular de un organismo y cómo se desarrolla. El cuerpo de un humano adulto está compuesto por entre 10 y 100 billones de células (10^{13} - 10^{14}). Si cada una tuviera el tamaño de una persona, puestas una junto a la otra ocuparían una superficie similar a la del territorio argentino. Todas esas células

tienen características comunes, pero pueden agruparse en familias o tipos según su función. Más de doscientos diferentes tipos celulares componen un cuerpo humano, cada uno encargado de cumplir alguna de las funciones vitales del organismo. Por ejemplo, las neuronas transmiten información en forma de impulsos electroquímicos, los miocitos se contraen y generan fuerza muscular, los hepatocitos detoxifican de un sinnúmero de sustancias, las células del sistema inmune protegen de agentes extraños, etcétera.

Pero esos billones de células adultas, de cualquier tipo que sean, provienen de una sola célula: el óvulo fecundado por un espermatozoide. En un ambiente propicio, ese óvulo fecundado comienza un proceso de desarrollo que lo lleva primero a formar una estructura llamada blastocisto, de una de cuyas partes, denominada *macizo celular interno*, proceden las células madre embrionarias que dan origen a todas las diferentes células de un organismo. Esas células madre embrionarias son llamadas pluripotentes (la palabra usada en la comu-



John Gurdon
Foto Nestlé, www.flickr.com



Shinya Yamanaka. Foto Rubenstein, www.flickr.com

nificación del Nobel) porque tienen la potencialidad de originar cualquier otro tipo celular del organismo.

Durante la gestación, comienza un proceso de especialización llamado *diferenciación*, por el que se generan células nuevas que empiezan a adquirir funciones determinadas. Así, se forman tres tipos de linajes llamados *ectodermo*, *mesodermo* y *endodermo*, los cuales dan origen, entre otras, respectivamente a neuronas, células musculares y células del aparato digestivo. Luego, las neuronas que produce el ectodermo se siguen especializando para cumplir un tipo de transmisión específica y van adquiriendo características propias de la región cerebral en que actuarán. Algo similar ocurre con las demás células de esos tres linajes.

El descubrimiento que premia el Nobel 2012 consiste en haber obtenido, primero, la prueba de concepto y, luego, la información precisa de cómo se puede revertir el proceso de diferenciación. En otras palabras, cómo puede retrotraerse una célula adulta, con una función específica, al estadio de célula madre pluripotente. Esta célula madre pluripotente generada a partir de una célula adulta se denomina *célula reprogramada* o *célula pluripotente inducida* y el proceso que lo logra se llama *reprogramación celular*.

El camino hacia el Nobel

La contribución de John Gurdon a la reprogramación celular consistió en haber aportado la prueba de concepto de que es posible. En 1962 realizó un experimento para comprobar la hipótesis de que una célula adulta especializada podía convertirse en menos especializada. Dado que todas las células del organismo poseen la misma información genética, es decir el mismo genoma, lo que determina su función son los genes que se hallen activos o inactivos. Si esto fuera sí, cada célula poseería la capacidad inherente de ser pluripotente.

Gurdon probó esta hipótesis reemplazando el núcleo de un huevo de rana por uno de una célula especializada del intestino de renacuajo. Este huevo con el núcleo de una célula madura se desarrolló hasta ser un renacuajo, y mostró que el núcleo de la célula madura no había perdido la posibilidad de dar origen a otras células del organismo. El experimento proveyó la prueba de concepto de que existían factores en el citoplasma de la célula indiferenciada que modificaban al núcleo de la célula adulta diferenciada y la llevaban a adquirir características de célula madre pluripotente. Quedaba por determinar

qué factores permitían transformar el núcleo de una célula madura en una pluripotente.

Más de cuarenta años después, Shinya Yamanaka, sobre la base de información obtenida por muchos investigadores, definió 24 genes capaces de dar origen a la reprogramación. Y un investigador de su laboratorio, Kazutoshi Takahashi, demostró que esos 24 genes juntos incorporados a una célula adulta especializada le conferirían capacidades de pluripotencia.

Luego ensayó combinaciones de 23 genes, quitando un gen en cada sucesivo experimento hasta descubrir que solo resulta necesario transferir cuatro genes para dar a una célula madura especializada la capacidad de originar cualquier otro tipo celular. Quedaron así identificados los cuatro genes (OCT4, c-MYC, KLF4 y SOX2) necesarios para la reprogramación celular.

Implicancias

Este descubrimiento repercute de varias formas tanto en el medio académico como en el clínico. Ante todo, da por tierra con el postulado de que una célula madura no puede reprogramar su identidad y pasar a un estado indiferenciado o pluripotente. Esto abre la posibilidad de una verdadera revolución en la medicina, pues permite suponer que a partir de la reprogramación celular se podrán obtener, en el futuro, células pluripotentes a partir de células maduras como los fibroblastos de la piel.

En otras palabras, el descubrimiento galardonado con el Nobel autoriza a vislumbrar terapias celulares que reemplacen células enfermas por otras obtenidas por reprogramación celular. Ese tipo de terapia regenerativa solo se aplica hoy a trasplantes de médula ósea para tratar enfermedades de la sangre. También deja entrever la generación de bancos de células reprogramadas compatibles con determinados grupos de población.

Se ha comprobado que es posible reprogramar células a partir de una biopsia de 3mm de la piel, derivar de ellas por ejemplo neuronas, y que estas posean características funcionales de la enfermedad del individuo biopsiado. Por este camino, se están desarrollando in vitro modelos de estudio de enfermedades de los que antes se carecía, pues no es posible estudiar las neuronas del cerebro de un paciente en forma no invasiva, salvo por la tecnología de imágenes.

Es notable que este premio Nobel se haya otorgado sin que aún exista tratamiento que recurra a la reprogramación celular. Ello quizá se haya debido a que las posibilidades de nuevas terapias son muy amplias y tendrían fuertes repercusiones en la salud de la población. Ahora la comunidad científica internacional realiza esfuerzos por establecer esos nuevos tratamientos. Investigadores argentinos participan en esos esfuerzos.

Como anécdota personal, a Gurdon le sugirieron en-

fáticamente que abandonara el estudio de la biología y su copremiado comenzó su carrera profesional como cirujano. Gracias a la perseverancia de uno y al cambio de actividad en busca de su verdadera vocación del otro hoy podemos vislumbrar un futuro de promisorias alternativas terapéuticas para enfermedades que en este momento no tienen tratamientos. Quizá esa perseverancia y el tomar riesgos para buscar un camino profesional adecuado sean valores que se hayan premiado indirectamente al otorgar este Nobel 2012 en medicina o fisiología.



Fernando Pitossi

Doctor en ciencias biológicas, Albert Ludwig-Universität, Friburgo, Alemania.

Investigador independiente del Conicet en el Instituto Leloir.

Coordinador del Consorcio de Investigación en Células Madre (CICEMA).

QUÍMICA

Carlos Davio

Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

Omar Coso

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA

La Real Academia de Ciencias de Suecia otorgó el premio Nobel de química de este año a los estadounidenses Robert J Lefkowitz y Brian Kobilka, formados originalmente como médicos y en la práctica farmacólogos moleculares, por sus estudios de *receptores acoplados a proteínas G*.

Lefkowitz, nieto de inmigrantes polacos, nació en 1943 en Nueva York. Se educó en la Universidad de Columbia y actualmente es profesor de biomedicina y bioquímica en la Universidad de Duke, en Carolina del Norte. Kobilka, que fue discípulo del anterior, nació en Minnesota en 1955 y es hoy es profesor de fisiología celular y molecular en la Universidad de Stanford, en California.

Si uno se preguntara por qué dos médicos dedicados a la bioquímica y a la fisiología celular y molecular resultaron galardonados en química encontraría la respuesta sin dificultad en la actual concepción de la medicina y la química. Las bases de esa concepción se remontan a Paul Ehrlich (1854-1915), médico y farmacólogo alemán que obtuvo el premio Nobel de medicina o fisiología en 1908. Ehrlich estableció la teoría de que las células poseen en su superficie *moléculas receptoras* específicas. Estas, postuló, son capaces de unirse con determinados grupos químicos de las moléculas del espacio extracelular, y esa vinculación determina que entre en la célula una señal potencialmente condicionante o determinante de una respuesta celular.

Ese proceso de comunicación permanente entre las células que forman un tejido o un organismo permite que, a partir de un cigoto original, las células producidas

por sucesivas divisiones se ordenen espacialmente y se diferencien funcionalmente hasta conformar un organismo completo, compuesto por células diversas, todas originadas por una sola inicial.

El idioma mediante el cual unas células se comunican con otras está determinado por muchos factores. Un paso esencial de dicha comunicación es la emisión de mensajes mediante moléculas que las mismas células secretan y que pueden viajar tanto hasta una célula vecina como hasta otra muy distante en el organismo. Ese mensaje molecular no es interpretado por todas las células a las que llega sino solo por aquellas que tienen en su superficie o *membrana plasmática* los receptores adecuados.

Las moléculas receptoras de la superficie celular son literalmente de miles de clases, al igual que las estructuras químicas con las que ellas se unen (o *ligandos*) y determinan esa comunicación. Decir miles parece mucho, pero si nos detenemos unos instantes a pensar, nos damos cuenta de que la construcción de un lenguaje determinado por las interacciones de miles de receptores con miles de ligandos posibilita que existan casi infinitas oraciones potenciales para el diálogo celular. Es uno de los idiomas más complejos de comprender, el idioma de la vida.

Muchos laboratorios del área biomédica dirigen sus esfuerzos a entender ese idioma. Su complejidad determinó que algunos se especializaran en elementos específicos del sistema de comunicación, entre los que ocupan un lugar destacado los *receptores acoplados a proteínas G*, moléculas de la superficie celular responsables de una parte destacada del diálogo de la vida. Regulan procesos fundamentales cuya alteración accidental o provocada puede conducir a la aparición de enfermedades. Es pre-



Robert Lefkowitz

Foto Gobierno de Suecia, www.flickr.com

cisamente por sus estudios de estos receptores (o GPCR, por *G-protein-coupled receptors*), que Lefkowitz y Kobilka recibieron el Nobel.

Gracias al proyecto que secuenció el genoma humano hoy sabemos que aproximadamente mil genes regulan la acción de esas proteínas receptoras de membrana (o la *codifican*). No solo interactúan con esos receptores estructuras químicas simples generadas por el propio organismo, como la adrenalina, la dopamina, la histamina y la serotonina, que estimulan las células; también lo hacen aquellas producidas por el ambiente que nos permiten percibir sabores y olores. Aun la percepción de la luz es posibilitada por los GPCR.

Conocer la estructura y comprender el funcionamiento de lo anterior ha tenido consecuencias importantes para la sociedad actual. Aproximadamente la mitad de todos los medicamentos que hoy se prescriben consiguen sus efectos estimulando receptores acoplados a proteínas G. El conocimiento del lenguaje de la vida ha permitido que muchos que no somos tan jóvenes podamos dialogar con nuestros abuelos. Miles de investigadores han contribuido a ese conocimiento; entre ellos, Lefkowitz y Kobilka, más sus discípulos y los discípulos de sus discípulos, han realizado un aporte de excepción.

Para localizar los receptores celulares Lefkowitz comenzó utilizando, en 1968, estructuras químicas simples conocidas marcadas con radiactividad. Esa marca radiactiva reveló la presencia de varios receptores, entre ellos el beta-adrenérgico. Los efectos fisiológicos de la adrenalina se conocían, e incluso muchos fármacos que modulaban su respuesta eran aceptados y prescritos para trastornos diversos, como los cardiovasculares. Encontrar su blanco molecular de acción abrió un nuevo camino: el diseño racional de fármacos, más específicos, más selectivos y por lo tanto menos tóxicos. Ese avance despertó gran interés en la industria farmacéutica.


El siguiente progreso se produjo en la década de 1980, cuando Kobilka, que era un nuevo estudiante de posgrado del laboratorio de Lefkowitz, aceptó el reto de aislar, a partir del cúmulo de información del genoma humano, el gen que codifica el receptor beta-adrenérgico. Lo consiguió, y cuando se examinó el gen en cuestión, se descubrió que el receptor era similar a uno que capta la luz que incide en la retina del ojo.

Fascinados por los elegantes diseños experimentales y por los aportes que realizaba el laboratorio de Lefkowitz, médicos, bioquímicos, farmacéuticos y biólogos que daban sus primeros pasos en la ciencia intentando estudiar el idioma de comunicación celular se volcaron al estudio de los receptores acoplados a proteínas G y al de las moléculas que responden dentro de la célula a su estimulación.

Inicialmente se llamó *receptores serpiente* a los acoplados a proteínas G, ya que parecían una víbora que atravesaba siete veces la membrana celular, con su boca en el mun-

do extracelular y su cola inmersa en el medio intracelular. El trabajo de Lefkowitz y sus discípulos permitió comprender cómo esas interacciones primarias entre una señal externa a la célula y un receptor en su superficie posibilitan percibir formas y colores, saborear un plato de comida, estar tristes o contentos y respirar sin necesidad de pensar en hacerlo.

El abanico de reacciones intracelulares que provoca la interacción de los GPCR con las señales externas es hoy motivo de intensa investigación. Esos efectos abarcan desde sutiles modificaciones en el metabolismo hasta cambios en el patrón de expresión génica de la célula. Hoy los GPCR están presentes de uno u otro modo en el interés de prácticamente todos los institutos de investigación biomédica del mundo. La construcción del conocimiento no se logra en forma individual; en la comprensión del idioma de la vida y del cometido de cada palabra participa un número de actores que no para de crecer.

Durante décadas Lefkowitz, Kobilka y sus discípulos dedicaron sus vidas a comprender una parte importante de los procesos moleculares que rigen la salud humana. El premio Nobel destaca el cambio de concepción de la medicina y de la química que su trabajo reafirmó a lo largo de los años. Queda mucho camino por recorrer en la comprensión del idioma de la vida, y muchos descubrimientos vendrán apoyados en lo que los premiados de este año lograron descifrar. 



Brian Kobilka
Foto Gobierno de Suecia,
www.flickr.com



Carlos Davio

Doctor en bioquímica, UBA.
Profesor asociado de química medicinal, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.
Investigador principal del Conicet.
cardavio@ffyb.uba.ar



Omar Coso

Doctor en ciencias biológicas, UBA.
Profesor adjunto, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
Investigador independiente del Conicet.
omaracoso@yahoo.com