

María Cascales Angosto
Federico Mayor Zaragoza
José Miguel Ortiz Melón
COORDINADORES

PREMIOS NOBEL 2018

Comentarios a sus actividades y descubrimientos



FISIOLOGÍA O MEDICINA: James P. Allison y Tasaku Honjo

FÍSICA: Arthur Ashkin, Gérard Mourou y Donna Strickland

QUÍMICA: Frances H. Arnold, George P. Smith y Gregory P. Winter

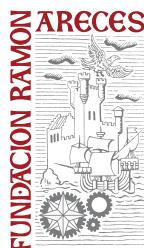
PAZ: Denis Mukwege y Nadia Murad

ECONOMÍA: William D. Nordhaus y Paul M. Romer

Premios Nobel
2018

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón
Coordinadores

Premios Nobel 2018



Reservados todos los derechos.

Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito de Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A.

El contenido expuesto en este libro es responsabilidad exclusiva de sus autores.

© EDITORIAL CENTRO DE ESTUDIOS RAMÓN ARECES, S.A.

Tomás Bretón, 21 – 28045 Madrid

Teléfono: 915 398 659

Fax: 914 681 952

Correo: ceresa@ceresa.es

Web: www.ceresa.es

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

Vitruvio, 5 – 28006 MADRID

www.fundacionareces.es

Diseño de cubierta: Omnívoros. Brand Design & Business Communication

Depósito legal: M-19590-2019

Impreso por:

ANEBRI, S.A.

Antonio González Porras, 35-37

28019 MADRID

Impreso en España / Printed in Spain

ÍNDICE

	<i>Págs.</i>
Agradecimientos	7
Ponentes	9
Prólogo, <i>Federico Mayor Zaragoza, María Cascales Angosto y José Miguel Ortiz Melón</i>	11
Información sobre los Premios Nobel 2018, <i>Federico Mayor Zaragoza, María Cascales Angosto y José Miguel Ortiz Melón</i>	21
Premio Nobel de Fisiología o Medicina, <i>José Miguel Ortiz Melón</i>	29
Premio Nobel de Física, <i>Manuel Pérez Cagigal</i>	53
Premio Nobel de Química, <i>Blanca Lizarbe Serra y Sebastián Cerdán García-Esteller</i>	77
Premio Nobel de la Paz, <i>Antonio González Bueno</i>	105
Premio Nobel de Economía, <i>Rafael Morales-Arce Macías</i>	145

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Ramón Areces, por el patrocinio que viene prestando a la publicación anual sobre los Premios Nobel. A los miembros del Comité Científico de la Fundación, por considerar esta Monografía de interés científico y cultural.

Reconocemos con gratitud la labor eficiente y entusiasta de los doctores Manuel Pérez Cagigal, Sebastián Cerdán García Esteller, Antonio González Bueno y Rafael Morales-Arce Macías. Todos ellos de manera desinteresada han colaborado en esta obra y han realizado los capítulos relativos a cada Premio Nobel, comentando magistralmente los descubrimientos y actividades de los galardonados.

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón
Madrid, enero 2019

PONENTES

María Cascales Angosto

Doctora en Farmacia y Doctora *ad honorem* del CSIC
Académica de Número de las RRAA Nacional de
Farmacia y de la de Doctores de España
Hija Predilecta de Cartagena
cascales1934@gmail.com



Sebastián Cerdán García-Esteller

Profesor de Investigación
Agencia Estatal Consejo Superior
de Investigaciones Científicas
Instituto de Investigaciones Biomédicas
“Alberto Sols”
scerdan@iib.uam.es



Antonio González Bueno

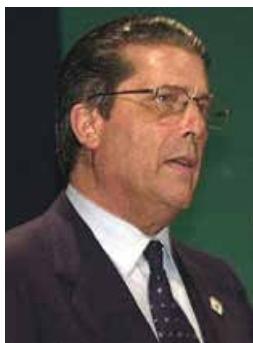
Doctor en CC Biológicas
Catedrático de Historia de la Farmacia
de la Universidad Complutense
Académico de la Real Academia Nacional
de Farmacia y de la de Doctores de España
agbueno@ucm.es



Blanca Lizarbe Serra

Investigador Asociado
Instituto de Investigaciones Biomédicas
“Alberto Sols” CSIC/UAM





Federico Mayor Zaragoza

Doctor en Farmacia

Catedrático de Universidad (UAM)

Académico de Número de las RRAA de Farmacia,

Medicina y Bellas Artes

Director General de la UNESCO (1987-1999)

Presidente del Consejo Científico de la Fundación

Ramón Areces

Presidente de la Fundación para una Cultura de Paz

f.mayor@fund-culturadepaz.org



Rafael Morales-Arce Macías

Doctor en Ciencias Económicas

Catedrático de Universidad (UNED)

Académico de Número de la Real Academia

de Doctores de España

rafaelmoralesarce@hotmail.com



José Miguel Ortiz Melón

Doctor en Farmacia

Catedrático de la Universidad de Cantabria

Académico de Número de la Real Academia

Nacional de Farmacia

ortizjm@unican.es



Manuel Pérez Cagigal

Catedrático de Óptica

Director del Grupo de Tecnología Óptica

de la Universidad de Cantabria

manuel.perezc@unican.es

PRÓLOGO

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón

Premios Nobel 2018: comentarios a sus actividades y descubrimientos

La Fundación Ramón Areces tiene hoy la satisfacción de publicar el libro titulado “Premios Nobel 2018: comentarios a sus actividades y descubrimientos” con el deseo de difundir las contribuciones que han merecido los Premios Nobel otorgados por la Fundación Nobel el pasado mes de octubre y entregados solemnemente el 10 de diciembre de 2018. Los Premios Nobel de Fisiología o Medicina, Física, Química, Paz y Economía, suponen el máximo reconocimiento para científicos, escritores y asociaciones de la Paz, que han sido distinguidos por sus contribuciones al progreso, bienestar y seguridad de la Humanidad en sus destacadas trayectorias.

De los cinco premios otorgados este año, cuatro de ellos, Física, Química, Fisiología o Medicina y Economía, se entregaron por el Rey de Suecia en una ceremonia celebrada en la Sala de Conciertos de Estocolmo. El Premio Nobel de la Paz se entregó por la Presidente del Comité Noruego del Nobel, en el Parlamento de Oslo en presencia de los Reyes de Noruega. Ambas ceremonias se celebran cada año el 10 de diciembre, fecha del aniversario de la muerte de Alfred Nobel.

Los ganadores de los Premios Nobel 2018, en sus cinco categorías, se dieron a conocer la primera semana de octubre. Este año, el Premio Nobel de Literatura ha quedado desierto por el escándalo que vive la Academia Sueca.

Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018: el impacto de la inmunoterapia en la cura del cáncer

El lunes, 1 de octubre, *James P. Allison* y *Tasuku Honjo* fueron reconocidos con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018, por sus descubrimientos en la terapia contra el cáncer. Los expertos opinaron sobre el significado del revolucionario descubrimiento: “No siempre te toca ser testigo de un cambio tan radical, y realmente impresionante”. Estos investigadores han sido galardonados por sus investigaciones sobre la inmunoterapia aplicada a la terapia del cáncer.

El estadounidense James P. Allison (1948, Texas, EEUU) del MD Anderson Center en Texas, y el japonés Tasuku Honjo (1942, Kioto, Prefectura de Kioto, Japón) de la Universidad de Kioto, compartieron el galardón por sus estudios en paralelo sobre la inhibición de la actividad de proteínas que regulan negativamente el sistema inmune y lo debilitan. La posibilidad de bloquear la acción de estas proteínas permite evitar su acción haciendo que el sistema inmune destruya los tumores de manera rápida y eficiente. En el caso de Allison, su descubrimiento clave surgió en 1995, cuando él y su equipo técnico, detectaron la proteína CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*), que actúa como un “freno” del sistema inmune.

Unos años antes, en 1992, los experimentos de Tasuku Honjo, en su laboratorio de la Universidad de Kioto, descubrieron, otra proteína, denominada PD-1 (*Programmed Death-1*), que se expresa en la superficie de las células T. PD-1 al igual que CTLA-4, funciona como un “freno” de las células T, pero ambas operan por mecanismos diferentes. El bloqueo de PD-1 suponía una prometedora estrategia en la lucha contra el cáncer, como demostraron Honjo y otros grupos.

Ambos descubrimientos han supuesto un cambio de paradigma en la terapia del cáncer. El doctor Juan Pablo Sade, médico oncólogo y especialista del Instituto Alexander Fleming, ha opinado sobre el significado de estos descubrimientos: “En el tratamiento tradicional contra el cáncer se dispone de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, tres pilares utilizados generalmente en combinación para

la mayoría de los tumores. En los últimos años se ha agregado un cuarto pilar: la inmunoterapia”.

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018 reconoce que la investigación básica ha llevado a descubrir estas proteínas de membrana de las células T. La posterior investigación clínica ha desarrollado anticuerpos monoclonales contra estas proteínas, liberando así el “freno” impuesto por las células tumorales al sistema inmune del propio organismo y despertando el sistema inmune del paciente para que, desde dentro, pueda luchar de manera eficiente contra el tumor.

Premio Nobel de Física 2018: “las herramientas hechas de luz”

El martes, 2 de octubre, la Real Academia de las Ciencias de Suecia concedió el Premio Nobel de Física 2018 al estadounidense Arthur Ashkin, la canadiense Donna Strickland y al francés Gérard Mourou por sus “rompedoras invenciones en el campo de la física del láser”.

Arthur Ashkin (Nueva York, 1922) demostró a comienzos de 1970, que las fuerzas creadas por la luz láser eran capaces de capturar y manipular partículas con un tamaño de milmillonésimas partes (10^{-9}) del metro. En 1987, logró atrapar bacterias vivas sin dañarlas con las denominadas pinzas ópticas, “unas herramientas hechas de luz”, según ha destacado el comité del Nobel. Gérard Mourou (Albertville, 1944) y Donna Strickland (Guelph, 1959) allanaron el camino hacia “los pulsos de láser más intensos jamás creados por la humanidad”.

La técnica de Mourou y Strickland, creada en 1985 y conocida como amplificación de pulso gorjeado, se convirtió muy pronto en la herramienta estándar para obtener láseres de alta intensidad, utilizados desde entonces en millones de cirugías del ojo. Ashkin, graduado en la Universidad de Cornell, Strickland, de la Universidad de Waterloo, y Mourou, de la Universidad de Michigan, se repartirán a partes iguales el galardón.

El físico Ricardo Arias González, del Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Nanociencia e introductor en España de las pinzas ópticas con aplicaciones biológicas, celebra la decisión de la Real Academia de las Ciencias de Suecia explicando que Arthur Ashkin era uno de los grandes olvidados: “Las pinzas ópti-

cas han abierto un mundo de posibilidades. Permiten tomar una sola molécula y aislarla del resto en el espacio. Es algo que nunca se había conseguido y que ha permitido estudiar la biología celular y molecular como si fueran objetos macroscópicos. Es como estudiar las piezas de un reloj”.

Una de las ventajas de las técnicas ópticas es que la luz puede penetrar en el interior de una célula sin romper su membrana ni perturbar su actividad. Algunos experimentos ya han logrado manipular los cromosomas y las mitocondrias dentro de células vivas. Poder manipular las moléculas dentro de la célula viva, representa un campo activo del mayor interés en investigación.

Nobel de Química 2018 a los domadores del poder de la evolución

La Real Academia de Ciencias ha otorgado el Premio Nobel de Química a Frances Arnold (Pittsburgh, EEUU, 1956), George Smith (Norwalk, EEUU, 1941) y Gregory Winter (Leicester, 1951) por haber “tomado el control de la evolución y haber usado sus mismos principios para desarrollar proteínas que resuelven muchos problemas de la humanidad”.

Las investigaciones de los tres premiados han permitido que la Humanidad realice el equivalente a la agricultura o la ganadería en el mundo de los microbios y las moléculas. La evolución dirigida permite “domesticar” microbios para que desarrollen proteínas que no existen en la naturaleza y que se aplican a la creación de nuevos combustibles y nuevos fármacos contra muchas enfermedades, desde la diabetes al cáncer metastásico.

Frances Arnold, catedrática de ingeniería química, bioingeniería y bioquímica en el Instituto de Tecnología de California (Caltech), recibe la mitad del premio por inventar “la evolución dirigida de enzimas”. A finales de los setenta, esta ingeniera mecánica y aeroespacial dio un giro a su carrera para buscar nuevos métodos de producir este tipo de proteínas ubicuas en la naturaleza, encargadas de catalizar todas las reacciones bioquímicas de los organismos vivos. La capacidad de cada una de las miles de enzimas conocidas –como las que permiten a microbios vivir sin oxígeno o alimentarse de compuestos tóxicos– depende de su secuencia genética, que contiene la información para fabricarlas a partir de un reducido catálogo de 20 aminoácidos. En 1993, Frances Arnold desarrolló por

primera vez un método para generar mutaciones en la secuencia genética de enzimas e introducirlas en bacterias. Esto sirvió para producir miles de variantes de la enzima en cuestión, que después eran seleccionadas y mejoradas generación tras generación, hasta tener una nueva proteína con propiedades diferentes a las encontradas en la naturaleza.

Miguel Alcalde, biólogo molecular que trabajó con Arnold como estudiante de doctorado en Caltech, comenta que la evolución dirigida es “una revolución científica”, porque “comprime el proceso de evolución natural de las enzimas, desde miles de millones de años, a días o semanas”. En 2016, Frances Arnold fue la primera mujer en ganar el Premio de Tecnología del Milenio, considerado el *Nobel* de la tecnología.

Smith y Winter reciben la otra mitad del premio por la “presentación de péptidos y anticuerpos en la superficie de bacteriófagos”. En 1985, Smith, profesor emérito de la Universidad de Missouri, inventó una nueva forma de domesticar bacterias infectándolas con virus modificados genéticamente. Los virus patógenos se insertan en el genoma de las bacterias y secuestran su metabolismo para producir millones de proteínas diferentes. El método permite identificar el gen responsable de producir una proteína ya conocida.

A mediados de los pasados noventa, Gregory Winter, biólogo molecular de la Universidad de Cambridge, usó este método para crear genotecas con instrucciones para crear miles de millones de anticuerpos diferentes y desarrolló métodos para buscar y seleccionar los que tienen interés terapéutico. De esta forma, se creó Adalimumab, fármaco que neutraliza la actividad de proteína TNF-alfa, causante de la inflamación en enfermedades autoinmunes, que fue aprobado en 2002 para tratar la artritis reumatoide. Otros anticuerpos humanos fabricados en bacterias son capaces de neutralizar la toxina del ántrax y de frenar el cáncer gracias a su capacidad de unirse selectivamente a las células tumorales.

Esta técnica supone un paradigma de cómo a partir de nada se puede desarrollar un anticuerpo humano que no genera ningún rechazo inmunológico y que tiene un impacto terapéutico enorme, señala Luis Álvarez-Vallina, de la Universidad de Aarhus (Dinamarca) que trabajó en el laboratorio de Winter cuando la técnica estaba en plena explosión de productividad. Winter ha fundado varias empresas basadas en sus descubrimientos. En 2012 recibió el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica.

Premio Nobel de la Paz 2018 a Nadia Murad y Denis Mukwege

El comité Nobel Noruego anunció, el 5 de octubre de 2018 en Oslo, que los elegidos para recibir el Nobel de la Paz en 2018 eran la yazidí *Nadia Murad*, ex esclava del grupo yihadista del Estado Islámico, y el ginecólogo congoleño *Denis Mukwege*, que ha tratado a mujeres violadas en República Democrática del Congo, por “*sus esfuerzos para poner fin al uso de la violencia sexual como arma de guerra*”. Tanto Mukwege como Murad habían sido ya galardonados con el Premio Sajarov.

Ambos galardonados han hecho una contribución crucial para centrar la atención en estos crímenes de guerra. Denis Mukwege es el ginecólogo que ha dedicado su vida a defender a estas víctimas, y Nadia Murad es la testigo que habla de los abusos perpetrados contra ella. Cada uno de ellos ha intentado poner de manifiesto a la violencia sexual que existe en tiempos de guerra.

Denis Mukwege (1955, Buavi, RC Congo) ha pasado gran parte de su vida ayudando a las víctimas de violencia sexual en la República Democrática del Congo. Desde que se estableció en el Hospital Panzi en Bukavu en 1999, Mukwege y su personal han tratado a miles de mujeres que han sido víctimas de tales agresiones. La mayoría de los abusos se cometieron en el contexto de una larga guerra civil que costó la vida a más de seis millones de congoleños.

Nadia Murad (1993, Kocho, Irak) es ella misma víctima de crímenes de guerra. Se negó a aceptar los códigos sociales que obligan a las mujeres a permanecer en silencio y avergonzadas de los abusos a los que han sido sometidas. Ella ha mostrado un valor extraordinario al relatar sus propios sufrimientos y hablar en nombre de otras víctimas.

Premio Nobel de Literatura 2018 (cancelado)

La suspensión de este Premio se ha debido a los escándalos y a una serie de irregularidades en el entorno de la Academia. Esta es la causa de que se cancelara la concesión del Nobel de Literatura 2018. Louise Hedberg, directora administrativa de la Academia, ha manifestado que en 2019 se entregarán dos galardones:

“Se ha llegado a esta decisión porque la Academia afronta una pérdida de confianza del público y una crisis de reputación y popularidad”.

La acusación pública de 18 mujeres contra el dramaturgo y fotógrafo Jean-Claude Arnault, esposo de la académica Katarina Frostenson, han escandalizado a la sociedad sueca y sacudido los cimientos de la institución. Los testimonios de estas mujeres, descubrieron que la Academia, que financiaba y apoyaba artísticamente a Arnault, había ignorado la declaración de una de las víctimas, Anna-Karin Bylund, que denunció por carta a la institución los abusos sufridos por ella hace 20 años. También se hizo público que Jean-Claude Arnault había acosado a esposas, hijas y trabajadoras de la Academia, y que la Academia nunca había tomado cartas en el asunto. La polémica provocó una cascada de dimisiones, incluidas la de la esposa del supuesto agresor y la de la secretaria permanente, Sara Danius, que había liderado al grupo que pedía que se esclareciese la situación y se tomasen medidas.

La carta ignorada no fue el único descubrimiento de una auditoría encargada por Danius antes de marcharse. El escándalo sexual puso de manifiesto, además, que Arnault había filtrado, en varias ocasiones, el nombre de los galardonados, y también que el centro cultural que dirigía, que había recibido miles de euros de la Academia, era propiedad de su esposa. Estos conflictos de intereses poco claros no hicieron otra cosa que echar más leña al fuego de la polémica.

La Academia, que se rige por sus propios estatutos, debe su opacidad a que no tiene que rendir cuentas, y es esta opacidad la que ha contribuido a silenciar el escándalo durante años.

Este escándalo ha provocado una cascada de dimisiones, entre ellas la de Katarina Frostenson, Sara Stridsberg y Sara Danius (académica y secretaria permanente encargada de anunciar el Nobel), de manera que la Academia se quedó sin *quorum* para elegir el Nobel de Literatura. Así, solo quedaron 10 de los 18 asientos y los que han dimitido no pueden ser sustituidos, porque los estatutos establecen que los miembros son vitalicios y esta circunstancia no permite elegir a nuevos miembros. El rey Carlos Gustavo XVI, garante de la entidad, se ha visto obligado a intervenir y ha pedido una reforma de los estatutos. El monarca también ha apoyado la decisión de la institución: “Respeto la decisión de la Academia Sueca de posponer el Premio Nobel de Literatura 2018 hasta 2019”.

El caso de los abusos consistentes en acoso sexual, agresiones e incluso de violación, cometidos entre 1997 y 2007, han sido publicados por la periodista Matilda Gustavsson en el diario *Dagens Nyheter*. Alguno de estos abusos fueron llevados a cabo en dependencias de la Academia o en uno de los lujosos apartamentos que la institución tiene en París o Estocolmo, y que muchos de la élite cultural sueca conocían o sospechaban.

Premio Nobel 2018 de Economía: William D. Nordhaus y Paul M. Romer

Dos estadounidenses se llevan, en 2018, el galardón por basar sus trabajos en integrar el cambio climático y las innovaciones tecnológicas en el análisis macroeconómico.

Los estadounidenses William D. Nordhaus y Paul M. Romer han sido galardonados con el Nobel de Economía 2018. El primero, por integrar el cambio climático en el análisis económico determinando los costes y beneficios de reducir las emisiones contaminantes. Y el segundo, por adicionar las innovaciones tecnológicas, explicando qué hace que una economía innove y, por tanto, crezca más que otras. Sus hallazgos han ampliado significativamente el alcance del análisis económico mediante la construcción de modelos que explican cómo la economía de mercado interactúa con la naturaleza y el conocimiento.

William D. Nordhaus (1941, Albuquerque, EEUU), es profesor en la Universidad de Yale. Su principal contribución consiste en crear modelos económicos que integran también el cambio climático, los daños que provoca y las políticas correctoras que se pueden utilizar. En opinión de Nordhaus, los agentes económicos no pagan un precio por las emisiones de carbono. Así que es partidario de corregir esas llamadas externas negativas aplicando impuestos al CO₂, que deben implantarse de forma global, para evitar el fenómeno del *free rider*, es decir, que unos países no combatan el cambio climático porque sean otros quienes lo provocan.

“Los gobiernos, empresas y hogares no pagan hoy prácticamente nada”, dijo Nordhaus este año al recibir el premio Fronteras del Conocimiento del BBVA. Sus investigaciones permiten poner un precio a las emisiones tal y como se intenta hacer en el mercado europeo de derechos de emisión de CO₂. De hacerlo, se invertiría más en otras tecnologías, como las renovables.

A mediados de los noventa, Nordhaus se convirtió en la primera persona en crear un modelo de evaluación integrado sobre el cambio climático que incluye la población, cómo se concentra el dióxido de carbono, cómo afecta a la temperatura global, los efectos de respuestas con distintas políticas como el impuesto al carbono y la evolución del daño causado y sus consecuencias negativas para la economía. Es decir, a medida que suben las emisiones, se cuantifica el aumento de la temperatura y sus posibles impactos en la economía.

Su modelo cuantitativo describe la interacción global entre la economía y el clima e integra teorías y resultados empíricos de la física, la química y la economía. Este modelo está ahora ampliamente difundido y se utiliza para simular que economía y clima evolucionan conjuntamente, y para examinar las consecuencias de las intervenciones de política climática.

Paul M. Romer (1955, Denver, EEUU), es profesor en la escuela de negocios NYU Stern y execonomista jefe del Banco Mundial. Romer ha demostrado de qué forma el conocimiento puede funcionar como motor del crecimiento económico a largo plazo.

Hasta los estudios de Romer, el progreso tecnológico que impulsa el crecimiento económico era una especie de caja negra de la que no se sabía nada. En los modelos de los economistas era como un maná caído del cielo, un elemento exógeno e imprevisible. Sin embargo, Romer prueba que el progreso tecnológico es algo que se produce en una economía de mercado y que hay un contexto en el que se puede fomentar.

Mientras que el crecimiento basado en la acumulación de factores productivos tiene unos rendimientos decrecientes, el crecimiento basado en ideas e innovaciones es sostenible a largo plazo y puede suceder de dos maneras: o bien una empresa puede tener una posición lo suficientemente monopolística como para poder recuperar los costes de innovar (de ahí que se justifique el uso equilibrado de patentes para fomentar la innovación). O bien el mercado no suele premiar a los creadores de nuevos conocimientos y, en consecuencia, no genera el suficiente cambio tecnológico. Así que para compensar este problema se debe incentivar la investigación y el desarrollo con subsidios. Estas ideas explican además las divergencias a largo plazo en el crecimiento de los países. La Academia Sueca subraya: “La teoría de Romer ha generado grandes cantidades de nuevas investigaciones sobre las regulaciones y políticas que fomentan nuevas ideas y prosperidad a largo plazo”.

Las polémicas de Romer

Romer es un personaje no exento de controversia. Por un lado, ha criticado el abuso de las matemáticas en la economía actual. A su juicio, la economía es una ciencia social que no puede ser sometida a la precisión de las matemáticas. Su uso muchas veces esconde posiciones ideológicas.

Por otro, cuando trabajaba como economista jefe del Banco Mundial, Romer protagonizó una polémica al denunciar la manipulación por motivos políticos del *ranking* de Chile en el Doing Business, el informe que elabora el organismo internacional y que mide la facilidad para hacer negocios en un país. Según explicó, él mismo, la posición de Chile empeoraba bajo el gobierno de Bachelet y mejoraba con el de Piñera sin que estuviese justificado. Tras esa denuncia que negó el Banco Mundial, abandonó la institución.

Otra propuesta polémica de Romer ha sido que los países menos desarrollados creen ciudades-Estado con una regulación fijada por un país o grupo de países extranjeros, en una suerte de neocolonialismo consensuado que favorecería el desarrollo y la inversión directa.

INFORMACIÓN SOBRE LOS PREMIOS NOBEL

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón

Los Premios Nobel en las categorías de Fisiología o Medicina, Física, Química, Literatura y Paz, fueron instituidos en 1895 por Alfred Nobel en su testamento, y se entregaron por primera vez en 1901. Posteriormente, en 1968, se estableció el Premio Nobel de Ciencias Económicas. Los Premios Nobel suponen el mayor galardón, que se concede a aquellas personas o instituciones que han destacado por su excepcional contribución en los diferentes campos de la Ciencia y la Cultura.

Los Premios Nobel se conceden cada año en los primeros días de octubre y se entregan el 10 de diciembre. En esta entrega cada laureado recibe una medalla de oro, un diploma y una suma de dinero, que determina cada año la Fundación Nobel y que este año ha supuesto 880.000 coronas (9 millones de dólares), que se reparten en caso de los Nobel compartidos por más de una persona. No pueden otorgarse de manera póstuma y tampoco pueden designarse más de tres por categoría y año.

Aunque el anuncio de los ganadores de los seis Premios Nobel se produce en octubre, en días consecutivos a partir del primer lunes, la ceremonia de entrega de los premios es conjunta y tiene lugar cada 10 de diciembre en Estocolmo (Suecia), a excepción del Nobel de la Paz, que elige el Comité Noruego del Nobel y se entrega en Oslo (Noruega). El 10 de diciembre, supone para la Fundación Nobel

una fecha de la mayor importancia, por ser el aniversario de la muerte de Alfred Nobel, en 1896, en la localidad italiana de San Remo.

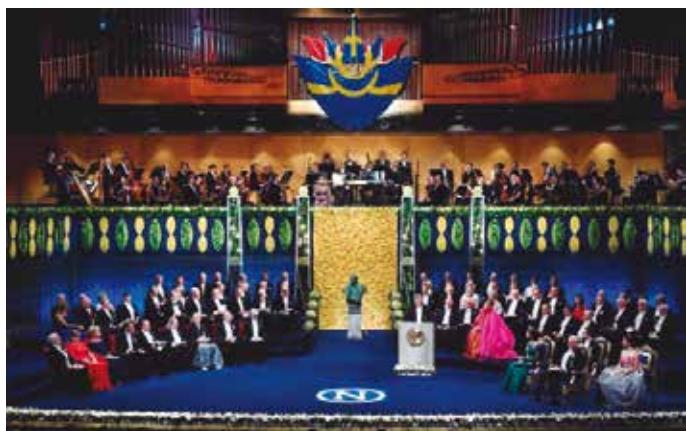
Este año se han concedido 12 nuevos Premios Nobel a 9 hombres y 3 mujeres, que han alcanzado este galardón por sus extraordinarias actividades y descubrimientos que van desde la terapia del cáncer y la física de los láser, hasta el desarrollo de proteínas que pueden resolver problemas químicos de la humanidad. También se incluye, en la actividad de los premiados con el Nobel, la lucha contra los crímenes de guerra así como la integración del crecimiento económico con los cambios climáticos y la innovación.

Cada 10 de diciembre, las ciudades de Estocolmo y Oslo se preparan para celebrar con toda solemnidad la entrega de los Premios Nobel. Esta es una fecha emblemática en el calendario de todos los miembros de las Familias Reales Sueca y Noruega, que participan en el evento de la entrega de los Premios considerados como los galardones más prestigiosos de los que se entregan en todo el mundo.

La ceremonia de entrega de los Premios Nobel 2018, presidida por el rey Carlos Gustavo XVI y la reina Silvia, con asistencia de los herederos y demás miembros de la Casa Real, se celebró el domingo 10 de diciembre de 2018 en el Palacio de Congresos de Estocolmo. El rey Carlos Gustavo hizo entrega de los respectivos Premios Nobel 2018, a los premiados que con su obra han “conferido el mayor beneficio a la Humanidad”. La ceremonia comenzó a las 16,30 hora local, en la Sala de Conciertos, y se inició con el discurso de apertura pronunciado por



Sus Majestades el rey Gustavo y la reina Silvia y los príncipes herederos Victoria y David (The Nobel Foundation).



Vista general del salón del Palacio de Congresos en Estocolmo donde se celebró la ceremonia de entrega de los Premios Nobel, el 10 de diciembre de 2018.

el Presidente de la Junta directiva de la Fundación Nobel, Carl-Henrik Heldin, que expuso la actividad o los descubrimientos de los galardonados. Inmediatamente después tuvo lugar la presentación de cada uno de ellos al auditorio. A continuación de la presentación de cada Premiado, el Rey hizo entrega a cada uno de los laureados de un diploma, la medalla Nobel y un documento confirmando la cantidad relativa al premio. La dotación del premio es de 880.000 coronas suecas (9 millones de dólares). Una parte importante de este ceremonial es el discurso protocolario que cada galardonado pronuncia en Estocolmo unos días antes de la ceremonia de entrega de los Premios.

Inmediatamente después del discurso de apertura, se procedió a la presentación de los galardonados, empezando por el Premio Nobel de Física.

El profesor Anders Irbäck, Miembro de la Real Academia Sueca de Ciencias y Miembro del Comité Nobel de Física realizó el discurso de presentación de los galardonados con el Premio Nobel de Física 2018 en la que terminó diciendo:

Dr. Ashkin, Profesor Mourou, Profesor Strickland.

Ustedes han sido galardonados con el Premio Nobel de Física por sus rompedores inventos en el campo de la física de los láser. En nombre de la Real Academia de Física Sueca es para mí un honor y un gran placer expresarles mi más calurosa enhorabuena y ahora les pido que se adelanten para recibir sus Premios Nobel de manos de Su Majestad el Rey.

Los tres galardonados, uno tras otro, se fueron acercando a Su Majestad el rey Gustavo.

A continuación se procedió a la presentación de los Premiados con el Premio Nobel de Química 2018, que corrió a cargo de la Profesora Sara Snogerup Linse, Miembro de la Real Academia de Ciencias Sueca y miembro del Comité Nobel para la Química, quien terminó su discurso con las siguientes palabras:

Frances Arnold, George Smith y Gregory Winter:

Su trabajo ha conducido al desarrollo de enzimas para una química más “verde” y anticuerpos que salvan vidas. Es realmente un gran logro. En nombre de la Real Academia de Ciencias Sueca quiero expresarles nuestra más calurosa felicitación. Permítanme pedirles que se adelanten para recibir sus Premios Nobel de manos de Su Majestad el Rey.

En el mismo orden en el que fueron citados por Sara Snogerup Linse, Frances Arnold, George Smith y Gregory Winter, se fueron acercando para recibir el Premio de manos del Rey.

El discurso de presentación de los premiados con el Nobel de Fisiología o Medicina 2018 fue pronunciado por el Profesor Klas Kärre, Miembro de la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska y Miembro del Comité Nobel para Fisiología o Medicina. Terminando con las palabras siguientes:

Profesores Allison y Honjo, sus rompedoras investigaciones han añadido un nuevo pilar en la terapia del cáncer y representan un nuevo paradigma para su tratamiento, no directamente dirigido a las células cancerosas, sino a la eliminación de frenos al sistema inmune. Sus descubrimientos constituyen un punto de referencia en la lucha frente al cáncer, para beneficio de numerosos pacientes y toda la humanidad. En nombre de la Asamblea Nobel y el Instituto Karolinska, deseo transmitirles nuestra más cálida enhorabuena. Permítanme ahora pedirles que se adelanten y reciban sus Premios Nobel de manos de Su Majestad el Rey.

El discurso de presentación del premiado con el *Nobel de Economía*, estuvo a cargo del profesor John Håssler, miembro del Comité Nobel para el Premio de Ciencias Económicas, terminó así:

Querido Profesor Nordhaus, querido Profesor Romer.

Sus investigaciones nos han proporcionado profundos conocimientos sobre las causas y consecuencias de los cambios climáticos y la innovación tecnológica. Las herramientas que ustedes han desarrollado ensanchan el ámbito del análisis económico permitiéndonos pensar en caminos nuevos y mejores. Es un honor y un privilegio transmitirle, en nombre de la Real Academia Sueca de Ciencias, nuestras más sinceras felicitaciones. Ahora les pido que reciban sus Premios de manos de Su Majestad el Rey.

Con la entrega de los Premios Nobel de Economía 2018 finalizó la solemne ceremonia de entrega de Premios Nobel 2018 por el Rey de Suecia.

La jornada concluyó con una cena de gala que se celebró en el Salón Azul del Ayuntamiento de Estocolmo a la que asistieron la familia real, los laureados y cientos de invitados y en la que los galardonados pronunciaron diversos discursos.

Premio Nobel de La Paz. Oslo

La ceremonia de la entrega del Premio Nobel de la Paz, a Denis Mukwege y a Nadia Murad, se celebró en la City Hall, en Oslo, el 10 de diciembre de 2018, horas antes que la Ceremonia de Estocolmo, con la asistencia de los Reyes de



Los reyes Harald y Sonja de Noruega, y los príncipes herederos Haakon y Mette-Marit en la ceremonia de entrega del Premio Nobel de la Paz 2018 en el City Hall en Oslo, el 10 de diciembre de 2018.

Noruega Harald y Sonja y los príncipes herederos Haakon y Mette-Marit, como también del Comité Noruego del Nobel, representantes del Gobierno y del Parlamento Noruego y una audiencia invitada.

El Comité Noruego del Nobel, que es quien concede y entrega el Premio Nobel de la Paz, es una entidad autónoma que tiene su sede en Oslo, aunque no está vinculada al Gobierno Noruego. Por consiguiente, la embajada no interviene ni transmite comunicaciones dirigidas al Comité del Nobel.

La ceremonia comenzó con el discurso de la Presidenta del Comité Noruego del Nobel, Berit Reiss Andersen, que terminó dirigiéndose a los premiados Denis Mukwege y Nadia Murad, con las siguientes palabras:

Cuando se cumplen 70 años de la Declaración Universal de Derechos Humanos, ellos piden protección para las minorías considerando la violencia sexual como abuso de esos derechos, con especial atención a niños y mujeres, “víctimas invisibles del horror de la guerra”.

Ellos han denunciado la violencia sexual como arma de guerra. Mukwege por ayudar a las damnificadas del conflicto bélico en su país y Murad por su condición de víctima.



Nadia Murad y Denis Mukwege reciben sus diplomas y medallas el 10 de diciembre de 2018 en el City hall de Oslo de manos de la Presidenta del Comité Nobel de Oslo Berit Reiss Andersen.

Posteriormente, la Presidenta del Comité Noruego del Nobel hizo entrega a los galardonados del diploma, la medalla y la mitad a cada uno de la dotación económica del Premio.

A continuación, y después de un intermedio musical, los galardonados pronunciaron sendos discursos protocolarios de aceptación y agradecimiento. Mukwege, de traje oscuro, y Murad, ataviada con un vestido azul y negro, exigieron el fin de la impunidad de la violencia sexual en conflictos armados y un compromiso internacional para llevarlo a cabo.

“Sin justicia, ese genocidio se repetirá contra nosotros y otras comunidades vulnerables”, dijo Murad, que perdió a su madre y seis hermanos, y denunció que más de 6.500 mujeres y niños de esa minoría fueron vendidos, comprados y sufrieron abusos y que se desconoce el destino de otros 3.000 en manos del Estado Islámico.

Pese a los esfuerzos en el Congo, la tragedia humana seguirá si los responsables no son perseguidos, ya que solo la lucha contra la impunidad puede romper la espiral de violencia: “No busco más simpatía, quiero que esos sentimientos se traduzcan en denunciar públicamente los abusos”, terminó Mukwege.

Al final de los discursos, sus majestades los Reyes Harald y Sonja se acercaron a Nadia Murad y Denis Mukwege para felicitarles personalmente por sus



Los Reyes de Noruega con los galardonados Nadia Murad y Denis Mukwege con el Premio Nobel de la Paz 2018, el 10 de diciembre de 2018.

trayectorias vitales de lucha frente a la violencia, por sus emocionantes palabras y por haber conseguido el Premio Nobel de la Paz.

El programa se completó por la tarde con la procesión con antorchas que finalizó delante del hotel donde residen los premiados y más tarde con un banquete al que acudieron los miembros del Comité Nobel Noruego y los Reyes y Príncipes herederos de Noruega.

Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018

EL PREMIO NOBEL EN FISIOLOGÍA O MEDICINA HA SIDO CONCEDIDO A JAMES P. ALLISON Y TASUKU HONJO POR SU DESCUBRIMIENTO DE LA TERAPIA DEL CÁNCER POR INHIBICIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNE NEGATIVA



En el anverso de la medalla se muestra la efigie de Alfred Nobel con las fechas de su nacimiento NAT MDCCCXXXIII y muerte OB MDCCXCVI. El reverso de la medalla del Premio Nobel de Fisiología o Medicina, representa al “Genio de la Medicina” sosteniendo un libro abierto en su regazo, y recogiendo agua que sale de una roca para saciar la sed de una mujer enferma. La inscripción *Inventas vitam juvat excoluisse per artes* ha sido tomada de la obra *La Eneida* de Virgilio del siglo I AC. El nombre del Laureado se muestra debajo de la imagen, y además aparece un texto “REG. UNIVERSITAS. MED. CHIR. CAROL”. Diseñada por Erik Lindberg.

José Miguel Ortiz Melón

■ Resumen

Desde hace cerca de 150 años se han descrito intentos de utilizar agentes infecciosos para estimular la respuesta inmune contra el cáncer. Desde entonces, descubrimientos en los campos de la inmunología básica y biología del cáncer han permitido alcanzar un conocimiento profundo de estos procesos. En 1996, Allison y colaboradores emplearon este conocimiento, para demostrar que anticuerpos dirigidos contra una molécula de superficie de las células T, llamada CTL-4, desencadenaba una respuesta inmune capaz de curar tumores en ratones. Anteriormente, se había descubierto otra nueva molécula llamada PD-1 en el laboratorio de Tasa-

ku Honjo. De manera similar a CTL-4, PD-1 es una especie de freno, que impide a las células T citotóxicas, destruir células cancerosas. Con ayuda de empresas biotecnológicas, Allison consiguió desarrollar el concepto de utilizar un anticuerpo, anti-CTL-4, en la terapia clínica de pacientes de melanoma. Análogamente, el uso de anticuerpos anti- PD-1 y su ligando PD1-L1, se emplean en la actualidad para el tratamiento varias formas de cáncer, y resultan a veces más eficaces.

Los mejores resultados se obtienen, sin embargo, por combinación de ambos tratamientos con anti CTL-4 y anti PD-1. Los anticuerpos utilizados en estos tratamientos se conocen con el nombre de “inhibidores de puntos de control inmunes”.

De este modo, los dos laureados han añadido un nuevo y poderoso elemento al tratamiento del cáncer.

■ **El cáncer y su tratamiento**

El cáncer es el término común que se utiliza para designar a un grupo de enfermedades causadas por una proliferación incontrolada de células y su migración a lugares distantes en el organismo. Esta situación, da lugar al crecimiento anormal de una masa tumoral que se infiltra en los tejidos adyacentes. Finalmente, las células cancerosas acaban colonizando otros órganos por vía sanguínea o linfática, la llamada metástasis, causando finalmente la muerte. Los síntomas, el curso y pronóstico de la enfermedad varían dependiendo del tejido original. El riesgo del cáncer aumenta con la edad y el aumento de esperanza de vida en la población mundial, contribuye a que el cáncer constituya un problema creciente. El estilo de vida y los factores ambientales contribuyen a este desarrollo, siendo el consumo de cigarrillos, el factor más importante.

Según la OMS, en el año 2018 (figura 1) más de 18 millones de personas en el mundo fueron diagnosticadas de cáncer. En la actualidad, una persona de cada tres, desarrollará cáncer en los países más desarrollados, y en dos décadas esta frecuencia llegará a ser de una de cada dos. El número de casos de cáncer ha venido aumentando continuamente durante los últimos 50 años. Durante este periodo la proporción de pacientes curados, estimando la curación como la supervivencia a los cinco años, ha aumentado desde menos de un tercio hasta más de dos tercios. Hay que señalar sin embargo, que estos datos, son datos promedio, y que se producen importantes diferencias entre cánceres en diferentes órganos,

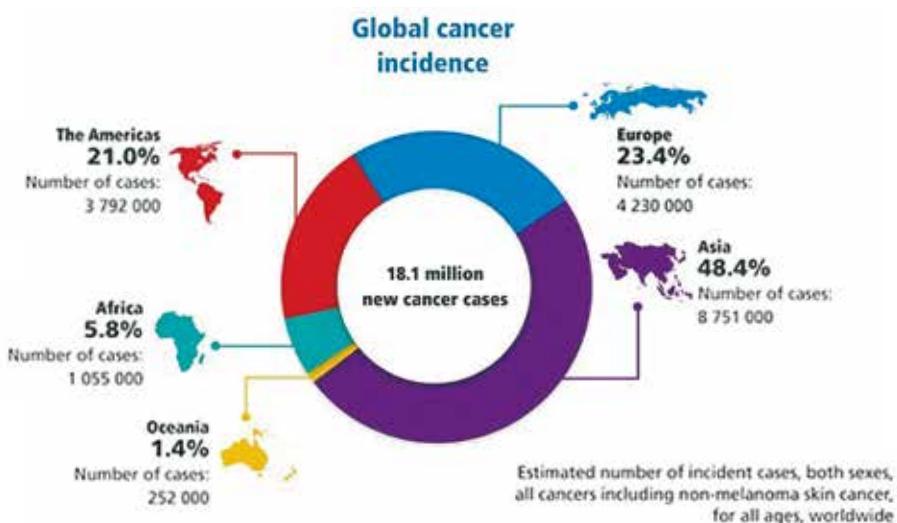


Figura 1. La incidencia del cáncer en 2018 según Global Cáncer Observatory.

entre formas tempranas y avanzadas de cáncer en el mismo órgano, y también entre diferentes países. La aparición de metástasis, muchas veces implica, que es imposible curar la enfermedad incluso si se llega a prolongar la vida por diferentes tratamientos. En países pobres, la proporción de pacientes diagnosticada y tratada, es más baja, lo que se traduce en menores tasas de curación y de supervivencia.

Los descubrimientos científicos han permitido un mejor conocimiento de esta enfermedad en las últimas décadas, así como la implantación de nuevos tratamientos. Aunque la etiología y patogénesis del cáncer es compleja, todos los cánceres presentan ciertas características o señales de identidad. Algunas de ellas (figura 2), se refieren a procesos celulares que regulan la división celular, muerte celular, metabolismo y migración celular; otras, se refieren a interacciones en el microambiente del tumor, con células que forman capilares sanguíneos o el estroma, y también con células del sistema inmune. Cada una de estas señales de identidad, es influenciada a su vez, por múltiples rutas de señalización celular que han perdido su funcionalidad por alteraciones en los genes de las células cancerosas. Algunos de los cambios genéticos producidos, pueden ser heredados por la línea germinal, aunque la mayoría son adquiridas por mutaciones en las células somáticas en procesos influenciados por una gran variedad de factores externos.



Figura 2. Señales de identidad del cáncer. Modificado según Hanahan y Weinberg “The Hallmarks of Cancer”. Cell (2011).

Cita textual: “Sugirimos que la mayoría, o todos los cánceres, han adquirido las mismas capacidades funcionales durante su desarrollo, aunque a través de mecanismos variados”.

Varios descubrimientos clave en el conocimiento actual del cáncer han sido distinguidos con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en los últimos años. Estos descubrimientos han puesto de manifiesto, por ejemplo, la importancia de la infección como un factor etiológico (Rous en 1966 por los virus tumorales; zur Hausen, en 2008, por el virus del papiloma humano como agente causal del cáncer cervical). Otros, la relación entre genes celulares y virales en la patogénesis del cáncer (Baltimore, Dulbecco y Temin, en 1975, por la integración de la información genética de retrovirus en el DNA, Bishop y Varmus, en 1989, por el origen celular de los oncogenes). Por otra parte, las nuevas terapias también han sido distinguidas con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina. Por ejemplo, Huggins, en 1966, por el tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Elion y Hitchins, en 1988, por el descubrimiento de fármacos que afectan el metabolismo de ácidos nucleicos; Thomas, en 1990, por descubrimientos relativos al trasplante de médula ósea en cánceres sanguíneos. Todas estas terapias fueron introducidas en la segunda mitad del siglo XX para complementar los métodos tradicionales de cirugía y radioterapia.

Asimismo, algunos Premios Nobel en Química, han premiado descubrimientos clave en funciones celulares relevantes al cáncer, como las relativas a la replicación del DNA, los mecanismos del ciclo celular, la apoptosis, o la integridad del genoma.

A pesar de todo este progreso, la incidencia del cáncer continúa aumentando en la mayoría de los países. En la actualidad, una de cada tres personas desarrollará esta enfermedad y una de cada seis morirá de cáncer. En 2018, la mortalidad global de cáncer se ha estimado en más de 9 millones de personas. El conocimiento científico, ha conducido a los programas de prevención y diagnóstico temprano. Sin embargo, incluso las mejoras en estos programas, no llegan a resolver el problema, ya que se estima, que al menos el 50% de los casos pueden ser causados por acumulación de mutaciones espontáneas que se producen durante el envejecimiento. Nuevos tipos de tratamiento son pues necesarios, y hay una gran inversión en investigación básica con el objeto de adquirir nuevos conocimientos como plataforma para nuevos conceptos terapéuticos.

■ Antecedentes de la inmunoterapia tumoral

La idea de utilizar infecciones experimentales como terapia para el cáncer data de finales del siglo XIX. La idea básica de tales tratamientos era la posibilidad de que las infecciones habituales pudieran estimular el sistema inmune y conducir a la eliminación del tumor. El más conocido de estos estudios, es el del cirujano americano William B. Coley, quien utilizó la inoculación repetida de cultivos vivos de bacterias del género *Streptococcus*, causante de las llamadas “erisipelas”, para el tratamiento de tumores malignos en los años 1890. Coley inyectó extractos bacterianos en pacientes que sufrían de sarcomas durante décadas, y observó respuestas de curación completa o parcial, en un número significativo de ellos. Sin embargo, Coley, no llevó a cabo ensayos clínicos controlados, al modo de los que se realizan en la actualidad, por lo que los resultados de estos y otros estudios fueron muy variables, y dio lugar a una desconfianza generalizada entre la comunidad médica. En la actualidad, el concepto sigue presente, por ejemplo en el tratamiento de tumores de vejiga por administración del llamado *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), la famosa vacuna contra la tuberculosis, así como por éxitos esporádicos por terapia con interleuquina-2 (IL-2) en pacientes con melanoma o con carcinoma renal.

Aunque el mecanismo subyacente al efecto de agentes infecciosos sobre tumores era desconocido, el concepto de que la inmunidad podía influenciar en el desarrollo del tumor penetró ampliamente en el ambiente médico. Resultaba necesario un mejor conocimiento del funcionamiento del sistema inmune para poder avanzar en esta línea. Los Premios Nobel han marcado la evolución de



William B.Coley



Erisipela

algunos hitos en inmunología. Así, empleando la nueva posibilidad, se descubrió que alelos del sistema de histocompatibilidad-2 (H-2) en ratón, eran importantes como determinantes genéticos en el trasplante de tumores y George D. Snell recibió el Premio Nobel por este descubrimiento en 1980. Estos trabajos fueron preliminares para el entendimiento de cómo los linfocitos emplean el complejo de histocompatibilidad principal (MHC) para discriminar entre “lo propio y lo ajeno” y cómo este proceso puede identificar y eliminar agentes infecciosos invasores. En 1966, el Premio Nobel fue concedido a Peter C. Doherty y Rolf M. Zinkernagel por “sus descubrimientos sobre la especificidad de la defensa inmune mediada por células”.

Otro ejemplo en esta línea, fue el Premio Nobel de 1908 concedido a Paul Erlich e Ilya Mechnikov en reconocimiento “a su trabajo en la inmunidad” que inicia ya el concepto de inmunidad natural y adquirida en el cáncer. Más tarde, en 1960, *sir* Macfarlane Burnet recibió el Premio Nobel por el descubrimiento de “la tolerancia inmunológica adquirida” que proponía que el sistema inmune realiza un proceso de vigilancia continua frente al cáncer.

La importancia creciente de la inmunología en el desarrollo del cáncer condujo a un incremento en la financiación de la investigación y a una serie de descubrimientos en el campo de la inmunología de tumores. Entre ellos, hay que mencionar el descubrimiento de los antígenos específicos de tumor, el papel de las células T citotóxicas en la destrucción de células tumorales, el papel de los linfocitos infiltrantes en tumores y su papel en la inmunoterapia, o la inmuno-selección e inmuno-edición durante la progresión tumoral.

Numerosas publicaciones, sobre estudios experimentales en animales, demostraron los efectos beneficiosos del sistema inmune sobre el crecimiento tumoral. Sin embargo, la traslación de estos hallazgos en la terapia clínica fracasaron casi sin excepción. Hubo solo algunos ejemplos de éxito, como por ejemplo, el trasplante de médula ósea en casos de leucemia.

A partir de 1980 se desarrollan dos nuevos tipos de tratamientos que implicaban el cultivo de linfocitos del propio paciente. Uno de ellos estaba basado en la existencia de linfocitos infiltrantes de tumor, y otro en el concepto de terapia genética, la generación de receptores de antígeno quiméricos de células T (CAR). En el año 2017 las agencias americanas (FDA) y Europea (EMA) dieron su aprobación a la transferencia de células T-CAR para el tratamiento de la leucemia.

■ Activación de células T y el concepto de la co-activación

Las células T o linfocitos T han estado siempre en la base de la inmunología, pero hasta los años 1980, su receptor específico de antígeno no había sido caracterizado, en tanto que en los linfocitos B era ya bien conocido. Durante la diferenciación de células B los genes de inmunoglobulinas se reordenan dando lugar a un gran número de inmunoglobulinas (Tonegawa, Premio Nobel en 1987) que se disponen en la superficie de las células y son secretadas posteriormente en los fluidos corporales. El desarrollo de la tecnología de anticuerpos monoclonales (Kholer y Milstein, Premio Nobel en 1984) había proporcionado la base para la identificación de nuevos marcadores de superficie. Esta tecnología fue crucial para la identificación de moléculas clave en las células T.

En los años 1980 se realizaron también importantes descubrimientos para el conocimiento de la llamada respuesta inmune adquirida. En esta década, se descubrió la estructura del receptor de células T (TCR) y se identificó su interacción con péptidos asociados al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en células presentadoras de antígeno (APC). Asimismo, se clonó el gen de la interleuquina-2 (IL-2) un regulador de células T, y el mecanismo que subyace en la señalización a través del receptor empezó a ser comprendido. Así, se encontró que la interacción entre TCR y el antígeno MHC era necesario, pero no suficiente, para la activación de las células T y ello condujo al concepto de la co-estimulación o estimulación por dos o más vías de señalización.

La primera molécula identificada en la superficie de la célula T, fue CD 28. Se descubrió con ayuda de un anticuerpo monoclonal que reconocía esta proteína en células T. CD 28 actúa sinérgicamente con TCR en la activación de las células T. Algunos años después se identificó otra molécula (B7) que se expresa en las células presentadoras de antígeno. Chen y col., sugirieron que CD 28 tenía un papel de co-estimulación en la inmunología de tumores al demostrar que la transferencia del gen B7 a células tumorales producía su eliminación (figura 3).

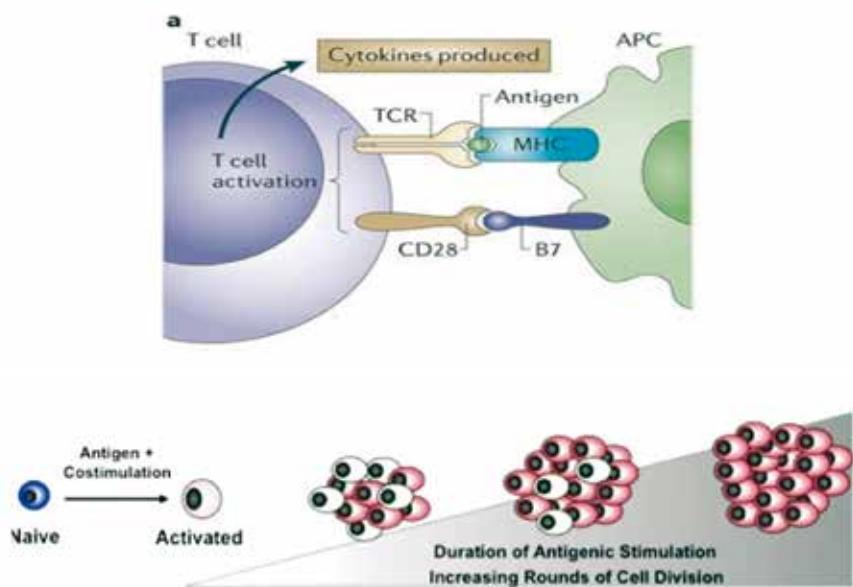


Figura 3. Activación de células T. El concepto de co-estimulación y la expansión clonal (Nature Reviews 2011).

■ Identificación de CTLA-4 como regulador negativo

En 1987, el mismo año en que fue aislada la proteína CD 28, se clonó también una molécula relacionada denominada CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) en el laboratorio de Pierre Golstein. La función de CTLA-4 era desconocida en un principio, pero estructuralmente CTLA-4 y CD 28 pertenecían a la misma superfamilia de inmunoglobulinas. CTLA-4 es una proteína intracelular en células en reposo, pero se transfiere a la membrana tras la activación de células T. Se expresa, constitutivamente, como una proteína de membrana en células T reguladoras. Al

igual que CD 28, se une al antígeno B7 aunque con menor afinidad, lo que llevó a suponer que ambas proteínas funcionaban de manera similar en una ruta de activación de células T. Más tarde, en 1994, los grupos de Bluestone y Thompson, por un lado, y de Allison y Krummel por otro, llegaron a la conclusión de que CTLA-4 era, por el contrario, un regulador negativo de la activación de las células T. Esto viene a significar que CTLA-4 induce una señal opuesta a las producidas por TCR y receptores co-estimuladores (figura 4).

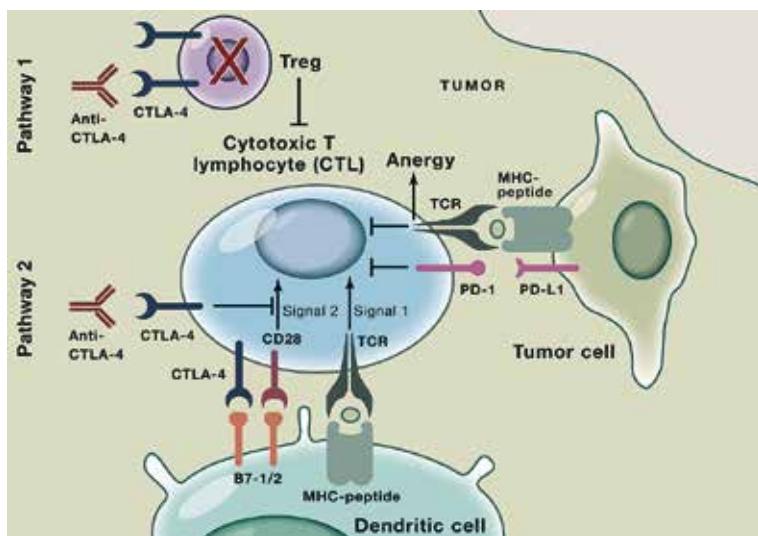


Figura 4. Activación de células T citotóxicas antitumorales por bloqueo de CTLA-4.

Los estudios anteriores fueron posibles por la generación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CTLA-4 y sobre todo por la inactivación del gen Ctl4 en ratones. Los ratones *knock-out* producidos, desarrollaban enfermedades auto-inmunes asociadas a la proliferación de células T indicando que se anulaba un freno de la ruta de proliferación. La inmunoglobulina anti-CTLA-4, fue empleada más tarde para bloquear la co-estimulación de células T y se desarrolló como un fármaco para el tratamiento de la artritis reumatoide por Linsey.

Mecanismo propuesto para la actividad de anticuerpos anti-CTLA-4 en la liberación de la inhibición contra tumores por células T (ruta 1). Mecanismo indirecto por inhibición de la acumulación de células T reguladoras (T reg) (ruta 2). Actividad directa sobre linfocitos T citotóxicos por inhibición de interacción con B7-1 y

B7-2 en células presentadoras de antígeno (células dendríticas), aumentando la actividad co-estimuladora de CD28 y/o reducción de la señalización inhibidora por CTLA-4. Notar que el antígeno peptídico tumoral interacciona directamente con las células T y puede resultar en anergia (falta de respuesta) a través del receptor de las células T (TCR).

■ Inhibición del crecimiento tumoral por anticuerpos anti CTLA-4 en animales

Mientras que algunos investigadores utilizaron este nuevo conocimiento para el desarrollo de tratamientos frente a enfermedades de tipo autoinmune, Allison siguió otro camino. A pesar de fracasos anteriores, intentó encontrar una curación para el cáncer. La idea fue bloquear los efectos negativos inducidos por CTLA-4 desencadenando la respuesta inmune contra células tumorales. En su idea, y a diferencia de conceptos anteriores en la inmunoterapia, no sería necesario conocer de antemano los antígenos que la célula T iba a reconocer y, por tanto, la estrategia no sería selectiva para un tipo particular de tumor, sería universal. El primer experimento se diseñó en su laboratorio de la Universidad de California, Berkeley, a finales de 1994 con repetición inmediata durante el periodo navideño.

Ratones que habían sido trasplantados con tumores fueron tratados con anticuerpos monoclonales contra CTLA-4. El resultado fue espectacular (figura 5)

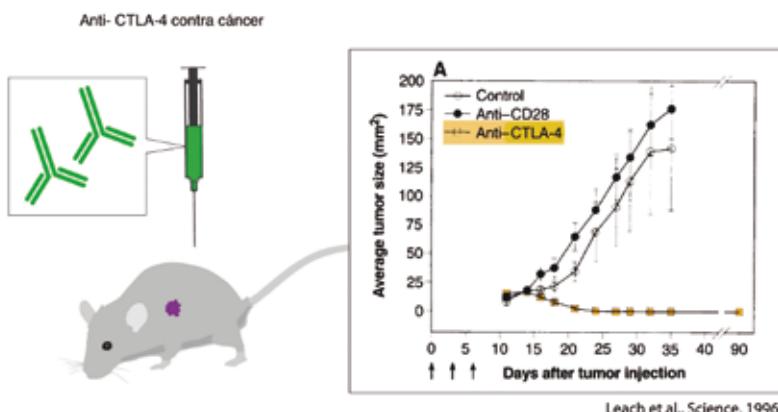


Figura 5. Efecto del tratamiento con anti-CTL-4 en ratones trasplantados con un tumor.

y condujo al descubrimiento de que este tratamiento, dirigido hacia el sistema inmune, tenía un gran potencial curativo en ratones con cáncer. Los autores primero confirmaron la hipótesis de que bloqueando CTLA-4 fortalecían la respuesta antitumoral de las células T. En segundo lugar, demostraron que incluso ratones con tumores previamente establecidos eran sensibles a él. La eliminación del tumor, fue seguida por un periodo largo de inmunidad tumoral y los dos tipos de tumor probados respondieron bien. Uno de los tumores ensayados fue una línea de carcinoma de colon.

Este trabajo representa el nacimiento de un nuevo concepto en inmunoterapia, el de tratamientos con anticuerpos monoclonales, contra reguladores negativos de células T, con capacidad para desencadenar respuesta contra tumores. Estos anticuerpos se denominan generalmente como “inhibidores de punto de control inmunes (ICIs)”.

El laboratorio de Allison llevó a cabo, a continuación, una serie de estudios en otros modelos animales de tumor; entre ellos, tumores mamarios, cáncer de próstata y melanoma. Algunas de las investigaciones incluyeron terapias combinadas tales como el uso de anti-CTLA-4 y de la citoquina inmuno-estimuladora GM-CSF (granulocito-macrofago colony stimulating factor). En un corto periodo de tiempo, Allison demostró que diferentes tipos de tumor respondían a la misma estrategia de tratamiento. Dada la cantidad de fracasos anteriores con inmunoterapias, el siguiente reto fue demostrar que el tratamiento era también eficaz en terapia clínica.

■ El camino complicado al éxito del Ipilimumab

El éxito en el tratamiento de múltiples tumores en ratón con anticuerpos anti-CTLA-4 impresionó mucho a la comunidad de inmunólogos y oncólogos pero, por otra parte, el fracaso de intentos anteriores había generado una gran desconfianza como para pensar en posibles tratamientos en pacientes. Allison desarrolló una intensa campaña para convencer a agencias y compañías farmacéuticas para iniciar ensayos clínicos. Alan Korman, era un inmunólogo de Nextar Pharmaceutical, una empresa de biotecnología en Colorado que comenzó a trabajar con anticuerpos anti-CTLA-4, tras escuchar a Allison. Al cabo de algún tiempo, Nextar patentó la tecnología de bloqueo del regulador negativo CTLA-4 para la Universidad de California, Berkeley, en 1998. Posteriormente, la Universidad de California

(UC) vendió la patente a Medarex, otra empresa biotecnológica que a su vez había adquirido otra especializada en la producción de anticuerpos monoclonales en ratones. Korman pasó a Medarex y junto a otros, desarrollaron anticuerpos humanos contra CTLA-4. Uno de ellos, llamado MDX-010, se mostró efectivo en monos, no mostrando por otra parte manifestaciones autoinmunes. En el año 2000, Medarex comenzó estudios en fase I junto con Allison e investigadores clínicos, evaluando pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas, y con melanoma metastásico. De 17 pacientes estudiados, dos mostraron respuesta positiva de larga duración, lo que animó a realizar nuevos estudios al grupo de Steven Rosenberg en el Instituto Nacional del Cáncer, administrando MDX-010 (más tarde llamado Ipilimumab) a pacientes con melanoma avanzado que también recibieron como control una vacuna contra un antígeno del melanoma. Las células inmunes se infiltraron en los tumores y se observó una regresión del cáncer de 10%-20% de los pacientes en pequeños grupos. También se observaron efectos no deseados como manifestaciones inflamatorias incluyendo colitis, hepatitis e hipofisitis que requirieron tratamiento con esteroides.

En 2004, Medarex inició una colaboración con Bristol Myers Squibb (BMSA) pero detuvieron los ensayos debido a los efectos secundarios adversos y su eficacia relativa. En aquel tiempo, la respuesta de tumores sólidos a cualquier terapia estaba basada en criterios fundamentados en la reducción del tamaño del tumor tras un periodo de tiempo. De acuerdo con ello, los aumentos en tamaño del tumor durante el tratamiento inicial se interpretaban como indicativo de fracaso. Sin embargo, algunos clínicos más sagaces encontraron que algunos de estos pacientes, a pesar de un ligero aumento al principio, presentaban una mayor supervivencia.

Durante los años 2004 y 2005 se organizaron reuniones científicas sobre cómo evaluar mejor estos resultados. Una de las conclusiones fue que las respuestas a las terapias inmunes pueden aparecer tras un aparente progreso de la enfermedad. Por aquel tiempo, la empresa Pfizer que había iniciado también un programa clínico con anti- CTLA-4 con Tremelimumab, había abandonado después de un fallo en un estudio en fase III. Los investigadores de Medarex-BMS no se dieron por vencidos a pesar de todos estos indicios en contra, y a pesar de que la FDA rehusó aprobar Ipilimumab tras un ensayo con eficacia cuestionable.

El punto crítico llegó cuando se comparó Ipilimumab con una vacuna peptídica contra melanoma en pacientes con melanoma metastásico.

La clave del éxito fue la decisión de evaluar la tasa de supervivencia en lugar de la tasa de respuesta inicial, y en el conjunto del estudio, la monoterapia con Ipilimumab resultó en más de 20% de supervivencia. Entre los que sobrevivieron más de 24 meses hubo pocas recaídas y sabemos hoy, al cabo de 10 años, que un 20% de pacientes con melanoma está curados con este tratamiento. Este resultado es pues muy importante, considerando que la mayoría de estos pacientes habrían muerto con la terapia convencional en el plazo de 1-2 años. El éxito alcanzado condujo a la FDA a aprobar finalmente Ipilimumab para el tratamiento de melanoma metastásico en 2011.



Yervoy (Ipilimumab)

■ Descubrimiento del receptor PD-1 y su papel en la respuesta inmune

El segundo laureado con el Premio Nobel de este año, el científico japonés Tasuku Honjo, es descubridor de la proteína PD-1 (CD-279). PD-1 fue identificada y clonada en el laboratorio de Honjo, en Japón, a comienzos de 1990 antes incluso del descubrimiento de CTLA-4 por Allison. Inicialmente, Honjo y su grupo encontraron que PD-1 se sobre-expresaba en células de ratón en proceso de muerte celular y pensaron, por ello, que estaba implicada en la apoptosis. La denominaron PD por *programmed cell death*. El análisis de su estructura permitió encontrar en ella una región transmembrana alejada de los dominios proteicos característicos de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Estudios posteriores permitieron la localización cromosómica del gen y la generación de anticuerpos monoclonales contra PD-1 que demostraron su expresión en células T y B activadas así como en timocitos inmaduros.

La función de PD-1 permaneció durante algún tiempo desconocida. Honjo y su grupo, con objeto de profundizar en ella, generaron ratones deficientes en esta molécula. El primer ratón *knock-out* solo mostró un ligero fenotipo con algo de esplenomegalia y aumento de linfocitos B. Más tarde, los ratones desarrollaron enfermedad tipo lupus. Nuevas cepas de ratones *knock-out* en diferentes fondos genéticos revelaron, sin embargo, diferentes tipos de síndromes autoinmunes de

células T, semejantes a los obtenidos por los ratones deficientes en CTLA-4. Todo ello llevó a Honjo a concluir que PD-1, análogamente a CTLA-4, actúa controlando negativamente la respuesta inmune. Asimismo se encontró que PD-1 pertenece a la familia de receptores CD-28/CTLA-4 y que la porción citoplásica de la proteína, contiene un motivo basado en tirosina característico de inmunoreceptores (ITSM).

En paralelo, Honjo y colaboradores se centraron en la búsqueda de un ligando de PD-1 en células tumorales, e identificaron, en colaboración con otros grupos, lo que se llamó el ligando de PD-1, PD-L1. Una proteína humana parecida había sido encontrada anteriormente por Lieping Chen buscando genes de la familia B7 de ligandos. La molécula fue identificada por la observación de que no solo se expresaba en macrófagos, células dendríticas y otras células inmunes sino también en ciertas células de cáncer. Un segundo ligando, PD-1 L2, se encontró poco después por una colaboración entre Honjo y Freeman.

■ Bloqueo de PD-1 como tratamiento del cáncer

La idea de que la ruta PD-1/PD-L1 podría estar implicada en respuesta inmune en tumores, fue investigada, por vez primera, en dos estudios publicados en 2002: uno en el laboratorio de Chen y otro en el grupo de Minato y Honjo. Ambos trabajos concluyeron que la expresión del ligando de PD-1, PD1-L1 expresado en células tumorales protegía a las células tumorales de un ataque inmune y que anticuerpos anti PD-L1 revertían esta protección. El trabajo de Iwai y cols. sugirió, ya entonces, posibles efectos sinérgicos en terapia combinada basada en el bloqueo de PD-1 y CTLA-4 estableciendo un papel para PD-1/PD-L1 en la inmunoterapia. Los primeros estudios que emplearon un anticuerpo frente al receptor PD-1 en cáncer experimental en ratones se publicaron en 2005. El trabajo presentaba algunas conclusiones que anticipaban el patrón clínico actual: el tratamiento anti PD-1 podía a) inducir respuesta inmune también hacia tumores que no expresan PD-L1 o PD-L2, b) era al menos tan eficiente como la terapia anti CTLA-4 para el tratamiento de tumores, y c) producía a menores efectos secundarios que CTLA-4. Paralelamente, el grupo de Chen utilizó células tumorales transfectadas con B7-H1/PD-L1 para demostrar la eficacia de la inhibición por anticuerpos de PD-1 o PD-L1 en el tratamiento de tumores que expresan altos niveles de ligando.

Este desarrollo condujo a estudios clínicos basados en la inhibición de PD-1, y Honjo y cols. obtuvieron una patente basada en este concepto. La empresa Ono Pharmaceuticals unió sus fuerzas a Bristol Myers Squibb para el desarrollo de un anticuerpo anti PD-1 llamado Nivolumab. Los ensayos clínicos de fase I, iniciados en 2006, mostraron la buena tolerancia del fármaco. Dos años después, Topalian y cols. describieron el uso de anticuerpos anti-PD1 en 296 pacientes en un ensayo de fase I que mostró una notable eficacia en el tratamiento de diferentes tipos de tumores (figura 6). Se obtuvieron respuestas objetivas positivas duraderas en 30%-25% de pacientes de cáncer de pulmón, melanoma o cáncer renal y, en algunos casos, la completa regresión del tumor. En el 14% de los pacientes se observaron efectos adversos, principalmente neumonitis. Otro estudio de fase I, realizado con el anticuerpo anti PD1, Pembrolizumab desarrollado por Merck en 135 pacientes de melanoma, también mostró resultados muy positivos con respuestas clínicas en el 38% de los pacientes, la mayoría de larga duración, y en algunos casos, en pacientes que no habían mostrado respuesta positiva al tratamiento con anti-CTLA-4 . Varios ensayos de fase III en el que el tratamiento anti PD-1 se comparó con la quimioterapia habitual confirmó su eficacia y seguridad. La primera aprobación para su fabricación tuvo lugar en 2014 en Japón. El año siguiente la aprobación se extendió a pacientes con cáncer de pulmón.

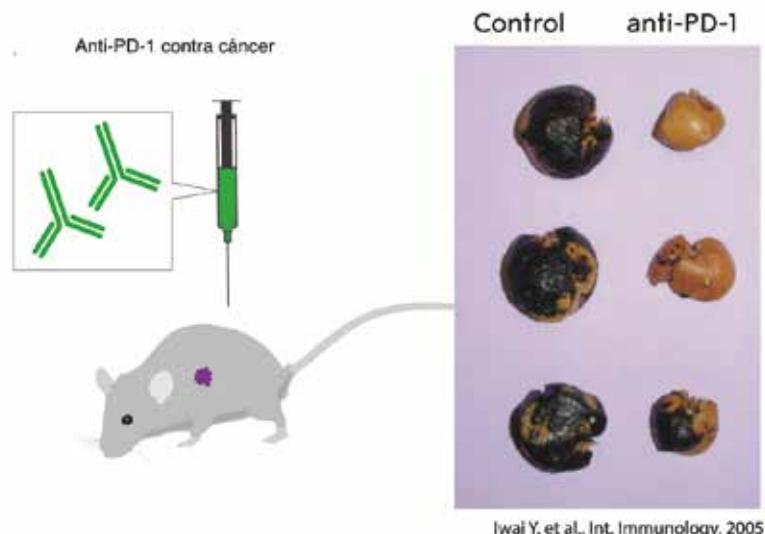


Figura 6. Efecto del tratamiento con anti-PD-1 en ratones con melanoma metastásico.

metastásico por la FDA, y la EMA (Agencia Europea del Medicamento) aprobó el uso del método de bloqueo de PD-1 en Europa para el tratamiento del melanoma el mismo año.

■ Terapia del cáncer empleando inhibición de punto de control en la actualidad

Han pasado más de 15 años desde que se administró a un paciente una dosis de anticuerpos anti-CTLA-4 y doce desde que se realizó el primer tratamiento anti-PD-1. En la actualidad, hay ya una experiencia clínica considerable basada no solo en el tratamiento de cada una de estas dianas sino también en la combinación de tratamientos.

Se puede decir que la introducción de inhibidores de punto de control inmunes ha cambiado la situación de pacientes con melanoma metastásico avanzado. La mayoría de las respuestas son de larga duración.

En melanomas operados en estados III y IV, la terapia anti PD-1 mostró mejores resultados si la comparamos con la terapia con anti-PD-1 con Ipilimumab. La

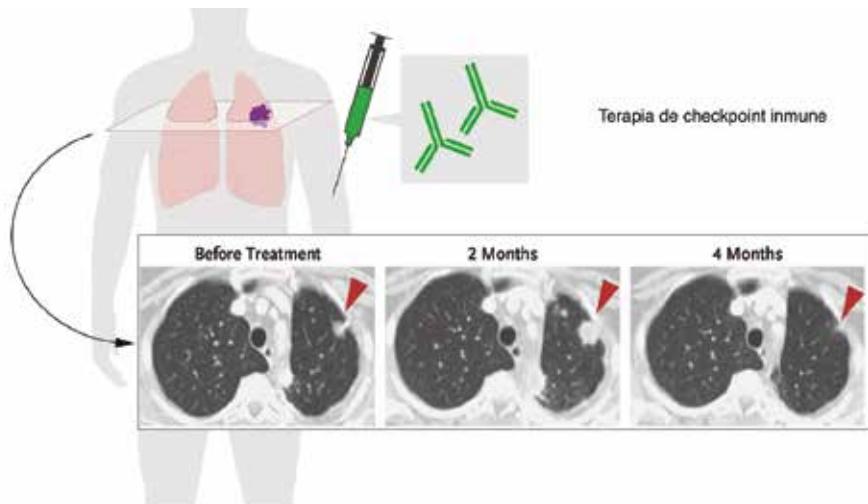


Figura 7. La terapia de punto de control en cáncer de pulmón (adaptado de Topalian et al., 2012) con anti-PD-1. Notar el aparente progreso a los dos meses debido a la infiltración de células inmunes y la reducción a los 4 meses.

tasa de supervivencia sin recurrencia, tras 18 meses de tratamiento con Pembrolizumab en melanomas operados de estado II, fue 71%. Esto es un desarrollo espectacular cuando se considera que la metástasis de un tumor sólido significaba la muerte en un periodo de dos años para la mayoría de los pacientes.

Aunque el resultado de muchos estudios sugieren que el tratamiento anti-PD-1 o su ligando PD-L1 produce mejores resultados, comparados con anti-CTLA-4, la terapia combinada con bloqueo de ambas, CTLA-4 y PD-1, parece producir un efecto antitumoral incluso mayor, tanto en melanomas, como en carcinomas renales, posiblemente por el diferente mecanismo de acción. Como cabe esperar, hay efectos secundarios importantes del tipo de autoinmunidad. Independientemente de la terapia utilizada, efectos adversos de este tipo se producen con frecuencia ya que el sistema inmune no está completamente controlado. Con la inhibición de CTLA-4 los efectos secundarios principales fueron colitis severa o disfunción endocrina que afecta al eje adrenal-hipofisario. La tiroiditis muestra una frecuencia similar en pacientes tratados con anti-CTLA-4 o anti-PD-1/PD-L1. La insuficiencia adrenal por inflamación de la hipófisis o destrucción de la corteza suprarrenal puede ser mortal debido a la incapacidad de producir cortisol, pero puede ser tratada con suplemento de hidrocortisona, mientras que, por ejemplo, la neumonitis puede requerir tratamiento inmunomodulador con esteroides sintéticos o anticuerpos anti-TNF. Como con muchas modalidades de tratamiento de cáncer, las reacciones adversas asociadas a la terapia de punto de control inmunes pueden llegar a ser fatales en algunos casos.

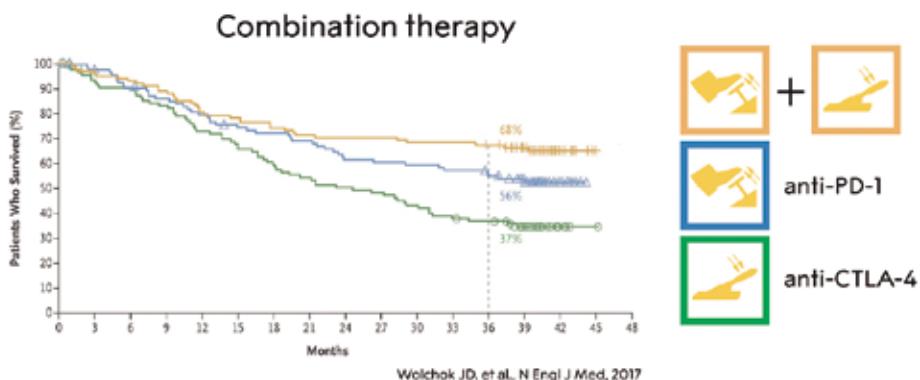


Figura 8. Efecto de la terapia combinada anti-CTLA-4 y anti PD-1 en un grupo de pacientes con melanoma (adaptado de Wolchok et al, 2017).

Los inhibidores de punto de control inmunes han revolucionado el tratamiento tumoral. Donde antes había poco que ofrecer y donde todavía muchos pacientes no responden ahora hay quienes sobreviven por largos períodos de tiempo.

En casos de melanoma avanzado y de cáncer de pulmón (NSCLC) usando otras formas de tratamiento la supervivencia era muy rara.

En la actualidad, se llevan a cabo muchos estudios que implican todas las formas de cáncer en todo el mundo, y el desarrollo iniciado por el estudio de CTLA-4 y PD-1 y sus ligandos va a continuar. Se han descrito resultados prometedores para el tratamiento con anti-PD-1 en varios tipos de cáncer y hay todavía pocos datos sobre curaciones y supervivencias en períodos largos. En la actualidad hay ya seis anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 aprobados por la FDA. Los tumores que muestran las tasas más altas de respuesta (50%-90%) son el linfoma de Hodgkin, especialmente en pacientes con expresión elevada de PDL1 y PDL2 producidas por amplificación génica, el carcinoma de piel Merkel, en cánceres de inestabilidad de microsatélites de cualquier origen y en melanomas desmoplásicos con numerosas mutaciones inducidas por UV.

El desarrollo va a continuar con tratamientos combinados utilizando diferentes agentes para liberar la regulación negativa del sistema inmune, pero también por combinación con estrategias para activar o mejorar la respuesta inmune (como vacunación o terapia celular adoptiva) o simplemente combinación con las modalidades actuales (cirugías, quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal, fármacos contra rutas específicas).



■ Perfiles biográficos de los laureados

James P. Allison



Nació en 1948 en Texas, USA. Tuvo que afrontar la muerte de su madre a la temprana edad de once años a causa de un linfoma. Posteriormente, uno de sus hermanos falleció de cáncer de próstata. Por influencia de su madre, profesora de Matemáticas, se inclinó por estudiar Ciencias.

Obtuvo el grado en Microbiología en la Universidad de Texas, Austin, en 1969. Realizó los estudios de doctorado en la misma Universidad obteniendo el grado Ph.D en 1973 y siendo su director G. Barrie Kitto.

En 1969 se casó con Merinda Bell y tuvieron un hijo que es arquitecto en New York. Más tarde se divorció y, en la actualidad, está casado con su colega de M.D. Anderson, P. Sharma.

Tras la etapa de estudiante graduado en la Universidad de Texas, realizó estudios postdoctorales en Scripps Clinic (1974-1977) y posteriormente empezó su carrera profesional en la Universidad de Texas, en el System Cancer Center. Fue en esta fase inicial de su carrera científica, en la que junto a otros colegas, hizo la primera gran contribución científica, el aislamiento y caracterización del receptor de las células T del sistema inmune (TCR) una molécula cuyo estudio se había resistido durante años a los inmunólogos.

Poco después, el Dr. Allison se unió al claustro de profesores de la Universidad de California, Berkeley, donde continuó estudiando la activación de la respuesta inmune de las células T. Resultaba evidente que TCR era necesario para esta activación pero no suficiente, y su grupo identificó la función de otra proteína de membrana de la célula T, CD-28, y el papel que desempeña como co-estimuladora en la activación de la célula T. Una segunda contribución asimismo muy importante.

El reconocimiento de la importancia de la proteína CD-28 condujo a una actividad frenética por encontrar otras proteínas co-estimuladoras. Una de ellas, fue CTLA-4, que había sido descubierta por otros investigadores y que se unía al ligando de CD-28, B7 incluso con mayor afinidad. La mayoría de los investigadores

pensaron que se trataba de otra proteína co-estimuladora. Sin embargo, Allison y su colega Bluestone, de manera independiente, mostraron que CTLA-4 mediaba una señal inhibitoria. El grupo de Allison mostró además que, en realidad, interfería en la activación de las células T. De manera notable, razonaron que quizás el sistema inmune era ineficaz en combatir tumores, no porque no los reconociera, sino porque las células T, en individuos con tumores, estaban inhibidas por mecanismos que normalmente sirven como puntos de control en la ruta de señalización inhibiendo la activación de células T para prevenir la autoinmunidad. Mientras que otros investigadores intentaban aumentar la capacidad antitumoral del sistema inmune con más estimulación o mejores vacunas, el grupo de Allison mostró que bloqueando las señales negativas con anticuerpos anti-CTLA-4 la actividad antitumoral aumentaba y esto fue una gran contribución.

Después de tan señeras contribuciones, Allison podía haberse retirado, pero no solo no lo hizo, sino que persiguió la implementación práctica de sus descubrimientos. Así, persiguió el probar la validez de sus descubrimientos como una solución generalizada al problema de los cánceres incurables.

Las empresas biotecnológicas y farmacéuticas eran por lo general recelosas de la inmunoterapia. Uno de los problemas era que muchas de las estrategias dependían del desarrollo de reactivos individualizados dirigidos a las mutaciones particulares de cada tumor. Estos eran difíciles de producir, y el proceso muy laborioso y caro. Otras aproximaciones trataban de rodear la necesidad de conocer cuáles eran los epítopos tumorales, buscando antígenos tumorales compartidos, pero por desgracia, estos eran también compartidos por células normales y producían efectos tóxicos fuera del tumor. Alternativamente, la potenciación de la respuesta inmune, por ejemplo, por administración de citoquinas con la idea de aumentar la antigenicidad del tumor, muchas veces resultaba en daños de tipo autoinmune serios e incluso letales.

Allison estaba convencido de que podía tener un mejor resultado, pero necesitaba un socio para la producción de un anticuerpo humanizado para su uso en ensayos clínicos. Tras algunos intentos fallidos encontró dicho colaborador en una empresa biotecnológica que se estaba iniciando, Medarex, que compartía el entusiasmo por este concepto de inhibición de punto de control. Acordaron producir el anticuerpo llamado Ipilimumab y ensayarla en pacientes de melanoma y carcinoma renal con sorprendentes resultados.

El Dr. Allison se trasladó, en 2004, desde Berkeley al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en Nueva York para poder trabajar junto a investigadores clínicos capaces de organizar y realizar los ensayos clínicos. Esto lo hizo inicialmente en colaboración con Medarex y más tarde con Bristol Myers Squibb la cual había adquirido Medarex. Los esfuerzos conjuntos condujeron finalmente a la aprobación por la FDA de Ipilimumab para el tratamiento del melanoma y otros cánceres.

Allison ha sido profesor de Weill Cornell Medicine de 2004 a 2012 e investigador Howard Hughes. Volvió a M.D. Anderson Cancer Center en 2012 donde es, hasta la fecha, profesor de Inmunología.

Allison ha sido distinguido como miembro de la National Academy of Sciences, Fellow de la American Academy of Microbiology y de la American Association for the Advanced of Science. Es director del Consejo del Cancer Research Institute. Anteriormente, fue presidente de la American Association of Immunologists.

Ha recibido numerosos premios y distinciones como el Jacob Heskel Gabbay y el American Association of Immunologists Achievement Award. En 2013 recibió el Premio Novartis de Inmunología Clínica. En 2014 compartió, con Honjo, el Tang Prize del Annual Szent-Gyorgyi for Progress in Cancer Research. En 2015 recibió el Premio Lasker de Investigación en Medicina Clínica, así como otros premios menores.

Tasuku Honjo



Nació en 1942 en Kyoto, Japón. Su interés por convertirse en un científico procede de la lectura de una biografía del reconocido microbiólogo japonés Hideyo Noguchi.

Realizó los estudios universitarios en la Universidad de Kyoto y obtuvo el grado (M.D.) en su Facultad de Medicina, en 1966. Posteriormente realizó los estudios de doctorado (Ph.D.) en la misma Universidad, bajo la dirección de los profesores Yasutomi Nishikuza y Osamu Hayaishi.

Desde 1971 a 1974 fue becario visitante en el Departamento de Embriología de la Carnegie Institution de Washington y en el National Institute of Child Health and Human Development (N.I.H) en Bethesda, Maryland, donde estudió la base genética de la respuesta inmune.

Entre 1974 y 1979 fue profesor ayudante en la Facultad de Medicina de la Universidad de Tokyo y más tarde profesor y presidente del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Osaka (1979-1984).

Miembro de la Universidad de Kyoto desde 1984, es Director general adjunto y Profesor distinguido del Instituto de Estudios Avanzados de la Universidad de Kyoto. Profesor del Departamento de Inmunología y Medicina Genómica de la Escuela de Postgrado de la Universidad de Kyoto.

Ha sido presidente de la Sociedad de Inmunología entre 1999 y 2000 y es miembro honorario de la Asociación Americana de Inmunólogos.

Como científico estableció el concepto de la llamada recombinación “class-switch” en la producción de inmunoglobulinas, presentando un modelo de recombinación genética entre 1980 y 1982. Realizó asimismo el clonado de las interleuquinas IL-4 e IL-5 implicadas en “class switching” y también realizó el clonado del receptor de IL-2, en 1986.

En 1992 identificó la proteína PD-1 como un gen inducible en linfocitos T activados. Descubrimiento que contribuyó de manera decisiva a la elaboración del principio del bloqueo de reguladores negativos en la activación de células TPD-1 en la inmunoterapia del cáncer.

Ha recibido premios y distinciones a lo largo de su vida. En el año 2001 resultó elegido como asociado extranjero de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, en 2003 de la Academia Alemana de Ciencias Naturales Leopoldina y en 2005 de la Academia de Japón.

En 2013 recibió la Orden de la Cultura, el mayor galardón de Japón en su campo. En 2016 recibió el Premio Kyoto de Ciencias Básicas por “el mecanismo responsable de diversificación funcional de anticuerpos, moléculas inmunoreguladoras y aplicaciones clínicas de PD-1”.

■ Bibliografía

- Edvard Smith C.I., Holmdahl R., Kämpe O. & Kärre K. (2018). Nobel Prize Org. *Discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation.* October 2018.
- Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R. & Honjo T. (2000). *Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation.* *J. Exp. Med.*, 192(7), 1027-1034.
- Hanahan & Weinberg (2011). *The Hallmarks of Cancer.* *Cell*, 144, 646-673.
- Hodi F.S., Mihm M.C., Soiffer R.J., Haluska F.G., Butler M., Seiden M.V., Davis T., Henry-Spires R., MacRae S., Willman A., Padera R., Jaklitsch M.T., Shankar S., Chen T.C., Korman A., Allison J.P. & Dranoff G. (2003). *Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(8), 4712-4717.
- Ishida Y., Agata Y., Shibahara K. & Honjo T. (1992). *Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death.* *EMBO J.*, 11(11), 3887-3895.
- Iwai Y., Terawaki S., & Honjo, T. (2005). *PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells.* *Int. Immunol.*, 17(2), 133-144.
- Kwon E.D., Hurwitz A.A., Foster B.A., Madias C., Feldhaus A.L., Greenberg N.M., Burg M.B. & Allison J.P. (1997). *Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94 (15), 8099-8103.
- Leach D.R., Krummel M.F. & Allison J.P. (1996). *Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade.* *Science*, 271(5256), 1734-1736.

Litmann D.R. (2015) *Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy*. *Cell*, 10, 1186-119

Nishimura H., Nose M., Hiai H., Minato N. & Honjo T. (1999). *Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor*. *Immunity*, 11, 141-151.



Premio Nobel de Física 2018

**EL PREMIO NOBEL EN FÍSICA HA SIDO
CONCEDIDO A ARTHUR ASHKIN POR INVENTAR
LAS PINZAS ÓPTICAS Y A GÉRARD MOUROU Y
DONNA STRICKLAND POR DESCUBRIR UNA
TÉCNICA CAPAZ DE PRODUCIR PULSOS DE LUZ
ULTRA CORTOS Y ULTRA INTENSOS**

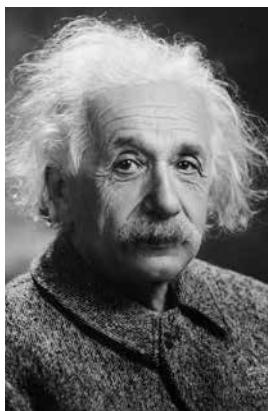


El anverso de la medalla muestra la efigie de Alfred Nobel con las fechas de su nacimiento NAT MDCCCXXXIII y defunción OB MDCCXCVI. El reverso de la medalla representa la Naturaleza en la forma de la diosa Isis, emergiendo de las nubes y sosteniendo en su mano una cornucopia, mientras el genio de la ciencia mantiene el velo que cubre su austero y enigmático rostro. La inscripción *Inventas vitam iuvat excoluisse per artes*, tomada de la Eneida de Virgilio (sexta canción, versículo 663) rodea la escena. El nombre del laureado aparece en la inscripción inferior junto con la leyenda REG. ACAD. SCIENT. SUEC, referida a la Real Academia Sueca de las Ciencias. Diseñada por Erik Lindberg, es fabricada, desde 2012, por Svenska Medalj in Eskilstuna.

Manuel Pérez Cagigal

■ Introducción

Es difícil determinar con exactitud el fundamento último en el que se basa la fuente de luz denominada láser. Se podría situar en los estudios de Planck sobre la radiación del cuerpo negro allá por 1900. Aunque el punto de arranque defi-



A. Einstein

nitivo fue el artículo publicado, en 1917 por A. Einstein, sobre la emisión de luz que se produce en un átomo cuando se le somete a una radiación de luz externa. Esta emisión de luz provocada por la existencia de un fotón (o cuanto de luz) se denominó emisión estimulada y es el fundamento del proceso de amplificación de luz que se produce en un láser. De hecho, la palabra LASER viene del acrónimo inglés de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation.

Desde la publicación de los fundamentos hasta la aparición de la primera fuente de luz, basada en el efecto de emisión estimulada, tuvieron que pasar muchos años. Fue en 1958 cuando A.L. Schawlow y C.H. Townes publicaron un artículo en el que se extendía la técnica de construcción de un MASER, acrónimo de Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation, a la fabricación de un láser de luz infrarroja. Aunque esto supuso un gran avance, construir una fuente emisora de luz infrarroja era técnicamente más complejo que una fuente emitiendo en el rango de las microondas.



A.L. Schawlow

Tuvieron que pasar algunos años antes de que T. Maiman, en 1960, fabricara la primera fuente emisora de luz coherente, es decir, un láser. Por tanto, desde la publicación de los fundamentos hasta la aparición del primer láser transcurrieron 41 años. Ahora, desde nuestra perspectiva tecnológica actual, parece imposible que no se prestara atención durante un periodo tan largo de tiempo a una fuente de luz que posteriormente ha sido tan importante en diferentes campos de la industria, la comunicación, la investigación o el comercio. Sin embargo, desde un punto de vista optimista, nos hace pensar que quizás actualmente haya nuevos desafíos ocultos que, en el futuro, tengan la misma relevancia para el desarrollo de la humanidad que el láser.



T. Maiman

El dispositivo láser se podría describir de forma sencilla como una cavidad formada por dos espejos entre los cuales se ha introducido un medio activo. El proceso se inicia aportando energía al medio activo mediante una fuente externa, lo que hace que sus átomos o moléculas almacenen esa energía para acabar reemitiéndola en forma de radiación. En general, esa radiación se emite de forma espontánea, es decir, que los fotones se emiten en todas las direcciones y con fase aleatoria, como en el caso de una bombilla. Sin embargo, el uso de la cavidad favorece la emisión estimulada, lo que cambia radicalmente las características de la luz emitida. Ahora, gracias a la emisión estimulada y a la cavidad, todos los fotones tienen la misma longitud de onda, la misma fase y la misma dirección.

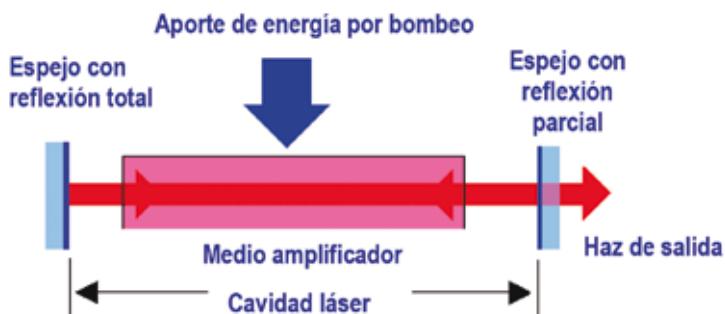


Figura 1. Esquema del funcionamiento de un láser. Un fotón que viaja rebotando entre los espejos de una cavidad se va amplificando por emisión estimulada al cruzar el medio amplificador en cada viaje de ida y vuelta.

Desde aquel primer láser de Maiman, que emitía un débil pulso de luz roja durante un corto periodo de tiempo, las prestaciones del dispositivo han evolucionado de una forma exponencial. Por citar tan solo alguno de los muchos avances que se han producido, podemos decir que en la actualidad es posible adquirir láseres comerciales emitiendo en longitudes de onda que cubren el espectro electromagnético que va desde el Ultravioleta hasta el Infrarrojo, es posible encontrar láseres operando en modo continuo o pulsado, emitiendo en una longitud de onda fija o variable (láser sintonizable) o emitiendo una potencia que puede ir desde los miliwatios hasta los petawatios. El medio activo utilizado puede ser un gas, un cristal, un líquido e incluso un semiconductor. Cada una de estas innovaciones, y de otras muchas no mencionadas aquí, ha supuesto un arduo trabajo para los científicos implicados en el correspondiente desarrollo. A pesar del enorme mérito de cada una de estas aportaciones, solo algunas de ellas, por su capacidad para

abrir nuevos caminos en la investigación, la ingeniería, el comercio o la salud han recibido un reconocimiento público.

Es conocido que, tras la construcción del primer láser, en el laboratorio de Maiman se bromeaba diciendo que era “una solución buscando un problema”. En efecto, el láser era más un descubrimiento que una invención y, por tanto, no iba destinado a solucionar un problema concreto. El tiempo demostraría que las posibilidades de este tipo de fuente de luz eran casi infinitas. Desde los primeros años hubo pioneros que vieron enormes posibilidades en la utilización de fuentes de luz con estas características. Ya en 1961, el Dr. C.J. Campbell utilizó un láser para destruir un tumor en la retina. Desde entonces, gracias al desarrollo de nuevas prestaciones de los láseres, se han ido desarrollando un enorme número de aplicaciones basadas en ellas. Precisamente son las aplicaciones del láser en distintos campos, y más concretamente en medicina, el motivo de los premios Nobel que han sido concedidos este año.

■ Pinzas ópticas

El funcionamiento de las pinzas ópticas se basa en el aprovechamiento de la presión de radiación ejercida por la luz. Las primeras sugerencias acerca de que la luz podría ejercer una presión se las debemos a J. Kepler en 1619 y L. Euler



Radiómetro de Nichols

en 1746, que utilizaron este concepto para explicar que la cola de los cometas siempre apuntaba en dirección contraria al Sol. Esta idea no tuvo apoyo teórico hasta 1873, cuando en el contexto de la teoría electromagnética J.C. Maxwell predijo la existencia de esa presión. Sin embargo, la presión de radiación ejercida por las fuentes de luz convencionales es extremadamente débil por lo que su confirmación experimental resultó un verdadero desafío. Tuvieron que pasar dieciséis años antes de que P. Lébedev realizara, en 1989, el primer experimento confirmando tal existencia.

El radiómetro de Nichols es actualmente un dispositivo ampliamente conocido y que se puede adquirir en tiendas de juegos. Consiste en una especie de molino que cuando se somete a una luz intensa comienza a girar. El movimiento se detiene cuando la exposición a la luz cesa. Sin embargo, cuando apareció a mediados del

siglo XIX, este dispositivo supuso la confirmación experimental definitiva de la existencia de la presión de radiación.

En los 60, con la aparición de una fuente de luz capaz de concentrar mucha energía luminosa y enviarla en una sola dirección, ya era posible el estudio sistemático de la presión de radiación luminosa. Uno de los pioneros en trabajar en este campo fue Arthur Askin quien, ya en 1970, fue capaz de desplazar pequeñas partículas dieléctricas suspendidas en aire o en agua con la ayuda de un haz de luz láser. En sus experimentos observó que ocurrían dos fenómenos diferentes. Por un lado, las partículas eran empujadas en la dirección de propagación del haz de luz, como predecía la teoría. Por otro lado, las partículas con un índice de refracción mayor que el del medio en el que se encontraban resultaban atraídas al centro del haz de luz con el que estaban siendo iluminadas. Este fenómeno ocurría cuando se utilizaba un haz de luz con perfil de intensidad Gaussiano, más intenso en el centro que en los bordes. Entonces, aparecía una fuerza transversal denominada fuerza del gradiente de presión, que empujaba a las partículas hacia el centro del haz. A partir de ese experimento, demostró que se podría atrapar una partícula utilizando dos láseres enfrentados, o utilizando un solo láser que contrarrestara la fuerza de la gravedad. Sin embargo, estas propuestas no resultaron demasiado útiles en la práctica. Para entender este fenómeno podríamos establecer una similitud con lo que ocurre en un patín. Cuando una persona salta *sobre* el patín, este se desplazará hacia adelante. Sin embargo, cuando se salta *desde* el patín, el movimiento de este será hacia atrás. Si se pudiese saltar al mismo tiempo

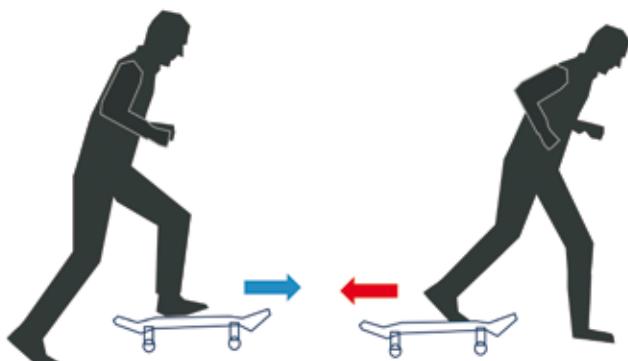


Figura 2. El movimiento de un patín depende de que una persona salte sobre el patín (movimiento hacia adelante, flecha azul) o que salte desde el patín (movimiento hacia atrás, flecha roja).

sobre y desde el patín, este permanecería quieto. En nuestro caso el patín es la partícula y las personas son los fotones de la radiación incidente.

A partir de estos experimentos Ashkin y su grupo desarrollaron la primera trampa para partículas basada exclusivamente en un solo haz láser. Las partículas quedaban atrapadas por las diferentes fuerzas de gradiente ejercidas por un solo láser. Para ello utilizó un haz fuertemente focalizado de forma que la partícula quedase en equilibrio entre las dos fuerzas que había observado en su primer experimento: la de empuje del haz y la fuerza del gradiente. Para focalizar el haz del láser utilizó un objetivo de microscopio y esto les permitió atrapar partículas dieléctricas con tamaños que variaban entre las decenas y las centésimas de micra. Finalmente, el dispositivo consistente en un haz láser fuertemente focalizado se denominó pinza óptica ya que conseguía, mediante el uso exclusivo de luz, sujetar una partícula en suspensión.

Aunque las pinzas ópticas se aplicaron en diferentes campos, como por ejemplo el enfriamiento de átomos, es en el estudio de sistemas biológicos donde se convirtieron en una importante herramienta. El propio Ashkin demostró que se podían utilizar pinzas ópticas para atrapar virus y células vivas, siempre que se

utilizara luz infrarroja para minimizar el daño producido por la intensa radiación de láser. Además, manipuló los componentes subcelulares de células de plantas y estimó la fuerza de empuje en organismos del tipo Ameba.

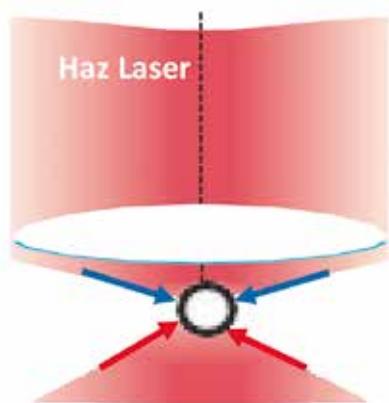


Figura 3. Trazado de rayos cualitativo que muestran las fuerzas que actúan en una pinza óptica sobre una esfera dieléctrica situada en el foco de un objetivo de microscopio y cuyo tamaño es grande en comparación con la longitud de onda de la luz incidente. Para mantener la analogía con la figura 2 las flechas que muestran las fuerzas que aparecen en la interacción luz-partícula se han coloreado de rojo o azul.

A partir de entonces otros grupos se sumaron al estudio del uso de pinzas ópticas en sistemas biológicos. Por ejemplo, S. M. Block, D. F. Blair and H. C. Berg investigaron la mecánica de los flagelos bacterianos, y pudieron medir el movimiento paso a paso de los flagelos.

■ Aplicaciones a nivel molecular

Las pinzas ópticas son una herramienta que actualmente tienen muchas aplicaciones en física biológica. La técnica se usa

para atrapar y mover células individuales y orgánulos. También se pueden estudiar moléculas simples, siempre que se una a la molécula a estudiar una partícula que pueda ser atrapada por una pinza óptica como esferas de poliestireno o de sílice de tamaño micrométrico.

Aunque construir una pinza óptica es relativamente simple, el control preciso del movimiento de los objetos atrapados, o la medida de las fuerzas que unen las diferentes partes de un objeto, es un enorme desafío que requiere instrumentación sofisticada y, en general, más de una pinza actuando simultáneamente.

Las primeras aplicaciones de pinzas ópticas al estudio de una sola molécula se centraron en las propiedades físicas del ADN, como la relajación, la elasticidad y la aparición de una transición inducida por fuerza brusca a una forma extendida de ADN (T.T. Perkins et al., 1994).

Un área en la que las pinzas ópticas han demostrado ser particularmente útiles es la cinética y la mecánica de los motores moleculares. Estos motores convierten la energía química en movimiento lineal o rotativo. Un grupo de motores moleculares consiste en proteínas motoras que juegan un papel esencial en el transporte intracelular, la contracción muscular y la división celular, por ejemplo. Los parámetros básicos de un motor lineal, que son su tamaño de paso, el tiempo de permanencia y la fuerza generada, no son accesibles directamente con los métodos de medida del conjunto. Con las pinzas ópticas, ha sido posible determinar trayectorias de proteínas motoras lineales simples con una resolución suficiente para resolver su movimiento paso a paso y, por lo tanto, obtener información sobre el tamaño de los pasos y los tiempos de permanencia. Un avance fue la primera observación directa del movimiento paso a paso de la kinesina (K. Svoboda et al., 1993), que transporta la carga celular a lo largo de los microtúbulos. Se observó un tamaño de paso de 8 nm, que corresponde a la longitud de la unidad de repetición a lo largo de los microtúbulos, y se pudo medir la fuerza máxima producida por las moléculas de kinesina (aproximadamente 5 pN). También se analizó la interacción de moléculas de miosina individuales con filamentos de actina. La interacción miosina-actina genera un deslizamiento relativo de los filamentos de miosina y actina para la contracción muscular.

Desde aquellos estudios pioneros se han logrado avances importantes en la precisión de los experimentos de captura óptica, lo que ha permitido el estudio de una gama cada vez más amplia de máquinas moleculares. Un hito fue la resolución del

tamaño de paso de un par de bases a lo largo del ADN que es de 3,4 Å. También se ha estudiado, mediante experimentos con pinzas ópticas, el proceso de traslación en el que las máquinas de ribosomas sintetizan proteínas basadas en transcripciones de ARNm (J.D. Wen et al., 2008). Los experimentos basados en pinzas ópticas han proporcionado información sobre cómo las proteasas utilizan la fuerza mecánica para desplegar las proteínas del sustrato durante la degradación dirigida de la proteína. Estos ejemplos ilustran el uso de técnicas de captura óptica para obtener una visión única de la mecánica de los procesos biomoleculares fundamentales.

Se puede decir que las técnicas físicas para sondear moléculas individuales, como la fluorescencia de molécula única, la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia de molécula única, la microscopía de fuerza atómica, las pinzas magnéticas y las pinzas ópticas, han supuesto un camino para explorar los fundamentos moleculares de biología. En concreto, la idea de Ashkin de utilizar la presión de radiación para atrapar y manipular partículas, ha sido fundamental para el conocimiento y comprensión de sistemas biológicos.

■ Pulsos de luz ultra-cortos

El primer láser fabricado por Maiman (1960) emitía cortos pulsos de luz. La emisión de luz pulsada se debía en ese caso a que el aporte de energía también se realizaba de forma pulsada. Al final de aquel año A. Javan y colaboradores presentaron el primer láser de emisión continua. Pero, incluso en los láseres de emisión continua, se observó que cuando se iniciaba el funcionamiento del láser existía un estado transitorio en el que la luz emitida era en forma de pulsos de gran intensidad. Estos pulsos desaparecían rápidamente y el láser pasaba de emitir una onda pulsada a una continua. Inmediatamente surgió la idea de aprovechar esta energía, concentrada temporalmente, para crear pulsos de gran potencia. En 1961, R.W. Hellwarth sugirió que el láser de Rubí podría proporcionar picos de gran potencia.

En general, el desarrollo de pulsos ópticos de corta duración no fue seguido por un gran aumento en la potencia pico o energía por pulso. Aunque los pulsos se hicieron más cortos, debido en particular a varios desarrollos innovadores de los láseres con bloqueo de modos o *mode-locking* (E.P. Ippen, 1972), el número de fotones en cada pulso aumentó solo marginalmente entre 1970 y 1985. Los pulsos de nanojoule de un oscilador trabajando en *mode-locking* podrían amplificarse al nivel de milijoule, un aumento de seis órdenes de magnitud. Sin embargo, los daños

que las altas energías producían en el material del amplificador y en los componentes ópticos del láser impidieron una mayor amplificación de la energía del haz. Este problema se podía evitar aumentando el diámetro del haz, disminuyendo así la intensidad por unidad de superficie en el medio amplificador y evitando daños. Esto dio lugar a enormes y costosas instalaciones de láser que solo podían ser realizadas por institutos nacionales de investigación. Además, estos grandes láseres operaron a bajas tasas de repetición, tan solo unos pocos disparos por día, para que los amplificadores tuvieran el tiempo suficiente para enfriarse entre los disparos.

El avance definitivo se produjo en 1985, cuando Donna Strickland y Gérard Mourou inventaron la técnica de amplificación de pulso: *chirped pulse amplification* (CPA) para pulsos ópticos (D. Strickland and G. Mourou, 1985). La inspiración provino de la investigación relacionada con la comunicación óptica y de la tecnología de radar, de la misma forma que Townes se había beneficiado de su experiencia en sistemas de radar al inventar el maser. La técnica de CPA requiere tres pasos: 1) un pulso de láser ultracorto se estira en el tiempo varios órdenes de magnitud, de modo que su potencia máxima se reparte a lo largo del tiempo, 2) el pulso estirado se amplifica en un láser, pero ahora sin dañarlo, 3) se revierte el estiramiento hasta que el pulso adquiere su duración original, lo que produce una potencia de pico muy alta.



Figura 4. Configuración estándar de CPA. La separación de frecuencias se ilustra con colores. Inicialmente, el medio amplificador era Nd: vidrio, mientras que hoy en día, es más común el Ti: zafiro (reproducido del Centro para Ultrafast Optical Science, Universidad de Michigan en Ann Arbor).

En la implementación original de Strickland y Mourou, se acopló un pulso corto de baja energía, proveniente de un láser Nd: YAG trabajando en mode-locking, a una fibra óptica monomodo y se estiró a una duración de aproximadamente 300 ps. El pulso se “estiró” linealmente (ver figura 4) en la fibra por efecto de la dispersión de velocidad de grupo y auto-modulación de fase (un efecto óptico no lineal que induce un índice de refracción variable). La dispersión en la fibra fue positiva, por lo que la parte del pulso de bajas frecuencias (rojo) se propagó más rápido que la parte de altas frecuencias (azul). En el segundo paso, Strickland y Mourou amplificaron el pulso estirado utilizando un amplificador de Nd:vidrio. En el paso final, el pulso se comprimió hasta los 2 ps usando un compresor basado en una doble red de difracción. La energía del pulso había pasado de 1 nanojulio a 1 mJ tras la amplificación.

La primera mejora de la técnica de CPA ocurrió muy poco después de la aparición del artículo, cuando la fibra utilizada para estirar el pulso se reemplazó por una doble red de difracción. Se obtuvo una amplificación de los pulsos desde el nivel del nanojoule a los julios (P. Maine et al., 1998), es decir, un aumento de nueve órdenes de magnitud en la energía por pulso. En la figura 4 se muestra una configuración estándar de CPA.

La invención del CPA dio lugar a nuevas áreas de investigación y aplicaciones. Como por ejemplo, la ablación de material con alta precisión (figura 5).

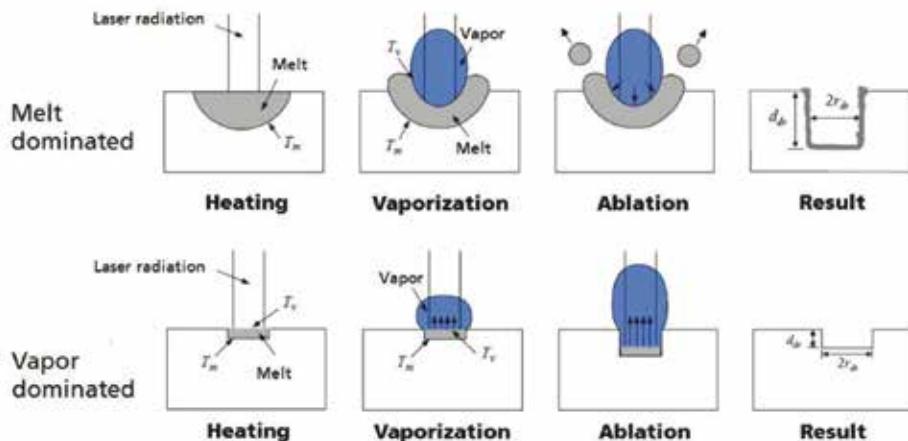


Figura 5. Comparación de la ablación de material en un proceso dominado por fusión con pulsos de milisegundos (arriba) y en un proceso dominado por vaporización con pulsos de femtosegundos (abajo).

Poco después de la invención de CPA, surgió el acrónimo T3, para describir un láser de teravatio de mesa. Los parámetros típicos para los primeros sistemas Nd: glass fueron 1 J / pulso y una duración de pulso de aproximadamente 1 ps. Se obtuvieron pulsos más cortos, por debajo de 100 fs, utilizando Ti: zafiro. Pronto surgió la idea de un sistema láser de petavatios, pero no se logró hasta 1999 en el Laboratorio Nacional Lawrence Livermore (M.D. Perry et al., 1999).

Pero un petavatio no era un límite superior. Muchos proyectos, ahora en desarrollo, buscan una mayor potencia e intensidad. Por ejemplo, la instalación de Beamlines de Extreme Light Infrastructure (ELI) en Praga, República Checa, incluirá un sistema láser de 10 petavatios. La física de campos intensos podría abrir ventanas a nuevos estados extremos de la materia, como los dominados por la radiación, los cuánticos de alta presión, la materia densa caliente (WDM) y los plasmas ultra-relativistas. La física de alta densidad de energía (HEDP) es de fundamental importancia para la investigación en el campo de la astrofísica de laboratorio y la fusión por confinamiento inercial.

Un segundo aspecto de igual importancia para determinar la frontera de la *física de alta intensidad* fue que la tecnología CPA permitió que los sistemas láser con alta potencia de pico, pero modesta energía del pulso, alcanzaran altas tasas de repetición. Los láseres de mesa con un precio asequible (T3) ahora podrían emitir pulsos a una velocidad de 10 Hz con una potencia máxima igual a la alcanzada por láseres muy grandes y costosos utilizados en experimentos de confinamiento inercial para la fusión nuclear. Estos sistemas de mesa abrieron nuevas áreas de investigación, como la física de campo fuerte, la ciencia de attosegundos (10-18 s) o la aceleración láser-plasma.

■ Aplicaciones del CPA

Un tercer aspecto práctico de la tecnología de CPA fue que permitió construir sistemas láser pulsados, compactos y fáciles de usar, aptos para aplicaciones industriales y médicas, además de la investigación física básica. La tecnología CPA abrió una amplia gama de áreas de investigación debido a la disponibilidad generalizada de láseres de pulsos ultra cortos de alta potencia con altas tasas de repetición.

Física de campo fuerte y ciencia de attosegundos

Un ejemplo es la Física de campo fuerte y la ciencia de attosegundos. Los átomos y moléculas expuestas a la luz de baja intensidad no cambian sus propiedades como consecuencia de la interacción con la luz. Si la luz se sintoniza para ser resonante con una transición se puede producir una excitación y, si la energía del fotón es suficientemente alta, se puede llegar a liberar un electrón en un proceso de ionización. Cuando la intensidad del campo de luz incidente es comparable a la fuerza de Coulomb existente en átomos o moléculas se alcanza el régimen de campo fuerte de la física atómica (L.V. Keldysh et al., 1965).

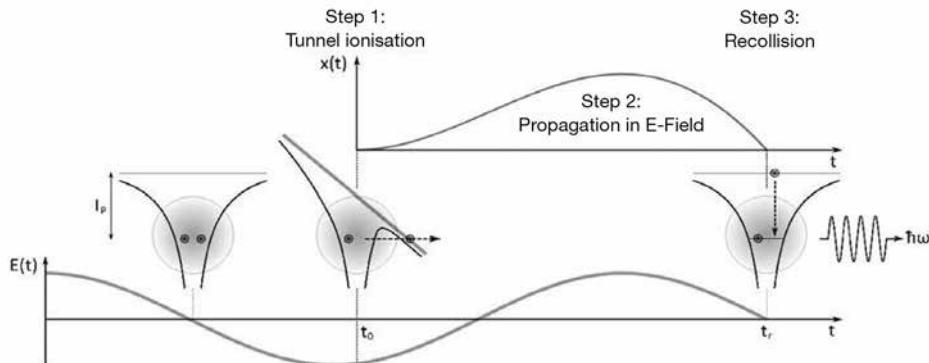


Figura 6. Ilustración del modelo de tres pasos de HHG. En el primer paso, el campo del láser provoca la ionización de túneles; en el segundo paso, el campo del láser acelera el electrón. Cuando el campo se invierte en el siguiente semicírculo, el electrón libre puede volver al ion y recombinarse. En este tercer paso, se emite un fotón ultravioleta extremo. Reproducido de J.P. Marangos y M. Oppermann, Attosecond generación y física de campo alto, en Ultrafast Non-Linear Optics (Scottish Graduate Series), R. Thomson, ed., Springer, Nueva York, p. 45 (2013).

El proceso de ionización bajo un fuerte campo láser produce fenómenos físicos interesantes. El átomo puede ionizarse absorbiendo muchos más fotones de los necesarios, lo que lleva a la expulsión de electrones con una energía cinética muy alta, un proceso denominado ionización por encima del umbral (ATI). La Generación de Armónicos de Alto orden de la luz láser se descubrió sin la tecnología CPA, pero su exploración generalizada fue una consecuencia directa de la aparición de la CPA. La figura 6 muestra el modelo de tres pasos para la generación de armónicos de alto orden (HHG).

La tecnología láser de femtosegundo desarrollada durante los años 60, 70 y 80 no pudo romper la barrera de 1 fs de duración de pulso. Poco después de los primeros experimentos GAA, se sugirió que, en analogía con la técnica de mode-locking (bloqueo de modos), los armónicos de alto orden podrían llevar a pulsos más cortos que 1 fs. Una década más tarde, después de desarrollar muchas mejoras en la Generación de Armónicos de Alto orden mediante láseres basados en CPA, se observaron experimentalmente los primeros pulsos de attosegundos (P.M. Paul et al., 2001). Este fue el nacimiento de un nuevo campo de investigación: la ciencia de attosegundos (figura 7). Por primera vez se podría probar la dinámica de los electrones dentro de los átomos, las moléculas y la materia condensada (F. Calegari et al., 2016).

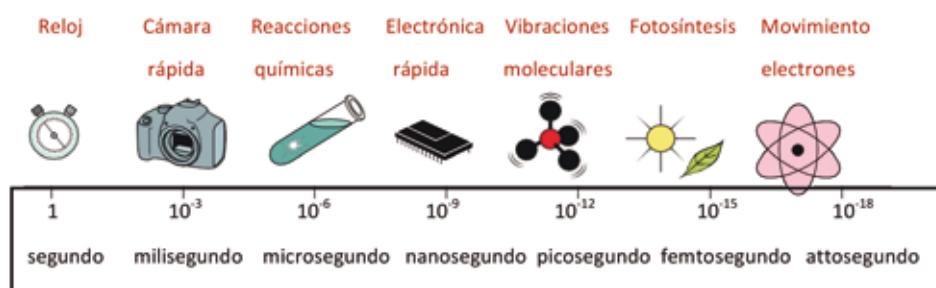


Figura 7. Cuanto más rápido sea el pulso de luz más rápidos son los movimientos que se pueden observar. Por ejemplo, ahora se puede observar el movimiento de electrones entorno a su núcleo con una cámara de attosegundos.

Aceleración láser-plasma

Actualmente, la tecnología de los aceleradores está dominada por los aceleradores de radiofrecuencia (RF) que operan en un rango de frecuencia de 100 MHz hasta varios gigahertz. Esta tecnología es madura, robusta y cumple los requerimientos operativos de muchos aceleradores. Sin embargo, tiene algunas desventajas. Si el objetivo es la construcción de un acelerador en la frontera de alta energía, se requiere que el acelerador sea muy grande y, por lo tanto, muy costoso. Cuando se necesitan partículas de alta energía (la mayoría de las veces protones) para, por ejemplo, aplicar radioterapia a tumores, un acelerador de RF resulta voluminoso, pesado y difícil de instalar en un entorno hospitalario. Los investigadores sugirieron, en 1979, que un láser intenso podría generar una onda de plasma (*estela del campo*) que podría acelerar los electrones a 1 GeV en una

distancia de 1 cm (T. Tajima et al., 1979). La clave para lograr un gradiente de aceleración tan alto es tener un láser de alta potencia. La figura 8 ilustra el principio de la aceleración láser-plasma.

Un haz de electrones ubicado en la fase apropiada detrás del láser se enfocará transversalmente y también se acelerará longitudinalmente (o desacelerará) para alcanzar altas energías en una distancia muy corta.



Figura 8. Ilustración esquemática de la aceleración láser-plasma. La presión de radiación de un pulso de láser intenso desplaza a los electrones en un canal de plasma, iniciando oscilaciones de plasma y dando como resultado una “estela” que consiste en una sucesión de regiones con carga eléctrica positiva y negativa detrás del láser. Este fenómeno es parecido a la estela que aparece en la superficie del agua tras el paso de una lancha motora (cortesía de Berkeley lab.).

En el Lawrence Berkeley National Laboratory, en California, se usa un láser de petawatios para acelerar electrones a 4.2 GeV a una distancia de 9 cm. Este es un gradiente de aceleración de al menos dos órdenes de magnitud superior a lo que se puede obtener con tecnología RF. Sin embargo, aún quedan muchos retos antes de que los aceleradores láser se puedan usar para aplicaciones médicas.

Láseres de alta intensidad en la industria y la medicina

Los pulsos de láser ultra cortos de alta intensidad son muy útiles para tratar materiales en los que el aporte de un exceso de energía produciría un pequeño daño colateral en el entorno del volumen de interacción deseado. Para evitar este efecto perjudicial para el material, se necesita controlar la energía de una manera muy precisa. La tecnología CPA ha hecho posible construir sistemas láser compactos y fáciles de usar, de forma que el nivel de intensidad se pueda ajustar para que sea óptimo para cada aplicación: por ejemplo, niveles más bajos para el tratamiento térmico y más altos para la eliminación de material. Esto les hace especialmente útiles para aplicaciones industriales y médicas, como

por ejemplo, para fabricar los orificios de los *stents* que se pueden perforar con láseres de femtosegundos.

Últimamente, los láseres de fermtosegundo se usan de forma generalizada en procedimientos quirúrgicos refractivos para tratar la miopía y el astigmatismo. En la cirugía LASIK (*keratomileusis in situ asistida por láser*; ver figura 9), un láser de femtosegundo realiza un corte de alta precisión para hacer el colgajo corneal necesario para que el láser excimer tenga acceso y remodele el estroma corneal. Con la introducción de un procedimiento de láser de femtosegundo todo en uno (W. Sekundo et al., 2011), que no requiere la creación de un colgajo, se crea una incisión muy pequeña de aproximadamente 4 mm o menos para eliminar la lente refractiva foto-ablada. Al retirar la lente cambia la forma de la córnea, de modo

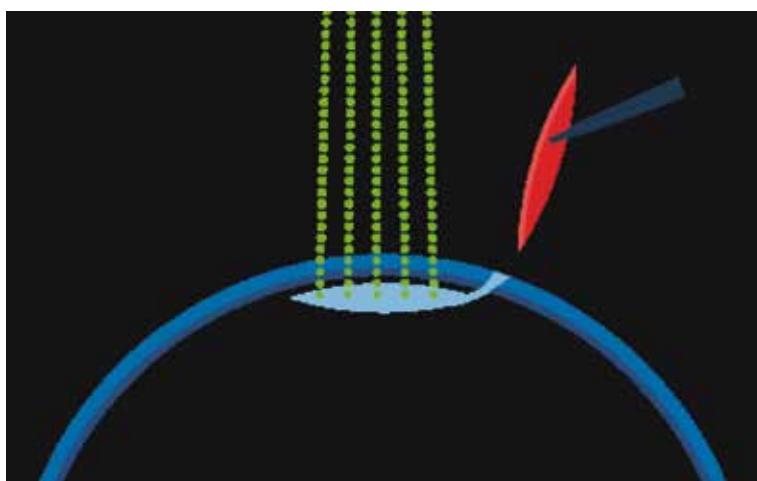


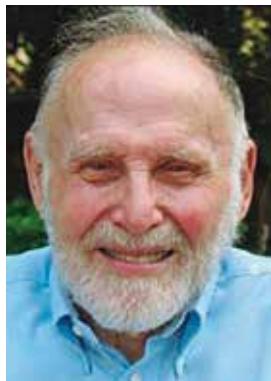
Figura 9. Ilustración esquemática de un procedimiento quirúrgico refractivo con láser de femtosegundo todo en uno. Las líneas de puntos verdes representan los haces de un láser de femtosegundo basado en CPA que funciona a energías de pulso bastante bajas de 120 nJ / pulso, pero a una tasa de repetición alta de más de 100 kHz. El rayo láser se mueve continuamente en círculos con radios decrecientes, como en una espiral que se mueve hacia adentro. El láser de femtosegundo crea dentro de la córnea una pequeña porción de tejido con forma circular, una lente, que se eliminará. El láser también se utiliza para crear una pequeña incisión en la córnea a través de la cual se retira mecánicamente la lente. El láser se enfoca a unos pocos micrómetros, de modo que el láser que crea la lente puede posicionarse con alta precisión. La lente es típicamente de 6 mm de diámetro y 100 µm de espesor en el centro. Al retirar la lente, la distancia focal se prolonga, de modo que el foco se mueve hacia la retina y se corrige la miopía.

que se obtiene la corrección refractiva deseada. La energía típica de los pulsos de femtosegundos es entorno a los 120 nJ.

Por tanto, la invención de la técnica de CPA por Mourou y Strickland ha abierto muchas vías para investigadores, tanto en ciencias básicas como aplicadas, lo que ha producido hasta ahora una serie de aplicaciones exitosas. Sin embargo, el límite de las aplicaciones de la CPA está aún por alcanzar.

■ Biografías

Arthur Ashkin



Arthur Ashkin.

Imagen cedida por la OSA.

Arthur Ashkin nació el 2 de septiembre de 1922 en la ciudad de Nueva York. Cursó el grado en física en la Universidad de Columbia, en Nueva York, en 1947 y realizó el doctorado en física nuclear por la Universidad de Cornell en 1952. Trabajó para los Laboratorios Bell, primero en Murray Hill, Nueva Jersey, y luego en Holmdel, Nueva Jersey, donde pasó la última parte de su carrera hasta que se jubiló en 1992. En 1970, Ashkin utilizó un haz láser para atrapar y mover pequeñas esferas transparentes. El tamaño de las esferas fue aumentando desde 0.59 a 2.68 micras (1 micra = 10^{-6} metros). En este contexto, Ashkin y sus colegas inventaron, en 1986, las pinzas ópticas que, con un único láser enfocado por un

objetivo de microscopio, lograban atrapar partículas. Un compañero de Ashkin en este trabajo, Steven Chu, quien también trabajó en los Laboratorios Bell, usó esta técnica para atrapar átomos individuales, por lo que fue galardonado con el Premio Nobel de Física en 1997.

Ashkin, sin embargo, estaba más interesado en usar las pinzas ópticas para estudiar células, virus y bacterias. Cambió el láser verde con el que había conseguido los primeros resultados por uno emitiendo en el infrarrojo, que permitía manipular elementos biológicos sin dañarlos ya que tenía un haz menos intenso que el verde. Usó sus pinzas ópticas para estudiar la fuerza que las moléculas usaban para mover orgánulos en las células. Las pinzas ópticas se han convertido en un método ampliamente utilizado para estudiar la vida microscópica y sus sistemas moleculares sin dañarlos.

Estas son algunas fechas significativas en su carrera:

1942-1946: Miembro permanente del Massachusetts Institute of Technology (MIT) Radiation Laboratory, Columbia University Satellite.

1947: Obtuvo el BA por la Columbia University, New York (N.Y.).

1952: Obtuvo PhD en Física por la Cornell University, Ithaca (N.Y.).

1952-1992: Miembro del Personal Técnico (1952-1963); Director del Departamento de Laser Science (1963-1987) y Miembro del Personal Técnico (1988-1992) en los Laboratorios de la Bell Telephone, Murray Hill (N.J.).

1984: Miembro de la National Academy of Engineering.

1996: Miembro de la National Academy of Sciences.

2004: Galardonado con el Harvey Prize, Technion (Israel Institute of Technology).

2009: Miembro de la The Optical Society.

2018: Galardonado con el Nobel Prize en Física “por sus invenciones innovadoras en el campo de la física láser, por las pinzas ópticas y su aplicación a sistemas biológicos”.

Donna Strickland



Donna Strickland nació el 27 de Mayo de 1959 en Guelph, Ontario, Canada.

Strickland recibió su licenciatura en ingeniería física de la Universidad McMaster en Hamilton, Ontario, en 1981. Fue a la Universidad de Rochester en Rochester, Nueva York, para realizar su posgrado, donde Mourou era su supervisor doctoral. Recibió su doctorado de esa institución en 1989.

Donna Strickland.
Imagen cedida por el AIP.

A mediados de la década de 1980, la intensidad de un pulso láser corto alcanzó una meseta porque era

imposible amplificar ese pulso sin dañar el sistema láser. Strickland y Mourou idearon un método en el que se estiraba temporalmente un pulso de láser corto para reducir su potencia máxima por unidad de tiempo. (Cuando el pulso se estira, la frecuencia de la luz láser experimenta un cambio llamado chirrido, de ahí el nombre de la técnica). Este pulso, una vez estirado, podría amplificarse ya de una manera segura dada su baja potencia máxima. El pulso se comprimiría de nuevo para lograr un pulso corto, aumentando así su intensidad máxima.

En 1985, junto a Mourou, presentaron el estudio “Compression of amplified chirped optical pulses” (CPA). Este artículo fue el primero de Strickland. Desde la invención del CPA, la intensidad que se puede alcanzar en un pulso láser de corta duración ha aumentado al rango de petawatt (1 petawatt = 10¹⁵ vatios), y el tiempo de un pulso ha disminuido a un femtosegundo (10-15 segundos). La técnica conocida como amplificación de pulso *chirped* o CPA, se convirtió muy pronto en la herramienta estándar para obtener láseres de alta intensidad, utilizados desde entonces en millones de cirugías del ojo. Estos pulsos de láser intensos y cortos se utilizan ahora en la industria para cortes precisos y en medicina para la cirugía LASIK.

Strickland fue investigadora asociada en el National Research Council de Canadá en Ottawa desde 1988 hasta 1991. Luego trabajó en la división de láser del Laboratorio Nacional Lawrence Livermore en Livermore, California, desde 1991 hasta 1992. Desde 1992 hasta 1997 perteneció al personal técnico del Centro de tecnología avanzada para materiales fotónicos y optoelectrónicos de la Universidad de Princeton. Se unió al departamento de física de la Universidad de Waterloo en 1997, donde se convirtió en profesora asociada.

Estas son algunas fechas significativas en su carrera:

1981: Se licenció en ingeniería física en la McMaster University.

1985: Presentó el estudio “Compression of amplified chirped optical pulses”.

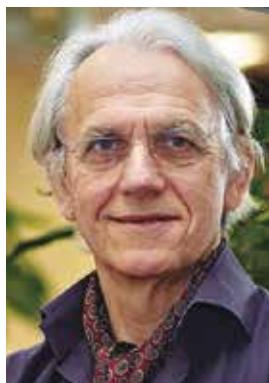
1989: Obtuvo su doctorado en física especializado en óptica en la University of Rochester, con la tesis “Development of an ultra-bright laser and an application to multi-photon ionization”.

1988-1991: Perteneció al personal técnico del Centro de tecnología avanzada para materiales fotónicos y optoelectrónicos de la Universidad de Princeton.

1997: Profesora en el Departamento de Física y Astronomía de la University of Waterloo.

2018: Fue galardonada con el Premio Nobel de Física siendo la tercera mujer en ganar esa categoría.

Gérard Mourou



Gérard Mourou.
Imagen cedida por la
American Physical Society.

Gérard Mourou nació el 22 de junio de 1944 en Albertville, France.

Mourou recibió un diploma en física de la Universidad de Grenoble Alpes, en 1967. Luego realizó su tesis doctoral en la Universidad Laval en la ciudad de Quebec, y recibió su doctorado de la Universidad Pierre and Marie Curie (ahora Universidad de Sorbonne) en París, en 1973.

Mourou tuvo una beca postdoctoral en la Universidad de California en San Diego y pasó tres años en la École Polytechnique de París. Luego se unió al Laboratorio de Láser Energético en la Universidad de Rochester.

En la década de 1970, la potencia máxima que se podía suministrar en un pulso corto de luz láser alcanzó un límite más allá del cual una amplificación adicional del pulso dañaría el instrumento. En 1985, Mourou y Strickland idearon un método denominado “*chirped pulse amplification*” o CPA para generar pulsos láser potentes cortos. El pulso se estiró temporalmente para reducir su potencia máxima. Ese pulso con una menor intensidad de pico se amplificó de forma segura. El pulso se amplificó aún más al comprimirlo temporalmente. La técnica CPA se ha utilizado en todos los campos de la ciencia, la industria y la medicina donde era necesario liberar una gran energía en un corto intervalo temporal. Una de las aplicaciones más populares es la cirugía ocular LASIK.

En 1988, Mourou se unió a la Universidad de Michigan en Ann Arbor, donde fundó el Centro de Ultrafast Optical Science. Regresó a Francia en 2005 y fue director del Laboratorio de Óptica Aplicada en la École Polytechnique hasta 2008. Impulsó la ciencia láser en Europa a través de su propuesta de una infraestructura

de luz extrema que consta de tres instalaciones con láseres extremadamente potentes en la República Checa, Rumanía y Hungría.

Estas son algunas fechas significativas en su carrera:

1988: Director fundador del Center for Ultrafast Optical Science (CUOS) en la Universidad de Michigan.

1994: Fue profesor visitante en las universidades de Tokio y Grenoble.

1994: Descubrió el equilibrio entre la refracción autoenfocada (efecto Kerr).

1995: Recibió el R. W. Wood Prize de la OSA.

1997: Recibió el SPIE Harold E. Edgerton Award.

2004: Recibió el IEEE LEOS Quantum Electronics Award.

2005: Director del Laboratoire d'Optique Appliquée en la ENSTA. Profesor y miembro de Haut Collège en École Polytechnique.

2005: Recibió el Willis E. Lamb Award for Laser Science and Quantum Optics.

2007: Recibió el Premio Lazare Carnot.

2009: Recibió el Premio Charles H. Townes otorgado por la Optical Society of America.

2012: Recibió la Legión de Honor.

2018: Fue galardonado con el Premio Nobel de Física, junto con la canadiense Donna Strickland, por su trabajo en la amplificación de pulso “chirped”.

■ Bibliografía

A. Ashkin, *Acceleration and trapping of particles by radiation pressure*, Phys. Rev. Lett. 24, 156 (1970).

- A. Ashkin, *Force of a single-beam gradient laser trap on a dielectric sphere in the ray optics regime*, Biophys. J. 61, 569 (1992).
- A. Ashkin, J.M. Dziedzic, J.E. Bjorkholm and S. Chu, *Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles*, Opt. Lett. 11, 288 (1986).
- S.M. Block, D.F. Blair and H.C. Berg, *Compliance of bacterial flagella measured with optical tweezers*, Nature 338, 514 (1989).
- F. Calegari, G. Sansone, S. Stagira, C. Vozzi and M. Nisoli, *Advances in attosecond science*, J. Phys. B 49, 062001 (2016).
- Einstein, A (1917). “Zur Quantentheorie der Strahlung”. Physikalische Zeitschrift. 18, 121–128 (1917).
- E.P. Ippen, C.V. Shank and A. Dienes, *Passive mode locking of the cw dye laser*, Appl. Phys. Lett. 21, 348 (1972).
- L.V. Keldysh, *Ionization in the field of a strong electromagnetic wave*, Sov. Phys. JETP 20, 1307 (1965).
- T.H. Maiman, *Stimulated optical radiation in ruby*, Nature 187, 493 (1960).
- P. Maine, D. Strickland, P. Bado, M. Pessot and G. Mourou, *Generation of ultrahigh peak power pulses by chirped pulse amplification*, IEEE J. Quantum Electron. QE-24, 398 (1988).
- P.M. Paul, E.S. Toma, P. Breger, G. Mullot, F. Augé, Ph. Balcou, H.G. Muller and P. Agostini, *Observation of a train of attosecond pulses from high harmonic generation*, Science 292, 1689 (2001).
- T.T. Perkins, S.R. Quake, D.E. Smith and S. Chu, *Relaxation of a single DNA molecule observed by optical microscopy*, Science 264, 822 (1994).
- M.D. Perry, D. Pennington, B.C. Stuart, G. Tietbohl, J.A. Britten, C. Brown, S. Herman, B. Golick, M. Kartz, J. Miller, H.T. Powell, M. Vergino and V. Yanovsky, *Petawatt laser pulses*, Opt. Lett. 24, 160 (1999).
- W. Sekundo, K.S. Kunert and M Blum, *Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the corre-*

tion of myopia and myopic astigmatism: results of 6 month prospective study, Br. J. Ophthalmol. 95, 335 (2011) .

Schawlow and C.H. Townes, *Infrared and optical masers*, Phys. Rev. 112, 1940 (1958).

D. Strickland and G. Mourou, *Compression of amplified chirped optical pulses*, Opt. Commun. 56, 219 (1985).

K. Svoboda, C.F. Schmidt, B.J. Schnapp and S.M. Block, *Direct observation of kinesin stepping by optical trapping interferometry*, Nature 365, 721 (1993).

Tajima and J.M. Dawson, *Laser electron accelerator*, Phys. Rev. Lett. 43, 267 (1979).

J.D. Wen, L. Lancaster, C. Hodges, A.C. Zeri, S.H. Yoshimura, H.F. Noller, C. Bustamante and I. Tinoco Jr, *Following translation by single ribosomes one codon at a time*, Nature 452, 598 (2008).





Premio Nobel de Química 2018

FRANCES H. ARNOLD, GEORGE P. SMITH Y SIR GREGORY P. WINTER RECIBEN EL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2018 POR SUS CONTRIBUCIONES A “LA EVOLUCIÓN DIRIGIDA DE ENZIMAS Y A LA PRESENTACIÓN DE PÉPTIDOS Y ANTICUERPOS EN FAGOS”



El anverso de la medalla muestra la efigie de Alfred Nobel con las fechas de su nacimiento NAT MDCCCXXXIII y defunción OB MDCCXCVI. El reverso de la medalla representa la Naturaleza en la forma de la diosa Isis, emergiendo de las nubes y sosteniendo en su mano una cornucopia, mientras el genio de la ciencia mantiene el velo que cubre su austero y enigmático rostro. La inscripción *Inventas vitam iuvat excoluisse per artes*, tomada de la Eneida de Virgilio (sexta canción, versículo 663) rodea la escena. El nombre del laureado aparece en la inscripción inferior junto con la leyenda REG. ACAD. SCIENT. SUEC, referida a la Real Academia Sueca de las Ciencias. Diseñada por Erik Lindberg, es fabricada desde 2012 por Svenska Medalj in Eskilstuna.

Blanca Lizarbe Serra
Sebastián Cerdán García-Esteller

■ Introducción

Frances H. Arnold (Estados Unidos, 1956), George P. Smith (Estados Unidos, 1941) y Sir Gregory P. Winter (Reino Unido, 1951) han recibido el Premio Nobel de Química 2018 por aprovechar los mecanismos de la evolución biológica para obtener, en el laboratorio, nuevas proteínas con propiedades mejoradas respecto a

las existentes previamente en la naturaleza. Frances H. Arnold ha sido galardonada con la mitad del Premio por sus trabajos sobre la evolución dirigida de enzimas, mientras que George P. Smith y Sir Gregory P. Winter han compartido, a partes iguales, la segunda mitad, por sus aportaciones sobre la “pantalla de fagos” (“phage display”) y su utilización para la producción de nuevos anticuerpos monoclonales, respectivamente. La concesión del Premio Nobel enfatiza que las contribuciones de los tres premiados han determinado “el desarrollo de la ingeniería de proteínas actual, contribuyendo significativamente a la mejora del bienestar de la humanidad”.

Esta revisión incluye, en términos divulgativos, una breve introducción al significado de la evolución dirigida de proteínas, una perspectiva histórica y conceptual de sus antecedentes más importantes, una descripción de los conceptos previos necesarios para comprenderlas, una relación sucinta de las contribuciones de los tres premiados y, finalmente, sus biografías abreviadas.

■ Evolución dirigida

Ciertamente, Charles Darwin no hubiera podido intuir, a comienzos del siglo XIX, que su revolucionaria teoría de la evolución de las especies biológicas podría ser utilizada posteriormente para mejorar las propiedades catalíticas de los enzimas, o para desarrollar nuevos anticuerpos monoclonales con capacidad terapéutica optimizada. Darwin propuso en su libro *“El origen de las especies”* (Londres, Noviembre, 1859), que todas las especies biológicas existentes en la actualidad, se originaban filogenéticamente de sus ancestros, mediante un proceso optimizador repetitivo de mutación y adaptación al medio ambiente (figura 1A).

La “selección natural” de Darwin, elige los individuos mejor adaptados a su entorno, de manera que las mejoras adquiridas al azar en su supervivencia, pueden transmitirse reproductivamente a su progenie, iniciando así nuevos ciclos de mutación y selección, que terminan por producir en sucesivas generaciones, los individuos que encontramos en la actualidad.

En términos moleculares, la evolución biológica comienza con el Último Ancestro Universal Común (LUCA, del inglés “Last Universal Common Ancestor”), predecesor de todos los organismos supervivientes en la actualidad. La Biología de Sistemas propone que este organismo contaba solamente con algunos cientos de genes que codificaban la maquinaria necesaria para la replicación, transcripción y

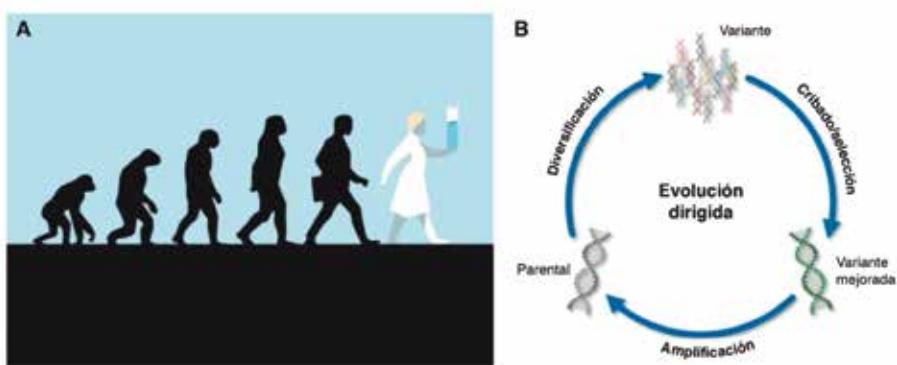


Figura 1A. Evolución darwiniana de las especies biológicas. **B:** Evolución de biomoléculas dirigida químicamente.

traducción, unos pocos transportadores y reguladores transcripcionales, una ATP-sintetasa y enzimas metabólicos para la síntesis de nucleótidos y aminoácidos. En los siguientes 3,8 billones de años, el repertorio de LUCA se amplió con nuevos plegamientos y fusiones de dominios que originaron, por duplicación y divergencia, estructuras mucho más complejas, y familias o superfamilias, de los genes ancestrales. Durante este proceso, el número de enzimas metabólicos se multiplicó, permitiendo a los microorganismos iniciales aprovechar nuevas fuentes de nutrientes y energía. Esta evolución de nuevos enzimas continúa naturalmente en la actualidad, en que los microbios se adaptan continuamente a la introducción incesante en el medio ambiente de sustancias antropogénicas como antibióticos, pesticidas, colorantes sintéticos y explosivos, entre otras.

Los métodos de evolución dirigida desarrollados por los tres galardonados con el Premio Nobel de Química 2018, imitan en el laboratorio el proceso de evolución natural, partiendo de una secuencia genética parental, sometida a sucesivos ciclos de mutación (o recombinación) génica, amplificación y cribado o selección (figura 1B). El procedimiento genera así una librería extensa de genes variantes, que pueden ser cribados masivamente por su eficacia en una función determinada, seleccionando los mejores y amplificándolos, para comenzar nuevos ciclos de optimización de función por mutación, selección y amplificación. Este proceso iterativo ha permitido disponer en la actualidad de enzimas con propiedades cinéticas mejoradas o capaces de realizar reacciones previamente inexistentes en la naturaleza, y de péptidos o proteínas de unión inmunodirigidas, con repercusiones trascendentales en el tratamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas y del cáncer metastásico.

■ Antecedentes e inspiración

La ingeniería proteica involucra la sustitución selectiva de uno, o más, aminoácidos de la secuencia primaria de la proteína investigada con el objeto de estudiar y modificar su función. Esto permite analizar específicamente la influencia del remplazamiento realizado en las propiedades de las proteínas producidas. Las modificaciones en la secuencia de aminoácidos se introducen mediante una (o más) mutaciones en el gen que codifica para la proteína, y su posterior amplificación o clonaje *in vitro*. Como consecuencia, los avances en la ingeniería de proteínas se han producido con posterioridad al descubrimiento y desarrollo de las herramientas de ingeniería genética que permitieron la secuenciación, manipulación, clonaje y cribado de los genes correspondientes.

La tabla 1 recoge los principales antecedentes de la ingeniería genética y de proteínas actual, reflejados en los Premios Nobel que los reconocieron. En este contexto, la perspectiva histórica de la ingeniería de proteínas permite describirla hoy como el principal resultado de una serie de fundamentales aportaciones previas, tanto metodológicas como conceptuales.

Por su decisiva influencia en el desarrollo de la ingeniería de proteínas actual, merecen destacarse, en primer lugar, las contribuciones seminales de Frederick Sanger (Cambridge, UK), que desarrolló los métodos de secuenciación de proteínas (Premio Nobel de Química 1958) y ácidos nucleicos (Premio Nobel de Química 1980). También merecen destacarse las contribuciones de Holley, Khorana y Nirenberg (Premios Nobel de Fisiología y Medicina 1968) que permitieron conocer el código genético asociado a la síntesis de proteínas, las de Arber, Nathans y Smith (Premios Nobel de Fisiología y Medicina 1978), Lindahl, Modrich y A. Sankar (Premio Nobel de Química 2015) que permitieron “cortar” y “pegar” plásmidos bacterianos con secuencias específicas de nucleótidos y las de Mullis y Smith (Premios Nobel de Química 1993) que permitieron clonar, amplificar y mutar secuencias de nucleótidos mediante sus métodos de Reacción en Cadena de la Polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR) y mutagénesis dirigida, respectivamente. En el campo de los anticuerpos, merecen mención especial las aportaciones de Edelman y Porter (Premios Nobel de Fisiología y Medicina 1972) que permitieron conocer la secuencia primaria de los anticuerpos, las de Jerne, Köhler y Milstein (Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1984) que desarrollaron los anticuerpos monoclonales, y las de Tonegawa (Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1987) que estableció las bases genéticas de la diversidad de los anticuerpos.

Tabla 1. Premios Nobel en el desarrollo de la ingeniería de proteínas.

Año/Especialidad	Premiado(s)	Actividad Premiada
1958: Química	F. Sanger (UK)	Estructura (primaria) de proteínas, especialmente insulina
1959: Fisiología y Medicina	S. Ochoa (USA), A. Kornberg (USA)	Mecanismo de la síntesis biológica de los ácidos nucleicos
1965: Fisiología y Medicina	F. Jacob (FR), A. Lwoff (FR) J. Monod (FR)	Control genético de la biosíntesis de enzimas y virus
1968: Fisiología y Medicina	R. Holley, (USA), H.G. Khorana (USA), M. Niremberg (USA)	Interpretación del código genético y su función en la síntesis de proteínas
1972: Química	C.R.B. Anfinsen (USA), S. Moore (USA), W.H. Stein (USA)	Relación entre la secuencia de aminoácidos y la actividad catalítica del centro activo de la ribonucleasa
1972: Fisiología y Medicina	G.M. Edelman (USA), R.R. Porter (UK)	Estructura primaria de los anticuerpos
1978: Fisiología y Medicina	W. Arber (CH), D. Nathans (USA), H.O. Smith (USA)	Enzimas de restricción y sus aplicaciones en genética molecular
1980: Química	P. Berg (USA), W. Gilbert (USA), F. Sanger (UK)	Bioquímica de los ácidos nucleicos en especial del DNA recombinante y determinación de la secuencia de nucleótidos de los ácidos nucléicos
1984: Fisiología y Medicina	N.J. Jerne (CH), G.F. Köhler (CH), C. Milstein (UK)	Especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune y producción de anticuerpos monoclonales
1987: Fisiología y Medicina	S. Tonegawa (USA)	Principios genéticos de diversidad en los anticuerpos
1993: Química	K.B. Mullis (USA), Smith (CND)	Polymerase Chain Reaction (PCR) y mutagénesis dirigida de oligonucleótidos y sus aplicaciones a proteínas
2015: Química	T. Lindahl (UK), P. Modrich (USA), A. Sankar (USA)	Por sus estudios mecanísticos de la reparación de DNA

La secuenciación del genoma humano, en 2002, supuso un hito fundamental en Biología y Medicina. Permitió conocer la secuencia completa de nucleótidos de los aproximadamente 50.000 genes que constituyen el genoma humano. Sin embargo, esta aportación no fue distinguida con el Premio Nobel, muy posiblemente por constituir un desarrollo metodológico posterior de los métodos pioneros de Sanger aunque, en ese mismo año se concedió el Nobel de Fisiología y Medicina a Brenner, Horwitz y Sulston que habían participado en el proyecto del genoma humano, “por sus contribuciones a la regulación genética del desarrollo de órganos y de la muerte celular programada”.

En este contexto, con el genoma humano secuenciado, hacían falta aún herramientas que pudieran asignar, cada uno de los genes secuenciados a las proteínas específicas resultantes de su expresión. George P. Smith contribuyó entonces su elegante método de la “pantalla de fagos” (“phage display”), que permitía identificar la proteína asociada a un gen, mediante su expresión selectiva sobre la cápsida de un virus bacteriófago (en adelante “fago”) y su identificación posterior mediante anticuerpos específicos. Este método revolucionario permitía de esta manera, relacionar directamente un determinado gen, con la proteína que expresa. Sir Gregory P. Winter extendió el método a la producción de anticuerpos monoclonales humanizados, recombinando las secuencias genéticas de las regiones constantes y variables de anticuerpos murinos y humanos. El método de Winter superaba muchas de las dificultades inherentes a los monoclonales generados previamente mediante la tecnología de hibridomas, permitiendo aumentar la afinidad en las reacciones antígeno-anticuerpo, disminuir la inmunogenicidad de los anticuerpos mediante su humanización y permitir la generación industrial de grandes cantidades de anticuerpos monoclonales, todas ellas circunstancias con enorme repercusión en la industria farmacéutica. Finalmente, Frances H. Arnold, extendió la metodología de PCR y mutagénesis dirigida de Mullis y Smith, para generar una gran variedad de mutaciones sobre el gen de un enzima, y seleccionar en el laboratorio, “evolutivamente”, las más adecuadas mediante ciclos sucesivos de mutación y selección.

La figura 2 resume los hitos más recientes en el desarrollo de la ingeniería de proteínas actual. Brevemente, los primeros estudios de mutagénesis dirigida utilizaron, a finales de 1982, enzimas cuyo mecanismo era bien conocido, como la tirosil-RNA-sintetasa o la β -lactamasa, para explorar su eficacia catalítica introduciendo mutaciones en su centro activo. Los cambios iniciales en tan sólo uno, o dos aminoácidos, continuaron más tarde con cambios en la estructura secundaria o incluso terciaria. En este sentido, la producción de insulinas sintéticas y su

puesta en el mercado en 1996, representó un hito para la industria farmacéutica actual. El diseño y construcción de nuevas proteínas modificadas y el análisis posterior de sus propiedades, terminaron por configurar así todo un nuevo campo del conocimiento, conocido desde entonces, como ingeniería de proteínas.

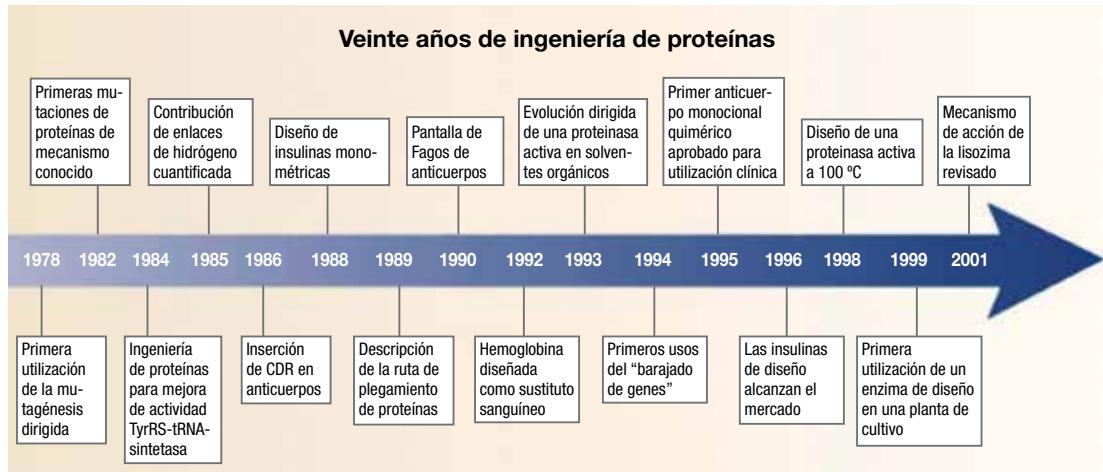


Figura 2. Evolución temporal de los eventos más destacables de la ingeniería de proteínas en el siglo XX.

■ Conceptos previos

Por su especial relevancia para la comprensión de las contribuciones de los tres premiados con el Nobel de Química 2018, describimos a continuación algu-

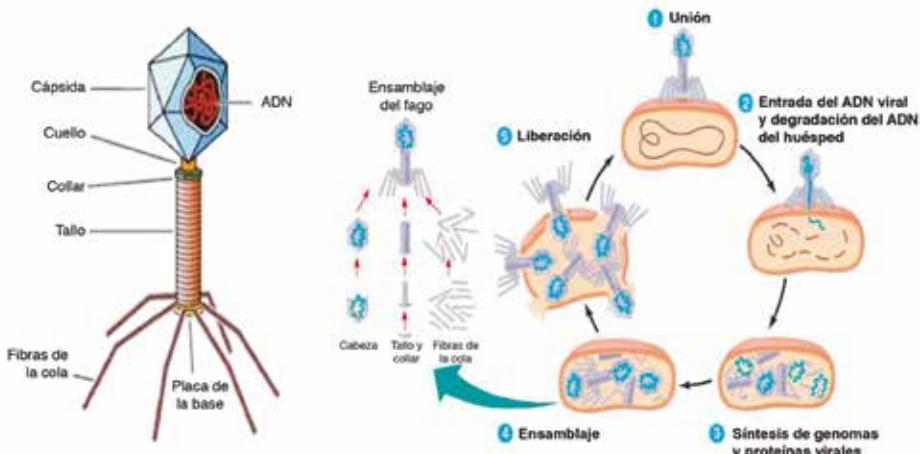


Figura 3. Estructura general de los virus bacteriófagos y su ciclo de infección y reproducción.

nos conceptos previos de especial significación, como la tecnología de los virus bacteriófagos, la metodología de la “Polymerase Chain Reaction” (PCR), los abordajes de mutagénesis dirigida y algunos elementos básicos sobre la estructura y función de los anticuerpos.

Los virus bacteriófagos constan básicamente de una cabeza o cápsida, que incluye su material genético, un tallo que se fija a la bacteria receptora y unas fibras o pies que permiten su estabilización sobre la superficie bacteriana. Su material genético está constituido por una doble hebra de DNA circular que contiene tan

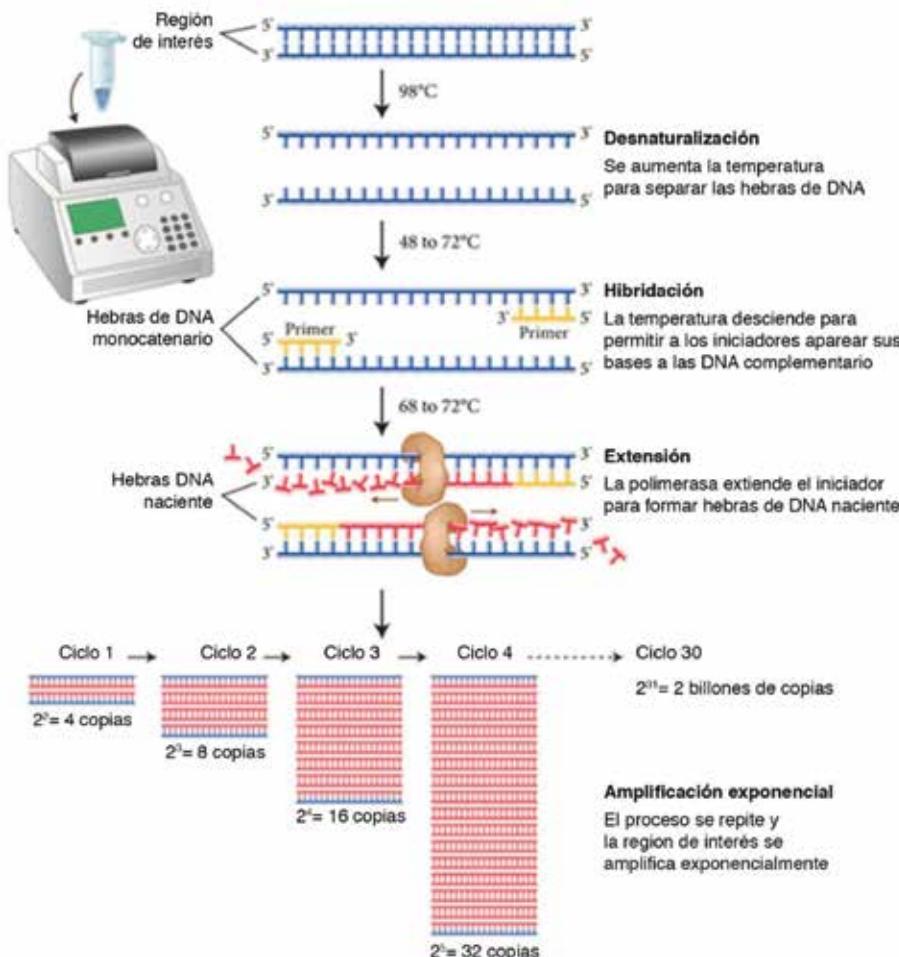


Figura 4. Amplificación exponencial de la expresión de genes mediante el método de la Reacción en Cadena de Polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR).

sólo unos pocos genes incluyendo una endonucleasa y proteínas de replicación asociadas que permiten su duplicación exponencial en el citoplasma bacteriano, las proteínas de la cápsida, tallo y fibras terminales y su mecanismo de ensamblaje. Una vez fijado a su receptor bacteriano, el fago “inyecta” su material genético en la bacteria huésped, insertándose en su cromosoma y generando numerosas copias del fago que terminan por destruir la bacteria huésped, liberándose y procediendo a nuevos ciclos de infección. Los fagos se convirtieron pronto, por su simplicidad genética y elevada capacidad de reproducción, en herramientas fundamentales de la biología molecular, contribuyendo decisivamente a los desarrollos de la evolución dirigida de proteínas reconocidos con el Nobel de Química 2018.

El procedimiento PCR permite generar múltiples copias de un gen, mediante la repetición iterativa de ciclos térmicos de desnaturización, hibridación y elongación (figura 4). Una vez seleccionado el plásmido o gen a amplificar, se desnaturiza su doble hélice de DNA a dos hebras simples y complementarias, por calentamiento a 95° C. La muestra se enfria posteriormente a 55° C y las dos hebras simples se exponen a secuencias iniciadoras de replicación (“primers”), que hibridan sobre su secuencia complementaria en cada una de las hebras del DNA desnaturizado. Seguidamente, un calentamiento a 75° C, permite actuar a la DNA polimerasa, elongando las dos hebras iniciales de DNA con nucleótidos adicionales hasta terminar produciendo cuatro copias de DNA de doble hélice, idénticas a la inicial. Sucesivos ciclos térmicos de desnaturización, hibridación y elongación permiten realizar amplificaciones exponenciales con 2^3 , 2^4 y 2^5 copias o más, del plásmido inicial.

Otro procedimiento utilizado rutinariamente en la ingeniería de proteínas es la mutagénesis dirigida. Utilizando esta metodología es posible alterar la secuencia de nucleótidos de un gen, sustituyendo selectivamente, uno o más oligonucleótidos de su secuencia, por nucleótidos diferentes (figura 5).

El procedimiento permite cambiar, cualquier aminoácido de una proteína por cualquiera de los restantes diecinueve, al expresar el gen mutado, normalmente utilizando cultivos bacterianos. Existen varios métodos que pueden producir este resultado, basados o no en PCR. Entre ellos merece especial mención el basado en la creación de un oligonucleótido mutagénico iniciador con un residuo mutado, capaz de hibridar en todas sus posiciones (excepto la mutada) con el DNA parental. El DNA replicado contiene la mutación y puede ser amplificado mediante

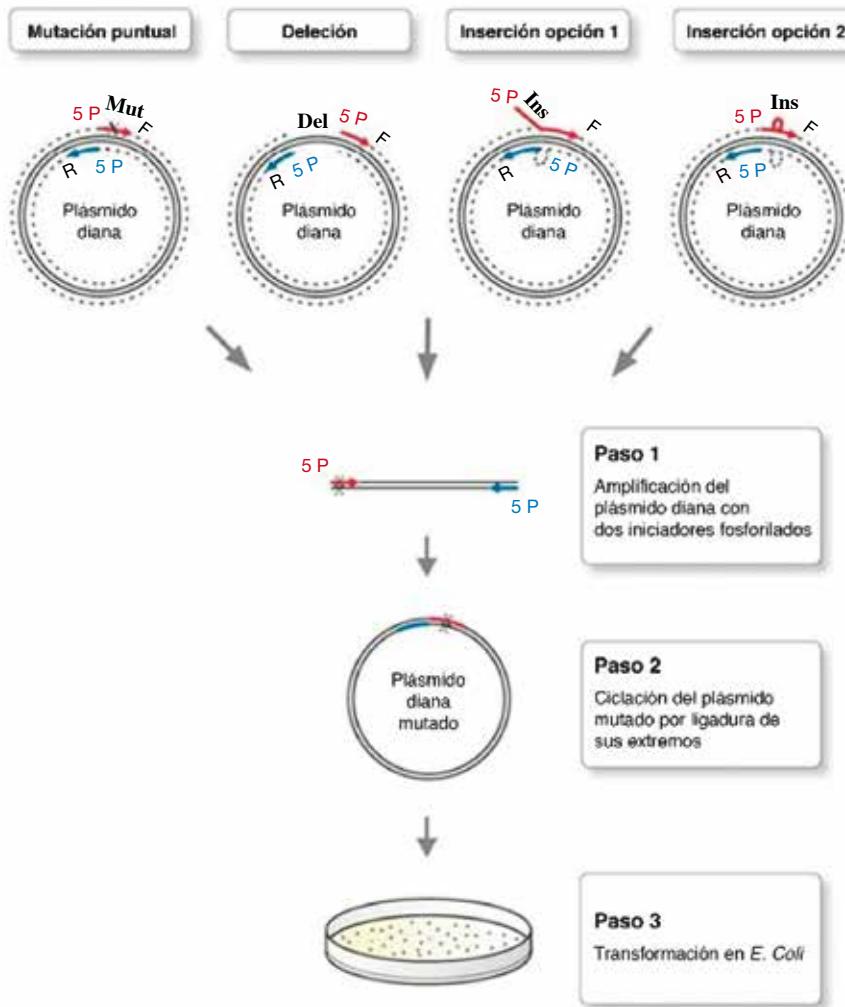


Figura 5. Mutagénesis dirigida. El plásmido diana puede sufrir mutaciones puntuales (Mut), delecciones, e inserciones. El plásmido mutado resultante se amplifica con PCR con dos iniciadores fosforilados, se liga circularmente, y se traduce en un sistema de *E. Coli* para su expresión.

PCR. La mutagénesis dirigida presenta una enorme versatilidad, y además de mutaciones puntuales en un solo nucleótido, pueden introducirse sobre el iniciador múltiples cambios de nucleótidos, delecciones de uno o más nucleótidos, o inserciones de uno o más nucleótidos, resultando en uno, o más, cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína resultante.

Finalmente, describiremos algunos conceptos básicos sobre la estructura y función de los anticuerpos, necesarios para comprender mejor las aportaciones de la evolución dirigida aplicadas a su diseño y producción. Fue Paul Ehrlich (Premio Nobel de Química 1908) quien utilizó por primera vez, en 1891, la palabra *antikörper*, sentenciando que “si dos sustancias originan dos anticuerpos diferentes, ellas mismas deben ser diferentes”. El estudio de los anticuerpos comenzó cuando Kitasato Shibashaburo describió su actividad contra las toxinas de la difteria y el tétanos. Brevemente, Shibashaburo describió que animales infectados con difteria o tétanos sobrevivían a la infección, si eran inyectados con el suero de animales previamente infectados con las mismas toxinas. En su teoría de la “inmunidad humoral”, propuso que un componente del suero podría reaccionar específicamente con el antígeno extraño. Su aportación condujo a Ehrlich a proponer la teoría de “cadena lateral” de interacción antígeno-anticuerpo, anticipando que ciertos receptores en la superficie de las células (“cadenas laterales”) podrían unirse específicamente a las toxinas exógenas como una llave a su cerradura y que esa unión, podría disparar la producción de anticuerpos inmunizantes. Posteriormente, Linus Pauling (Premio Nobel de Química 1954 y de la Paz en 1962) y Astrid Fageraus, describieron que la especificidad de los anticuerpos residía en su estructura cuaternaria y que los anticuerpos se producían principalmente en los linfocitos B, generados en la médula ósea o el bazo. Los progresos posteriores se concentraron en establecer la estructura de los anticuerpos y las bases de su diversidad (figura 6).

Los anticuerpos son macromoléculas en forma de Y. Gerald Edelman describió que la Y estaba compuesta por dos cadenas pesadas “H” (del inglés “Heavy”) y dos cadenas ligeras “L” (del inglés “Light”), unidas por puentes disulfuro sensibles a la digestión por papaina.

Casi simultáneamente, Rodney Porter (un discípulo de Frederick Sanger en la Universidad de Cambridge) describió que los anticuerpos tenían un fragmento constante (Fc) en la base de la Y y otros dos variables (Fab, Antigen binding fraction), en sus brazos, que contenían los sitios de unión al antígeno. Ambos describieron la secuencia primaria de la inmunoglobulina G, por lo que recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1972. Los sitios de unión a antígenos Fab, contienen porciones constantes (C) y variables (V) de las cadenas pesadas (C_H y V_H) y ligeras (C_L y V_L), que conforman el “paratopo” o porción del anticuerpo que se une al antígeno o “epitopo”. Juntas componen el CDR (Complementary Determining Region) que determina la variabilidad y la especificidad del anticuerpo.

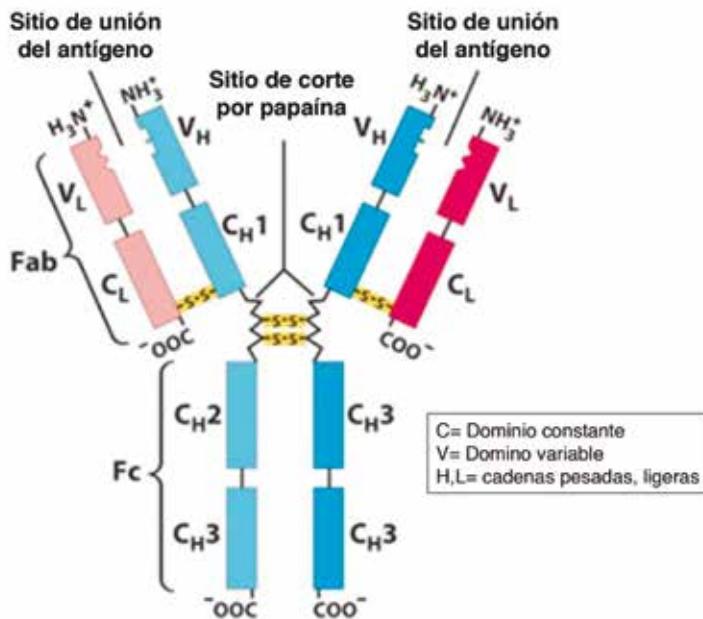


Figura 6. Estructura primaria de los anticuerpos.

La base de la Y permite modular la respuesta inmune, fijándose a receptores celulares de superficie de los linfocitos B (Fc), que consecuentemente liberan citoquinas y atraen a nuevos linfocitos que “opsonizan” (recubren) la toxina. Este fragmento base de la Y, recibe el nombre de fracción cristalizable y está compuesto de dos o tres cadenas pesadas proteicas glicosiladas, donde los oligosacáridos confieren especificidad adicional para su unión al receptor Fc en la superficie de los linfocitos B, o a otras proteínas inmunitarias como el Complemento. Adicionalmente, la respuesta inmune puede recibir la ayuda de linfocitos T (originados en el Timo) que contribuyen a destruir la bacteria o virus invasor.

Cada linfocito B es capaz de producir tan solo un tipo de anticuerpo. Sin embargo, el número de especies invasoras es potencialmente enorme y el sistema inmunitario no resultaría eficaz generando tan solo un tipo de anticuerpo que podría no resultar específico para el invasor.

Resultaba mandatorio explicar entonces, cómo ante una infección, se podían generar linfocitos y anticuerpos específicos contra la misma, por su enorme diversidad potencial. La diversidad en la generación de anticuerpos aparece en

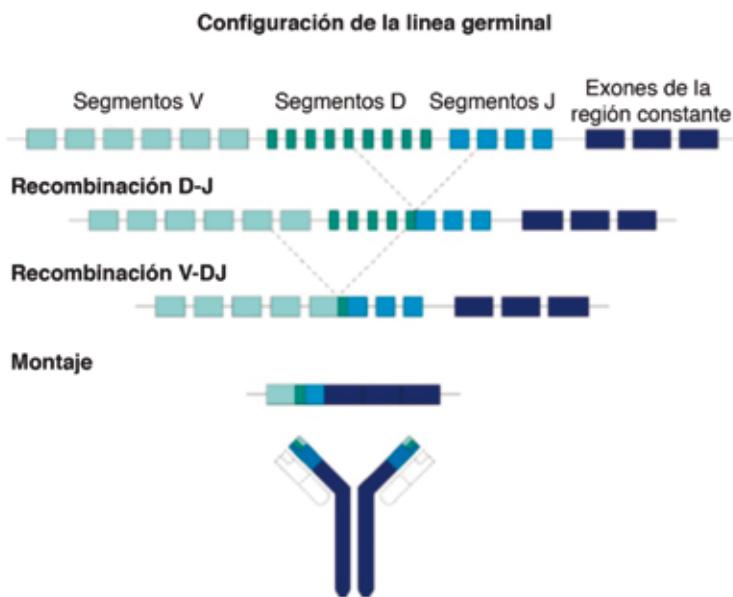


Figura 7. Generación de la diversidad de los anticuerpos en su región variable, mediante recombinación genética de genes variables (V), de diversidad (D) y de unión (J). El proceso es capaz de generar millones de copias de anticuerpos con regiones variables distintas.

los primeros estadíos del desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea o el bazo. Las células progenitoras de los linfocitos B, reagrupan al azar sus genes variables (genes V), de diversidad (genes D) y de unión (genes J del inglés “Joining”) produciendo las regiones variables CDR de los anticuerpos (figura 6). La diversidad de los anticuerpos deriva, por tanto, del hecho de que existen múltiples copias de estos genes y de que se pueden reagrupar de manera diferente, originando un enorme número de combinaciones, cada una con su propia secuencia de genes V y J (solo las cadenas H presentan genes D). La deoxinucleotidil transferasa (TdT) puede incrementar esta diversidad añadiendo nucleótidos entre las regiones V, D y J, modificando así la estructura de las regiones variables producidas. Durante una infección, los linfocitos B pueden alterar de nuevo su perfil genético en el proceso conocido como hipermutación somática. En este, el enzima citidin deaminasa inducida por activación (AID del inglés Activation Induced Citidyl Deaminase) puede inducir mutaciones al azar en el gen en las regiones variables del anticuerpo. Si estas mutaciones producen un anticuerpo que se une más fuertemente a su epítopo, los linfocitos B sobrevirán, pudiendo

diferenciarse a linfocitos B con la nueva especificidad mejorada. En caso contrario, los menos específicos morirán. Mediante este mecanismo, se generan progresivamente linfocitos B (y anticuerpos) con especificidad mejorada hasta producir, en el suero del animal inmunizado, una población heterogénea de anticuerpos con altísima selectividad para el (los) antígeno(s) invasor(es), conocida desde entonces como “suero policlonal”. S. Tonegawa contribuyó en los avances fundamentales en este mecanismo de diversidad y especificidad, recibiendo por ello el Premio Nobel de Química en 1987.

Resultaba necesario entonces, desarrollar métodos para producir selectivamente en el laboratorio, tan solo aquellos linfocitos B que generasen el anticuerpo más eficaz contra cada uno de los epítopos del antígeno (anticuerpo monoclonal). Jerne, Köhler y Milstein, descubrieron este procedimiento, recibiendo por ello el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984 (figura 8).

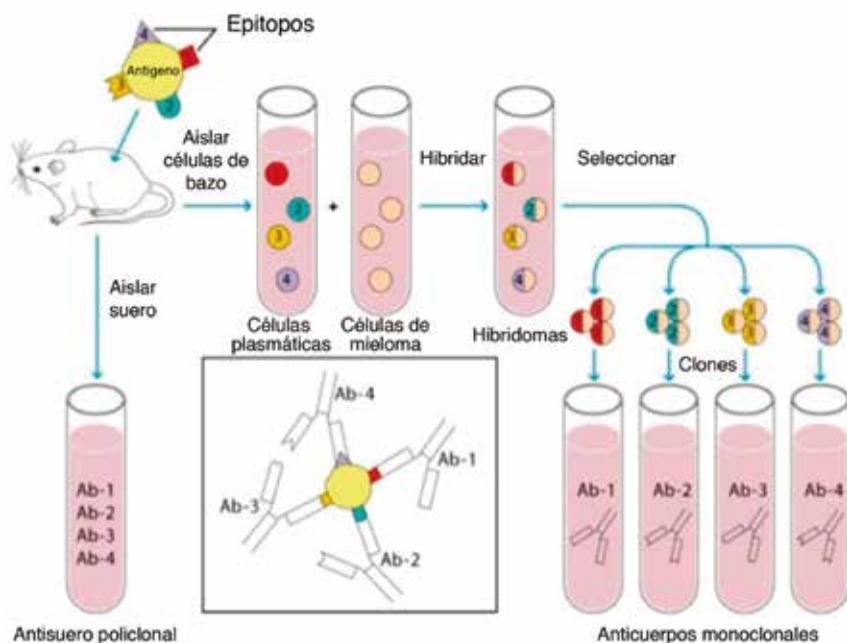


Figura 8. Producción de anticuerpos monoclonales mediante la tecnología de hibridomas.

Brevemente, la inmunización de un ratón con un antígeno contenido en varios epítopos, produce en su suero una mezcla de anticuerpos, cada uno de ellos activo contra un solo epítopo, aunque el suero polyclonal, en su conjunto,

resulta activo contra todos los epítopos. Resulta importante separar las diferentes especificidades, de manera que cada población de anticuerpos sea activa, contra uno sólo de los epítopos, algo que Milstein y colaboradores consiguieron mediante el siguiente procedimiento. El aislamiento de linfocitos B del bazo del ratón inmunizado, genera una colección de linfocitos B, cada uno de ellos produciendo un anticuerpo específico contra cada uno de los epítopos. Estos linfocitos B, pueden inmortalizarse por fusión (electrofusión o fusión en polietilenglicol), con células inmortales de mieloma (un tumor de células B), que no producen anticuerpos, inmortalizando la célula de fusión resultante, conocida como “hibridoma”. En este hibridoma, la capacidad de producción de anticuerpos se deriva del linfocito B original, mientras que su inmortalización y capacidad de proliferación, se derivan de la célula de mieloma. Las células de mieloma se seleccionan de antemano, de manera que no contengan hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HPRT), lo que permite seleccionarlas en un medio de crecimiento específico. El hibridoma multiplica enormemente, por su longevidad y capacidad de reproducción, la producción inicial de anticuerpos, que resultan químicamente idénticos y selectivos solamente contra cada uno de los epítopos del antígeno. Es posible seleccionar y amplificar cada uno de los hibridomas, llegando a producir tan sólo anticuerpos monoclonales contra cada uno de los epítopos de interés. La producción de anticuerpos monoclonales puede elevarse a gran escala, *in vitro*, mediante cultivos masivos o biorreactores de hibridomas, o incluso *in vivo* mediante su implantación en ratones inmunodeprimidos.

Sin embargo, la tecnología de hibridomas, revolucionaria en su momento, presenta importantes desventajas que la desaconsejan en la actualidad. Entre otras, los anticuerpos monoclonales producidos suelen presentar menor afinidad por el epítopo que los policlonales originales. En segundo lugar, el origen murino de los anticuerpos monoclonales presenta diferencias importantes con los anticuerpos humanos, por lo que la administración de anticuerpos murinos a seres humanos, puede desencadenar reacciones inmunitarias no deseadas que inutilicen en los pacientes, el anticuerpo monoclonal administrado. En este contexto, la generación *in vitro* de anticuerpos monoclonales de alta especificidad mediante ingeniería genética y de proteínas, propuesta por Sir Gregory P. Winter, evita los inconvenientes asociados a la tecnología de hibridomas, haciendo innecesaria la inmunización de animales y facilitando la producción de cantidades industriales de anticuerpos monoclonales “humanizados” de diseño.

■ Evolución dirigida de enzimas

Manfred Eigen (Premio Nobel de Química 1967) anticipó teóricamente, ya en 1984, la evolución dirigida de enzimas. Básicamente predijo que sería posible construir una “máquina evolutiva” de enzimas que operase “paso a paso”. Su programa (figura 9) involucraba la producción de una colección de mutantes, su separación y clonación individual, su amplificación y expresión, su ensayo para identificar los fenotipos óptimos y el retorno iterativo al primer paso para optimizar evolutivamente todo el proceso.

Una década después, Frances H. Arnold comunicó la evolución dirigida de la subtilisina E, una proteasa producida por *Bacillus Subtilis* para hidrolizar caseína, en la generación de un nuevo enzima capaz de actuar en un entorno no natural como las altas concentraciones del disolvente orgánico N,N'-dimetilformamida (DMF). En su contribución pionera, Arnold recorrió la hoja de ruta de evolución dirigida propuesta por Eigen, como un proceso secuencial consistente en varias etapas: a) identificación del enzima más apropiado para la tarea a optimizar; b) construcción de una librería de ADN con subconjuntos escogidos de la secuencia; c) identificación de los criterios de selección que conducen a la ganancia de función y de los métodos de selección de las variantes enzimáticas optimizadas; d) rediversificación de los genes correspondientes para crear una nueva librería de secuencias de ADN procedentes de la primera selección, y e) establecimiento de criterios de selección con dificultad creciente hasta conseguir el nivel de actividad perseguido en las condiciones más severas y vuelta a iterar desde el principio hasta conseguir la eficacia deseada.

Controlled optimization by the above procedure really becomes an interesting challenge when genotype and phenotype are different molecules.

Let us therefore expand the procedure as follows –

```
10 PRODUCE A MUTANT SPECTRUM OF SELF-REPRODUCING TEMPLATES  
20 SEPARATE AND CLONE INDIVIDUAL MUTANTS  
30 AMPLIFY CLONES  
40 EXPRESS CLONES  
50 TEST FOR OPTIMAL PHENOTYPES  
60 IDENTIFY OPTIMAL GENOTYPES  
70 RETURN TO 10 WITH A SAMPLE OF OPTIMAL GENOTYPES
```

Figura 9. Propuesta de Eigen para la evolución dirigida de enzimas.

Arnold utilizó el método de PCR “propensa a errores” para crear y diversificar librerías de ADN en tres rondas de mutagénesis/selección para producir subtilisina E

activa en 60% DMF. Los enzimas producidos se seleccionaron por el halo observado en placas de agar conteniendo caseína, el sustrato natural de la subtilisina E, con los halos mayores que el producido por el enzima natural, representando mejoras. Luego se reprodujeron los cribados, utilizando placas de agar con caseína conteniendo concentraciones crecientes de DMF, con lo que identificaron las cepas productoras de enzimas más activos en presencia de concentraciones crecientes de DMF. Se aisló el DNA de estas cepas y se volvió a comenzar el proceso. Después de tres rondas de mutación/selección, Arnold consiguió evolucionar la subtilisina E hasta resultar 256 veces más activa que la original en 60% DMF.

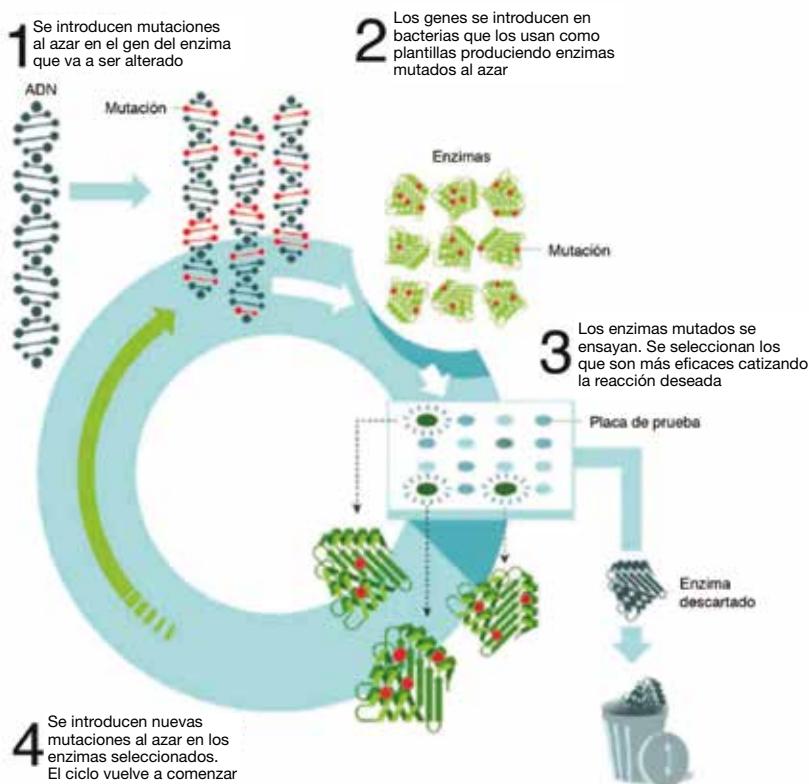


Figura 10. Evolución dirigida de enzimas.

La figura 10 resume el procedimiento seguido por Arnold. Su aportación constituyó un hito en la evolución de enzimas y abrió el campo a todos los progresos posteriores, por lo que recibió la mitad del Premio Nobel de Química 2018. Más aún, liberó muchos procesos de síntesis orgánica de la utilización de catalizadores metálicos, o de grandes proporciones de solventes orgánicos, constituyendo una

aportación fundamental a la Biotecnología y a la actual “Química Verde”. También contribuyó decisivamente al diseño de proteínas *de novo*, completando sus últimas fases con procedimientos de optimización con evolución dirigida.

William Stemmer (1957-2013) propuso poco después el método de “barajado” del ADN (“DNA shuffling”), generando múltiples librerías de ADN, no por mutagénesis al azar o “PCR propensa a errores” como Arnold, sino por recombinación o “barajado” de fragmentos de ADN de diferentes mutantes. En su prueba de concepto, Stemmer y colaboradores buscaron incrementar la actividad del enzima β -lactamasa, responsable de la resistencia a antibióticos. Tres ciclos de “barajado” de ADN y selección en placas conteniendo cantidades crecientes del antibiótico cefotaxmina, condujeron a una nueva β -lactamasa con actividad enzimática muy superior a la nativa. Sin embargo, desde finales del siglo XX, el descenso en el coste de la producción sintética de genes con codones degenerados, o la síntesis completa *de novo* de librerías de ADN, abrieron una nueva era en la generación eficiente y asequible de librerías genéticas de gran diversidad a un coste asequible.

Además del incremento de actividad en solventes orgánicos, la evolución dirigida de enzimas permitió mejorar numerosas propiedades, incluyendo su termoestabilidad, su enantioselectividad y la catálisis de reacciones previamente desconocidas en la naturaleza. Entre ellas, las mejoras en termoestabilidad constituyen uno de los aspectos más relevantes de la evolución dirigida de enzimas. Arnold y colaboradores consiguieron aumentar 14° C, la temoestabilidad de la p-nitrobenzyl esterasa tras seis generaciones de mutagénesis al azar, y recombinaciones mediante “barajado”, seleccionadas por su estabilidad a temperaturas crecientes. Este trabajo demostró que es posible incrementar la actividad catalítica de un enzima sin comprometer su actividad a bajas temperaturas. Más aún, Arnold y colaboradores, consiguieron en una contribución espectacular, que la citocromo P-450 mono-oxygenasa catalizase una serie de reacciones previamente no catalizadas por enzima natural alguno, como la ciclopropanación. Extensiones de estos trabajos permitieron obtener citocromo P-450 reductasas que catalizaban transferencias de grupos nitreno o carbeno, o incluso la aminación de enlaces C-H bencílicos. En este sentido, Matcham and Bowen demostraron que la evolución dirigida es un método eficiente para mejorar la enantioselectividad de transaminasas en la producción de aminas quirales, aumentando así su utilidad en síntesis asimétricas. Su trabajo comenzó con un enzima con reducida selectividad-S (65%) en la conversión de la β -tetralona a aminotetralina. Ciclos sucesivos de evolución dirigida permitieron aumentar la selectividad-S hasta el 94%.

Arnold y colaboradores mostraron además que la evolución dirigida de enzimas, puede ser extendida a evolución de rutas metabólicas. Más concretamente, demostraron la evolución dirigida de una ruta metabólica constituida por varios enzimas, como la ruta de producción de carotenoides en *E. Coli*. Finalmente, Arnold y Cols consiguieron producir el biocombustible isobutanol en *E. Coli* recombinante. Dos enzimas de esta ruta requieren NADPH, mientras que el metabolismo glucolítico de *E. Coli* produce NADH. El laboratorio de Arnold utilizó la evolución dirigida para modificar la dependencia de este cofactor, de manera que los enzimas implicados en la síntesis de isobutanol pudiesen utilizar NADH convirtiendo así a esta bacteria en un generador muy útil del biocombustible.

■ Pantalla de fagos (“Phage Display”)

A principios de los años 80, existían numerosos genes cuya proteína de expresión era desconocida. Gregory P. Smith propuso un elegante método que permitía resolver ese crucial problema (figura 11). Brevemente, insertó el (los) gen(es) desconocido(s) en el genoma de un bacteriófago filamentoso, más específicamente en una proteína de su cápsida. La infección en la bacteria huésped, permitió expresar y amplificar los genes desconocidos en un péptido o proteína “presentados” sobre la cápsida del virus. El procedimiento podía generar librerías enormes de expresión de genes de naturaleza desconocida, y de sus proteínas de expresión sobre

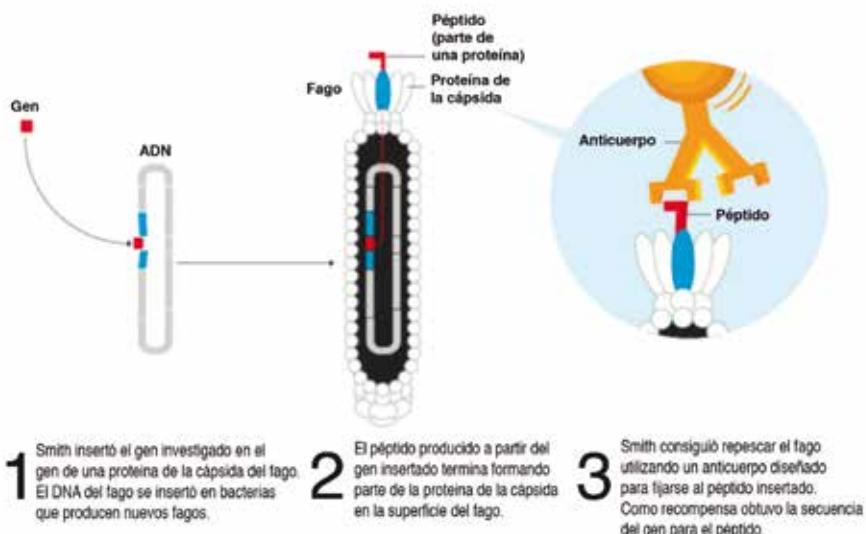


Figura 11. El método de la pantalla de fagos (phage display) propuesto por George P. Smith.

la superficie del fago. Fue posible entonces identificar el péptido o proteína expresada, utilizando anticuerpos específicos. Así consiguió aislar mediante cromatografía de afinidad, de entre toda la librería de proteínas expresadas, tan sólo aquella que se fijaba selectivamente al anticuerpo utilizado. Concomitantemente, consiguió identificar el gen que la codificaba, permitiendo así asociar un determinado gen a su proteína de expresión, utilizando el fago correspondiente como ligadura inequívoca.

Smith consiguió expresar un péptido de 57 aminoácidos de la endonucleasa de restricción sobre la proteína III de la cápsida de un fago filamentoso, demostrando que, tras un solo ciclo de selección, el péptido presentado podía enriquecerse 1.000 veces más que el resto de la librería. Además, en su contribución seminal predijo que sería posible aislar clones de una librería de péptidos al azar, utilizando purificaciones de afinidad con anticuerpos o con el sistema avidina-biotina. Mejoras de su método, permitieron expresar los péptidos sobre diferentes posiciones de la proteína III, algo que resultaba esencial para una infección eficaz de *E. Coli*. Una variante de este método, permitía fijar la librería de fagos modificados, a una nanopartícula magnética conteniendo los sitios de unión para la proteína expresada sobre la cápsida del fago, eluyendo aquellos fagos de baja afinidad y seleccionando específicamente aquellos con mayor afinidad. Sucesivas rondas de selección permitían aislar el fago con afinidad máxima.

La utilización del clonaje de genes amplió espectacularmente los resultados de la “pantalla de fagos”, permitiéndole alcanzar sus mayores aportaciones. Esto sucedió a principios de los años noventa, cuando varios investigadores utilizaron esta metodología para desarrollar nuevas proteínas, específicamente anticuerpos. Uno de ellos fue Sir Gregory P. Winter que lo utilizó para implementar la evolución dirigida de anticuerpos.

■ Pantallas de fagos conteniendo anticuerpos

Gregory P. Winter extendió la metodología de Smith, para expresar en la cápsida del fago, las regiones variables Fab de los anticuerpos responsables de la unión al antígeno. Winter utilizó inicialmente anticuerpos contra la lisozima y luego contra 2-phenil-oxazol-2-ona (phOx). Brevemente, insertó sobre el gen III de la cápsida del fago, los genes responsables de la secuencia de aminoácidos de las cadenas ligeras y pesadas del fragmento Fab (figura 12). Utilizó una construcción basada en el gen de la cadena pesada de Fab, unida por un polipéptido a la

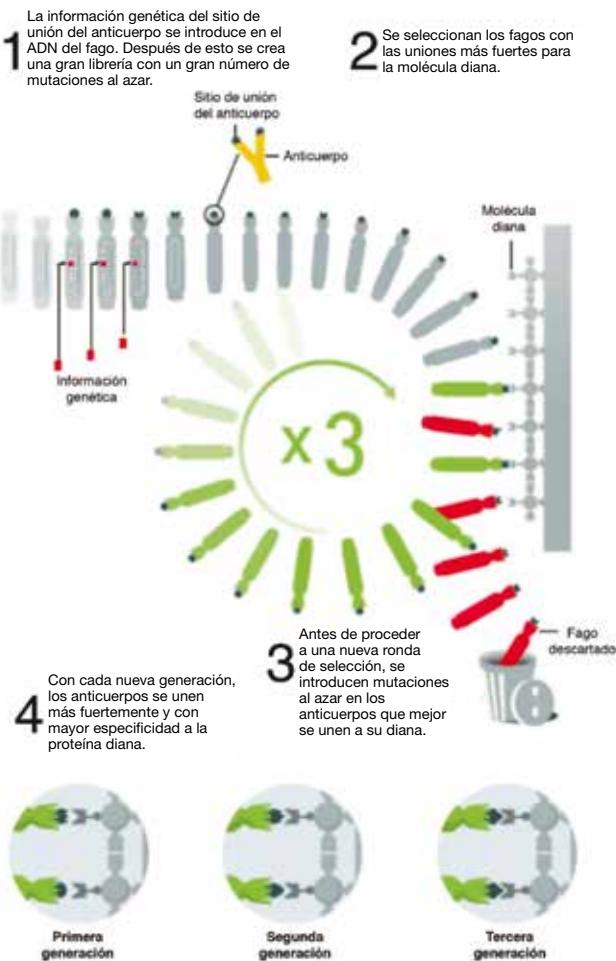


Figura 12. Evolución dirigida de anticuerpos mediante el método de la pantalla de fagos. Nótense las mejoras en selectividad inducidas por mutaciones al azar en generaciones sucesivas de anticuerpos.

cadena ligera correspondiente, consiguiendo expresar sobre la cápsida del fago, una Región Complementaria Definida (CDR) completa. Winter demostró así que, utilizando la metodología mencionada, era posible expresar sobre la superficie del fago, el fragmento variable Fab completo contenido las cadenas ligeras y pesadas. Después de obtener una enorme librería de los fragmentos de anticuerpos, aisló los más específicos utilizando su afinidad por la lisozima o phOx. Luego sometió a evolución dirigida los genes Fab optimizados, volviendo a expresarlos sobre la cápsida de virus y seleccionando los nuevos fragmentos Fab más específicos.

cos. Después de dos ciclos de evolución dirigida, consiguió enriquecer, un millón de veces, el anticuerpo optimizado.

Este logro representó el comienzo de una revolución en la industria farmacéutica, que comprendió inmediatamente cómo podría producir cantidades industriales de anticuerpos monoclonales humanos, sin necesidad de inmunizar animales, ni construir biorreactores de hibridomas, ni humanizar anticuerpos de origen murino. El primer anticuerpo monoclonal producido con la tecnología de la pantalla de fagos fue el Adalimumab, aprobado en 2002 para su utilización humana. Adalimumab se une específicamente al Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- α), una citokina pro-inflamatoria, utilizada actualmente en el tratamiento de la enfermedad de Chron, la artritis reumatoide y la psoriasis. Desde entonces, se han aprobado más de treinta anticuerpos monoclonales construidos con la pantalla de fagos, para tratar entre otras, enfermedades oncológicas o neurodegenerativas, aumentando el volumen de este mercado hasta los 20 billones de dólares por año.

■ Conclusiones y perspectivas futuras

En resumen, el desarrollo espectacular de la ingeniería de proteínas ha revolucionado los desarrollos biotecnológicos y farmacéuticos actuales. Más concretamente, la evolución dirigida de enzimas ha permitido mejorar en el laboratorio los resultados de la evolución natural durante los últimos 4,8 millones de años, anticipando los cambios que podrían ocurrir durante los restantes 2 millones de años, hasta que la expansión solar termine por englobar a la tierra. Entre sus éxitos más relevantes destacan la mejora de las propiedades catalíticas de muchos enzimas, la producción de enzimas con nuevas actividades no presentes en la naturaleza y la producción de nuevos biocombustibles limpios. Sin embargo, muchos de sus aspectos más cruciales deben mejorar en el futuro. En concreto, será necesario desarrollar nuevos procedimientos de cribado masivo que garanticen una selección más rápida y eficaz. Un ejemplo prometedor es la aplicación de plataformas microfluídicas, que podrían permitir el cribado de 10^8 muestras por día de trabajo. Alternativamente, la necesidad de esas plataformas podría disminuirse mediante la aplicación sinérgica del diseño racional y evolución dirigida de nuevas librerías más enriquecidas en las variantes activas.

Por otro lado, los anticuerpos monoclonales pueden llevar a cabo funciones que ninguna otra molécula puede realizar, por lo que su pervivencia futura está

asegurada. Mejoras de esta metodología podrían incluir los diseños *in silico* de los sitios de unión variable, su producción industrial *de novo*, la utilización de “pantallas de levaduras” que podrían mejorar algunos aspectos de las actuales “pantallas de fagos” y el desarrollo de nuevos ratones transgénicos con dotación completa de todos los genes necesarios para producir anticuerpos humanos. Finalmente, queda por explorar cómo las nuevas técnicas de edición génica CRISPRCas9 pueden ayudar a editar los genomas procarióticos, eucarióticos o de animales completos *in vivo*, para incorporar los logros de la evolución dirigida de proteínas.

■ Biografías abreviadas y contribuciones más relevantes

Frances H. Arnold (1956, Pittsburg, Pennsylvania, Estados Unidos)

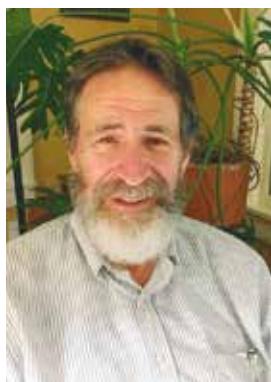


Frances H. Arnold es actualmente Linus Pauling Professor de ingeniería química, bioingeniería y bioquímica en el Instituto Tecnológico de California de la Universidad de California en Berkeley. Se licenció (1979) en ingeniería mecánica y aeroespacial en la Universidad de Princeton (Nueva Jersey, Estados Unidos), doctorándose (1985) en ingeniería química en la Universidad de California en Berkeley. Se incorporó al Instituto Tecnológico de California (Caltech) como investigadora asociada visitante (1987), profesora adjunta (1987), asociada (1992) y catedrática (1996). Su perfil incluye una notable vertiente de activismo político en la protección del medio ambiente. Arnold revolucionó la ingeniería de proteínas, utilizando un abordaje radicalmente nuevo,

utilizando la teoría de evolución de Darwin, controlada químicamente, para mejorar selectivamente las propiedades de los enzimas. Con su metodología alteró la subtilisina E, el, enzima que hidroliza la caseína de la leche, de manera que pudiese resultar activa en dimetilformamida, en vez de en su entorno acuoso natural. Brevemente introdujo mutaciones al azar en el código genético de las bacterias que producían subtilisina E e introdujo las enzimas mutadas en un medio que contenía caseína y dimetilformamida. Seleccionó el enzima que funcionaba mejor en esas condiciones, y volvió a introducir mutaciones al azar en esos enzimas. Después de tres generaciones de este procedimiento fue capaz de producir una subtilisina E con actividad 256 veces superior a la nativa, hidrolizando caseína

en DMF. Arnold y sus colaboradores extendieron esa técnica para que los enzimas llevasen a cabo reacciones que ningún enzima había catalizado con anterioridad, incluyendo la síntesis de enlaces carbono-silicio y carbono-boro. Su metodología permitió crear nuevos biocombustibles y fármacos. Además del Premio Nobel 2018, obtuvo en 2011, junto con Willem P.C. Stemmer, el prestigioso premio Drapper de bioingeniería.

George P. Smith (1940, Norwalk Estados Unidos)



George P. Smith se licenció en Biología (1963) en Haverford College (Pennsylvania, Estados Unidos), recibiendo el doctorado en inmunología y bacteriología de la Universidad de Harvard (1970). Hasta 1975 fue postdoctoral en la Universidad de Wisconsin, bajo la tutela de Oliver Smithies (Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2007). Se unió entonces a la Universidad de Missouri-Columbia donde fue profesor curador y es actualmente profesor emérito. En 1985, desarrolló el método de “phage display” o “pantalla de fagos”, capaz de expresar péptidos y otras proteínas modificadas genéticamente sobre la cápsida de los fagos, permitiendo así la selección de los más adecuados mediante anticuerpos específicos. Propuso su método en 1985, manipulando las secuencias genéticas de los péptidos del gen III de un fago filamentoso, y logrando por expresión bacteriana, nuevos fagos con el péptido de interés localizado sobre las proteínas de la cápsida del virus.

Sir Gregory P. Winter (1951, Leicester, Reino Unido)



Obtuvo su licenciatura en Ciencias Naturales en el Trinity College de la Universidad de Cambridge y su doctorado en Biología Molecular en el Medical Research Council donde llegó a ser subdirector. Destacó como uno de los científicos más innovadores en técnicas de creación de anticuerpos terapéuticos monoclonales y fue pionero en las técnicas de humanización de estos anticuerpos, un paso fundamental para que el sistema inmunitario humano no los identifique como agentes extraños. Sir Gregory Winter consiguió crear un sistema

inmune sintético en el tubo de ensayo, demostrando su potencial preventivo y terapéutico al superar el repertorio de anticuerpos naturales que el cuerpo humano puede generar. Sus contribuciones han permitido prevenir y tratar enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas y cáncer. Entre otros premios ha recibido el premio Louis Jeantet de Medicina (Suiza, 1989) y el premio Príncipe de Asturias de investigación científica y técnica.

■ Bibliografía consultada

- Arnold, F.H., *Engineering proteins for nonnatural environments*. FASEB J, 1993. 7(9): p. 744-9.
- Bastian, S., et al., *Engineered ketol-acid reductoisomerase and alcohol dehydrogenase enable anaerobic 2-methylpropan-1-ol production at theoretical yield in Escherichia coli*. Metab Eng, 2011. 13(3): p. 345-52.
- Brannigan, J.A. and A.J. Wilkinson, *Protein engineering 20 years on*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002. 3(12): p. 964-70.
- Chen, K. and F.H. Arnold, *Tuning the activity of an enzyme for unusual environments: sequential random mutagenesis of subtilisin E for catalysis in dimethylformamide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(12): p. 5618-22.
- Clackson, T., et al., *Making antibody fragments using phage display libraries*. Nature, 1991. 352(6336): p. 624-8.
- Coelho, P.S., et al., *A serine-substituted P450 catalyzes highly efficient carbene transfer to olefins in vivo*. Nat Chem Biol, 2013. 9(8): p. 485-7.
- Copley, S.D., *Toward a systems biology perspective on enzyme evolution*. J. Biol Chem, 2012. 287(1): p. 3-10.
- Eigen, M. and W. Gardiner, *Evolutionary molecular engineering based on RNA replication*. Pure Appl. Chem., 1984. 56: p. 967-978.
- Giver, L., et al., *Directed evolution of a thermostable esterase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. 95(22): p. 12809-13.

Grollman, A.P., *Site specific mutagenesis*. Prog Clin Biol Res, 1990. 340A: p. 61-70.

Matcham, G.W. and A.R.S. Bowen, *Biocatalysis for chiral intermediates: meeting commercial and technical challenges*. Chimica Oggi (Chemistry Today), 1996. 14: p. 20-24.

McCafferty, J., et al., *Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains*. Nature, 1990. 348(6301): p. 552-4.

Mullis, K.B., *The polymerase chain reaction in an anemic mode: how to avoid cold oligodeoxyribonuclear fusion*. PCR Methods Appl, 1991. 1(1): p. 1-4.

Rakonjac, J., et al., *Filamentous Phage: Structure and Biology*. Adv Exp Med Biol, 2017. 1053: p. 1-20.

Schmidt-Dannert, C., D. Umeno, and F.H. Arnold, *Molecular breeding of carotenoid biosynthetic pathways*. Nat Biotechnol, 2000. 18(7): p. 750-3.

Smith, G.P., *Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface*. Science, 1985. 228(4705): p. 1315-7.

Snogerup, S., *Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2018. Directed Evolution of Enzymes and Binding Proteins*, in *Nobel Committe Publications*. 2018, The Royal Swedish Academy of Sciences. p. 1-24.

Stanfield, R.L. and I.A. Wilson, *Antibody Structure*. Microbiol Spectr, 2014. 2(2).

Stemmer, W.P., *Rapid evolution of a protein in vitro by DNA shuffling*. Nature, 1994. 370(6488): p. 389-91.

Tomita, M. and K. Tsumoto, *Hybridoma technologies for antibody production. Immunotherapy*, 2011. 3(3): p. 371-80.





Premio Nobel de la Paz 2018

LA LUCHA CONTRA LA VIOLENCIA SEXUAL EN LOS CONFLICTOS ARMADOS



El anverso de la medalla, que concede el Comité Nobel Noruego al Premio Nobel de la Paz, muestra a Alfred Nobel en una pose un poco diferente a la de las otras medallas, aunque la inscripción es la misma. El reverso de la medalla representa un grupo de tres hombres formando un vínculo fraternal. La inscripción dice: *Pro pace et fraternitate Gentium*. En el canto de la medalla aparece grabado *Prix Nobel de la Paix*, el año correspondiente y el nombre del Laureado al Premio Nobel de la Paz. Diseño Gustav Vigeland.

Antonio González Bueno

■ Introducción

Los nombres de Denis Mukwege y Nadia Murad han aparecido unidos por lazos anteriores a los que ahora nos ocupan; ambos han sido galardonados con el Premio Sájarov para la Libertad de Conciencia que concede el Parlamento Europeo, establecido en 1988 como un medio para homenajear a personas u organizaciones que han dedicado sus vidas o acciones a la defensa de los derechos humanos y las libertades: Denis Mukwege, en 2014; Nadia Murad, en 2016. Ahora vuelven a unirse en el Nobel de la Paz correspondiente a 2018; ambos tienen en común sus esfuerzos, desde diferentes perspectivas, para intentar poner fin al uso de la violencia sexual como arma de guerra en los conflictos armados.

Los dos galardonados han hecho una contribución crucial para atraer la atención de la sociedad ante estos crímenes de guerra: Denis Mukwege ha dedicado su vida a atender a estas víctimas; Nadia Murad es la testigo capaz de relatar los

abusos perpetrados (The Norwegian Nobel Committee, 2018). Cada uno, a su manera, ha ayudado a aumentar la visibilidad de la violencia sexual en tiempos de guerra, para que los causantes puedan ser responsabilizados por sus acciones (figura 1).



Figura 1. Nadia Murad y Denis Mukwege. Premios Nobel de la Paz 2018.
Oslo, 10-12-2018. Fotografía Reuter.

Linda McAvan, presidenta de la Comisión de Desarrollo del Parlamento Europeo, y buena conocedora de la trayectoria profesional y vital de ambos premiados, recibía su designación en estos términos:

“La concesión del premio Nobel a estos dos activistas por los derechos de las mujeres coloca a la lucha contra la violencia sexual en la cima de la agenda mundial. La comunidad internacional ahora debe actuar y hacer más para combatir el tipo de atrocidades que Denis Mukwege y Nadia Murad han descrito con tanta valentía. Llevar a los perpetradores a la justicia debe ser lo más importante de la agenda internacional...” (McAvan, 2018).

La decisión del Comité Nobel se incardina en un tema global, de amplio calado, sobre el tratamiento social hacia las mujeres y su empoderamiento de la vida pública. En el momento de hacer oficial la concesión, la presidenta del Comité Nobel Noruego, Berit Reiss-Andersen, defendió que los crímenes de guerra y el movimiento #MeToo no son lo mismo, pero recalcó la importancia de que “las

mujeres abandonen el concepto de vergüenza y denuncien (...) Queremos enviar un mensaje de conciencia de que las mujeres, que constituyen la mitad de la población en la mayoría de las comunidades, en realidad se usan como un arma de guerra, y que necesitan protección". Proteger a las mujeres y responsabilizar a los perpetradores es un "requisito previo para una paz duradera" (Harlan, 2018).

Denis Mukwege

Denis Mukwege nació en Bukavu (República Democrática del Congo), el 1 de marzo de 1955, en el seno de una familia de fuerte raigambre religiosa, su padre fue pastor evangélico pentecostal; es el tercero de nueve hermanos, el primer varón. Realizó sus primeros estudios en el Royal Athenaeum de Bukavu; los secundarios los cursó en el Instituto Bwindi de Bukavu. Tras efectuar un par de años en la Facultad Politécnica de la Universidad de Kinshasa (UNIKIN), se integró, en 1976, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Burundi, donde obtuvo el grado de Medicina en 1983.

Comenzó su práctica profesional en el Hospital Cristiano de Lemera, en el sur de Kivu, al este de la República Democrática del Congo; en 1984 obtuvo una beca de la *Swedish Pentecostal Mission* para especializarse en Ginecología en la Universidad de Angers (Francia). Ese mismo año fundó la asociación *Esther Solidarité France-Kivu* para ayudar a su coterráneos, lo que le valió el calificativo de 'le garde du corps des Congolaises' (Rolin, 2013) (figura 2).

Tras completar su formación en Francia, regresó a Kivu del Sur en 1989; se reintegró, como ginecólogo, en el Hospital de Lemera. En la noche del 6 de octubre de 1996, el hospital fue completamente destruido en un ataque rebelde, anuncio de la Primera Guerra del Congo (1996-1997), en la que resultó derrocado el dictador Mobutu Sésé Seko (1930-1997). Más de treinta personas, pacientes, personal médico y de enfermería, fueron asesinadas; Denis Mukwege, quien a la sazón dirigía el hospital, se refugió en Nairobi.



Figura 2. Denis Mukwege. Fotografía AFP, 2018.

La matanza de Lemera marcó el comienzo de una nueva etapa; con el apoyo de *Pingstmissionens Utvecklingsarbetet* (PMU), una organización benéfica sueca, fundó el Hospital Panzi en Bukavu, donde descubrirá una nueva patología que marcará profundamente el resto de su carrera: la destrucción planificada y deliberada de los genitales de las mujeres como arma de guerra (Nolen, 2008); sus esfuerzos por revertir los daños causados a las mujeres se intensificaron tras las violaciones en masa ocurridas durante la Guerra de Kivu (2004-2009) y los posteriores conflictos desarrollados en la República Democrática del Congo.

El Hospital Panzi, inicialmente diseñado como un centro de atención ginecológica, cambió su área de trabajo para dedicarse, básicamente, a tratar a víctimas de violencia sexual extrema, con síntomas tan específicos como violaciones en grupo, mutilaciones genitales, fistulas vaginales o enfermedades de transmisión sexual. Este giro asistencial obligó a diseñar una estructura con asistentes sociales capaces de ofrecer apoyo psicológico como complemento de los cuidados médicos (figura 3). El Hospital Panzi es administrado por *Communauté des Eglises de Pentecôte en Afrique Centrale* (CEPAC), una organización fundada por la Misión Pentecostal Sueca en 1921.



Figura 3. Hospital de Panzi. Fotografía Bay View. National Black Newspaper. San Francisco, 17-3-2017.

Según datos aportados por el propio complejo hospitalario en su página web (<https://www.panzifoundation.org>), desde su génesis el centro ha tratado a más de 85.864 niñas y mujeres con lesiones ginecológicas complejas, de las cuales más de 50.000 son sobrevivientes de violencia sexual. Originalmente construido para 120 camas, el hospital dispone en la actualidad de 350, de las cuales 200 están

destinadas a sobrevivientes de violencia sexual. El centro hospitalario admite un promedio de 410 pacientes por mes y atiende 3.500 partos por año.

Las mujeres objeto de violencia extrema no sólo sufren alteraciones físicas, también son objeto del rechazo social y de abandono; por ello, vinculada al Hospital Panzi se fundó la *Maison Dorcas* o *City of Joy* (Ciudad de la Alegría), una ‘vivienda de transición’, un espacio donde las mujeres continúan recibiendo apoyo psicológico y educación para fortalecer su capacidad laboral y su autonomía: asisten a talleres, estudian inglés, reciben tratamiento a través de la música o la danza, asesoramiento terapéutico, asistencia legal, servicios de reintegración comunitaria y de capacitación laboral, etc. De manera habitual, las mujeres pasan en la *Maison Dorcas* cerca de un mes; conforman una gran familia de unas 200 personas, sujetas a apoyo médico y psicológico. La organización ha diseñado el programa “A roof for the survivors” (Un techo para los sobrevivientes), que les ayuda a la construcción de su propia casa, en un intento de fomentar su desarrollo personal y social, rompiendo el tabú de la dependencia del varón. Todo un grito de esperanza.

Para apoyar este modelo holístico de atención a las mujeres, Denis Mukwege ha establecido dos entidades: la Fundación Panzi de la República Democrática del Congo y la Fundación Panzi de EEUU; si bien son entidades jurídicas independientes, las dos fundaciones y el hospital operan en una misma dirección, dirigida a financiar e implementar programas que atienden a sobrevivientes de violencia sexual y a la comunidad en general que rodea a este entramado sanitario. La Fundación Panzi de la República Democrática del Congo se centra más en los problemas diarios relacionados con el sostenimiento del centro hospitalario y en la ayuda directa a las mujeres que son atendidas tanto en este como en la *Maison Dorcas*; por su parte, la Fundación Panzi de EE. UU. tiene como misión primordial fomentar la conciencia sobre la situación de las mujeres víctimas de daños sexuales ocasionados por la guerra y se dedica a la promoción estratégica desde la que abordar las causas fundamentales de la violencia, a la par que realiza inversiones clave en el Hospital Panzi (figura 4).

Denis Mukwege no es un ‘héroe aislado’, cuenta con un amplio equipo de médicos, psicólogos, terapeutas ocupacionales, abogados y, sobre todo, con una amplia base social: la periodista congoleña Caddy Adzuba, Premio Príncipe de Asturias de la Concordia (2014), denuncia diariamente esta pandemia de violaciones desde los micrófonos de *Radio Okapi*: Justine Masika, abogada cuya hija fue



Figura 4. Denis Mukwege. Fotografía Bay View. National Black Newspaper. San Francisco, 17-3-2017.

violada y asesinada, lidera la asociación *Synergie des femmes pour les victimes de violences sexuelles* (SFVS) desde la que persigue legalmente a los perpetradores, y afortunadamente no son las únicas (Rojas, 2018).

El 25 de septiembre de 2012, durante una intervención ante las Naciones Unidas, Denis Mukwege denunció la situación de su país y alertó del uso de las mujeres como armas de guerra; solicitó la condena unánime de esta organización para los grupos rebeldes responsables de estos actos de violencia sexual y la promoción de acciones concretas contra los Estados miembros de las Naciones Unidas que apoyan estas barbaridades. En una entrevista concedida a la *Agencia Efe* señaló no sentirse un héroe por denunciar esta situación: “Solo hago lo que tengo que hacer. Como ser humano, no puedo entender que no se actúe en esta situación. No siento que esté haciendo nada especial” (Jackson, Kessler, 2018).

Justo un mes después de presentar su denuncia ante Naciones Unidas, el 25 de octubre de 2012, Denis Mukwege fue asaltado mientras se dirigía a su casa en el centro de Bukavu; tras alertarlo del peligro, un guardia de seguridad, Joseph Bizimana, recibió un disparo a corta distancia que le causó la muerte, su automóvil fue quemado, entraron en su casa, retuvieron a dos de sus tres hijas y él, maniatado, logró liberarse con el apoyo del vecindario. Las autoridades locales afirman que encontraron a los asesinos, pero no se celebró ningún juicio y ninguno

de los testigos fue llamado a declarar. La dolorosa experiencia sufrida tras este intento de asesinato, le llevó a exiliarse en Bélgica, junto a su mujer, Madeleine, y sus hijas; su exilio voluntario duró apenas unos meses, su dedicación a la lucha contra las atrocidades causadas en las mujeres le llevó a regresar a su país a principios de 2013; fueron las propias mujeres por él asistidas quienes promovieron su regreso; en 2016 recordaba a Xavier Aldekoa:

“¡Mujeres pobres vendieron tomates y frutas en el mercado para ahorrar y pagar mi billete! Me quedé sin argumentos para abandonarlas. Comprendí su grito. Abandonarlas significa aceptar que los violadores han ganado” (Mukwege *fide* Aldekoa, 2018).

En el aspecto médico, Denis Mukwege es reconocido como uno de los principales especialistas mundiales en fístulas; bajo su dirección, en el Hospital Panzi se practica la reparación de fístula obstétrica, una compleja operación en la que se han formado técnicos del Hospital de Fístula de Addis Abeba y de la Escuela de Medicina de Harvard, entre otros. Sus trabajos médicos le llevaron a ser nombrado doctor *honoris causa* por la Universidad de Umeå (Suecia), en octubre de 2010. No es su único doctorado *ad honorem*, el 3 de febrero de 2014, lo fue por la Universidad Católica de Lovaina (UCL), en razón de su “anticonformismo llevado por los valores de libertad, respeto y audacia” y el 1 de diciembre de 2017 por la Universidad de Edimburgo; James Smith, vicerrector para Asuntos Internacionales y profesor de Estudios Africanos y de Desarrollo, señaló en el acto de presentación: “El Dr. Mukwege no ha tenido turbación en sus esfuerzos por aumentar la protección de las mujeres y abogar por que los responsables de la violencia sexual sean llevados ante la justicia. Es un privilegio poder honrarlo por su valentía, compasión y trabajo incesante para curar a las sobrevivientes”.

El 24 de septiembre de 2015 defendió su tesis doctoral en el anfiteatro ‘Henri La Fontain’ de la Université Libre de Bruxelles, llevó por título *Etiologie, classification et traitement des fistules traumatiques uro-génitales et génito-digestives basses dans l'est de la RDC* (République Démocratique du Congo), en ella recogía su experiencia como ginecólogo y obstetra (figura 5).

La experiencia profesional de Denis Mukwege se centra en mujeres violadas por grupos armados; se ocupa de aminorar los efectos de esos daños, tanto físicos como morales; para ello cuenta con un equipo de asistencia social, psicológica y psiquiátrica, que actúan antes de proceder a un tratamiento quirúrgico complejo:



Figura 5. Denis Mukwege durante la defensa de su tesis doctoral en la ULB. Fotografía Université Libre de Bruxelles, 24-9-2015.

“Cuando violan a una mujer, allá donde sea, es a mi mujer a la que violan. Cuando violan a una hija, a una madre, es a mi hija y a mi madre a las que están violando”, afirmó al recibir el Premio Sájarov ante el Parlamento Europeo (Mukwege *fide* Jackson, Kessler, 2018).

El trabajo de Denis Mukwege, continuo, persistente, incansable, tenaz, inaccesible al desaliento, le han convertido en un símbolo, en un faro de luz entre las negras sombras de la guerra para las muchas mujeres víctimas de la violencia sexual. Su desgarradora experiencia al frente del Hospital Panzi, le han llevado a condenar repetidamente la impunidad por estas violaciones masivas y a criticar a los Gobiernos por su inacción ante el uso de la violencia sexual contra las mujeres.

Este tipo de estrategia bélica no es sólo una violencia machista, tiene un profundo sentido de destrucción del tejido social del grupo: en primer lugar, imposibilita la descendencia, las mujeres salvajemente violadas suelen perder la posibilidad de engendrar, a menudo son víctimas de infecciones que transmiten dentro de la comunidad y, socialmente, los varones resultan humillados, lo que conduce a problemas de relación dentro del grupo. Los agresores llegan a introducir en la vagina de la víctima bayonetas, cristales o productos tóxicos como pegamento, disolvente o lejía. Xavier Aldekoa recoge el testimonio de Denis Mukwege:

“Estas son violaciones diferentes: usan el cuerpo de la mujer como campo de batalla. La crueldad ejercida resulta inhumana. La violación en una zona de conflicto es la voluntad de destruir al otro y a las generaciones futuras a través de la mujer. Si el mundo comprendiera así la violación, no reaccionaría como si fuera un problema sexual; es una agresión contra la humanidad” (Mukwege *fide* Aldekoa, 2015).

La mutilación salvaje de los órganos femeninos, habitualmente no visibles, es socialmente más grave que otras muchas amputaciones a las que sus manifestaciones físicas han provocado grandes campañas mediáticas. Uno de los méritos del equipo que trabaja en el Hospital Panzi ha sido su trabajo por visibilizar y afrontar esta realidad.

Sus esfuerzos por disminuir el daño, físico y psicológico, causado en las mujeres víctimas de la violencia sexual, por causas de guerra, han sido reconocidos por el Premio Olof Palme (2008), Premio de Derechos Humanos de las Naciones Unidas (2008), Caballero de la Legión de Honor (2009), ‘Africano del año’, elegido por el periódico nigeriano *Daily Trust* (2009), Medalla Wallenberg, otorgada por la Universidad de Michigan (2010), Premio Van Goedart (2010), Premio Jean-Rey (2011), Premio Internacional Rey Balduino para el Desarrollo (2011), Premio por la Paz, recibido en la ciudad de Ypres (2011), Premio al coraje civil de la Fundación Train (2013), Premio de la Fundación Chirac para la prevención de conflictos (2013), Premio Right Livelihood “por su valiente trabajo tratando mujeres sobrevivientes de la violencia sexual en tiempos de guerra y por alzar la voz acerca de sus profundas causas” (2013), Premio Sájarov a la Libertad de Conciencia, concedido por el Parlamento Europeo, por su lucha contra la ablación en África (2014), Premio Inamori de Ética (2014), Premio Primo Levi (2014), Premio Solidaris del Hospital Saint-Pierre en Bruselas (2014), Medalla de l’Académie Royale des Sciences d’Outre-Mer (2014), “Héroe para África” del Parlamento Europeo, otorgado por la Fundación para la Igualdad de Oportunidades en África; Premio Renfield de la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia (2016) y Prix des Quatre Libertés de la Fundación Franklin Delano-Roosevelt pour la Liberté de Vivre à l’Abri du Besoin (2016). Tal acúmulo de galardones hizo que la revista *Time* le eligiera, en 2016, entre los 100 personajes más influyentes de este año; su *laudatio* fue realizado por Jill Biden, educadora estadounidense quien, a la sazón, estaba casada con Joe Biden, vicepresidente de EE. UU. y, por tanto, era la ‘segunda dama’ del país:

“En el corazón de África, después de un largo viaje por un camino de tierra siena atravesado por una jungla montañosa en el lado este de la República Democrática del Congo, a la vista de la frontera con Ruanda y en una zona donde ocurren las guerras tribales más sangrientas jamás conocida, alcanzo el Hospital Panzi en Bukavu.

Fue allí donde conocí al Dr. Denis Mukwege, cirujano ginecólogo y fundador del hospital. Con una presencia imponente, una sonrisa encantadora y una voz suave y calmada, es una fuente de fortaleza y un santuario en una tierra de violencia y desesperación, dominada una guerra olvidada. Hijo de un pastor pentecostal, se guía por el juramento hipocrático y por un compromiso indomable con la justicia, en la que tiene su propia misión: salvar a las mujeres de estas comunidades.

Lo que el Dr. Mukwege y su equipo realizan en el Hospital Panzi es extraordinario. La suya es la realidad de la República Democrática del Congo, donde 48 mujeres son violadas cada hora, según un informe de 2011. Han tratado a más de 46.000 víctimas de violencia sexual y de género, desde niñas de seis años hasta mujeres octogenarias. Más allá de curanderas para estas mujeres y niñas, el Dr. Mukwege es la esperanza” (Biden, 2016).

Su nombre ha sido repetidamente incluido en las listas de candidatos al Premio Nobel; en 2016, cuando Xavier Aldekoa, corresponsal del periódico *La Vanguardia* en el África Subsahariana, le preguntó acerca de cómo veía esa posibilidad, la respuesta del ginecólogo congoleño fue clara: “El Nobel solo tiene sentido porque quien da el premio reconoce que hay un problema por resolver. Solo tiene valor por eso. Si no ayuda a resolver el problema, no es nada” (Aldekoa, 2018). Poco cambió su visión sobre la importancia social del Nobel de dos años acá.

Durante su discurso de recepción del Premio Nobel, pronunciado en francés, Denis Mukwege aludió a sus inicios en el Hospital de Lemera, su posterior destrucción y el establecimiento del Hospital Panzi, en Bukavu; tuvo un particular recuerdo para la primera paciente que atendió en el nuevo hospital, víctima de violación, a la que le habían disparado en los genitales; pocos meses después fue una niña de apenas dieciocho meses la que precisó de su servicios: su vejiga, los genitales y el recto del bebé habían sufrido lesiones severas por la penetración de un adulto. No fue la única niña que precisó de su atención, cuando

trató a la cuadragésima octava víctima, su desesperación le llevó a acudir, junto a otros defensores de los derechos humanos, a un tribunal militar. Finalmente, las violaciones fueron procesadas y juzgadas como crímenes de lesa humanidad, pero la salud psicológica, sexual y reproductiva de estos bebés está severamente dañada.

Esta triste y dolorosa experiencia, vivida en Kavumu, ocurre en muchos otros lugares del Congo, Denis Mukwege aludió a las violaciones y masacres en Béni y Kasaï, “posibles gracias a la ausencia del estado de derecho, el colapso de los valores tradicionales y el reinado de la impunidad, particularmente para aquellos en el poder. Violaciones, masacres, torturas, inseguridad generalizada y una falta de educación flagrante crean una espiral de violencia sin precedentes”. Tasó el costo humano de este caos organizado en cientos de miles de mujeres violadas, más de cuatro millones de personas desplazadas dentro del país y la pérdida de seis millones de vidas humanas. “Sólo la lucha contra la impunidad puede romper la espiral de la violencia”.

Denis Mukwege dedicó el Premio Nobel a todas las víctimas de violencia sexual, en todo el mundo; señaló cómo la causa fundamental de la guerra, la violencia y la pobreza extrema que envuelve a la República Democrática del Congo es la riqueza mineral del país: oro, coltán, cobalto y otros minerales estratégicos; recordó que buena parte de nuestros consumibles, desde vehículos a joyas o teléfonos móviles contienen minerales extraídos en su país en condiciones inhumanas y bajo intimidación y abusos sexuales; desde el amplio auditorio que le otorgaba la tribuna del Nobel, nos insistió a que reflexionásemos sobre el coste humano que suponen la fabricación de estos objetos y que, como consumidores, insistamos en que estos productos se fabriquen con respeto a la dignidad humana. “Hacer la vista gorda ante esta tragedia es ser cómplice. No son solo los perpetradores de violencia quienes son responsables de sus delitos, sino también quienes eligen mirar para otro lado”.

En tal sentido reclamó atención para el informe del Proyecto Mapping, establecido por el Alto Comisariado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos; una investigación en la que se nombran explícitamente víctimas, lugares y fechas, en la que se describen no menos de 617 crímenes de guerra y contra la humanidad y, quizás incluso, crímenes de genocidio. “¿Qué espera el mundo para que sea tomado en consideración? No hay paz duradera sin justicia”.

La última parte de su intervención estuvo dedicada a narrar una historia personal, la de Sarah, una animosa historia de esperanza. Sarah fue remitida al Hospital de Panzi en estado crítico, un grupo armado atacó su aldea y masacró a su familia, ella fue llevada al bosque como rehén, atada a un árbol y violada en grupo hasta que perdió el conocimiento. Cuando Sarah llegó a Panzi no podía caminar, ni siquiera ponerse de pie, la gravedad de sus lesiones genitales, urinarias y digestivas, junto con un grave proceso infeccioso, hacía temer por su vida. Sin embargo, el deseo de seguir viviendo fue más fuerte; logró sobrevivir, con ayuda de la Fundación Panzi, y tras un programa de atención integral, en *City of Joy*, el centro de rehabilitación establecido en Bukavu, que incluye apoyo médico, psicológico, socioeconómico y legal, ha logrado recuperar el control de su destino: ser autónoma y construir un lugar para vivir.

El médico congoleño reclamó medidas para compensar a las sobrevivientes y ayudarles a iniciar una nueva vida y pidió la creación de un fondo global para indemnizar a las víctimas de violencia sexual en conflictos armados. Sus últimas palabras fueron dirigidas a la restauración de la paz en la República Popular del Congo:

“... después de veinte años de derramamiento de sangre, violaciones y desplazamientos masivos de población, el pueblo congoleño está esperando desesperadamente la implementación de la responsabilidad de proteger a la población civil cuando su Gobierno no puede o no quiere hacerlo. La gente está esperando para explorar el camino hacia una paz duradera (...)

Para todas las Sarah, para todas las mujeres, para todos los hombres y niños del Congo, les pido que no solo otorguen este Premio Nobel de la Paz a la gente de mi país, sino que se levanten y juntos digan en voz alta: “La violencia en la República Democrática del Congo es ¡suficiente! ¡Suficiente es suficiente! ¡Paz, ahora! (...)

Queridos compatriotas congoleños, tengamos el coraje de tomar nuestro destino en nuestras propias manos. Construyamos la paz, construyamos el futuro de nuestro país y juntos construyamos un futuro mejor para África. Nadie más lo hará por nosotros” (Mukwege, 2018).

Nadia Murad

Nadia Murad nació en Kojo (Irak), en 1993, en una familia dedicada al trabajo agrícola, los Taha, perteneciente a los yazidíes, una minoría preislámica, de origen kurdo; los yazidíes son una de las minorías más antiguas de Irak, hunde sus raíces en el zoroastrismo persa y creen en un dios y en siete ángeles sagrados (Kreyenbroek, 1995).

Nadia Murad vivía junto a su madre, Shami, seis de sus ocho hermanos varones, sus dos hermanas, dos cuñadas y los hijos de ambas. Era una joven campesina que no había pisado Bagdad, ni siquiera había visto un avión y que se encontraba cursando su último año de instituto.

Su vida cambió el 3 de agosto del 2014, con apenas 19 años, cuando una columna de vehículos del Estado Islámico se dirigió a la comarca iraquí de Sinyar para realizar una operación salvaje de sometimiento y de exterminio: su objetivo era acabar con los yazidíes, una comunidad a la que los yihadistas consideran infieles:

“Nos persiguen por nuestra religión. No se arrepienten de lo que nos hacen. Para ellos somos *kufar*, infieles, porque no somos una religión del libro. Antes del ISIS, Al Qaeda atacó nuestros pueblos con camiones suicidas en 2007 y cientos murieron. No es la primera vez que nos atan por nuestra religión” (Myrad *fide* Carabajosa, 2018a).

Mataron a los hombres y las mujeres mayores, sin posibilidad de conversión, el resto, jóvenes y niñas, fueron transportadas en autobús hasta Mosul, donde comenzó su salvaje cautiverio: “Nos robaron nuestra vida, nuestros recuerdos, nos destrozaron”; 5.000 personas fueron asesinadas, las niñas y mujeres más jóvenes, unas 3.000 –Nadia Myrad, entre ellas– fueron utilizadas como ‘sabaya’ (esclavas sexuales).

Retenida en Mosul, fue repetidamente golpeada y violada en varias casas, incluso en un puesto de control de carretera; fue tasada y vendida como mercancía en un mercado de seres humanos; ella misma relata que deseó morir. No obstante, en noviembre de 2014, fue capaz de escapar de su captor y acogida por una familia vecina que la ayudó a salir clandestinamente del área controlada por el Estado Islámico, enfundada en un *niqab* negro, lo que le permitió llegar a un campamento de refugiados en Duhok, en el norte de Irak.

En febrero de 2015, dio su primer testimonio a reporteros del diario belga *La Libre Belgique* mientras permanecía en el campamento Rwanga. Nadia Murad se convirtió, desde entonces, en la voz de la conciencia de los yazadíes, en la joven heroína que transformó en dignidad la humillación y la esclavitud a la que el grupo terrorista Estado Islámico sometió a su pueblo.

En 2015, fue una de las 1.000 mujeres y niños que se beneficiaron de un programa de refugiados del Gobierno de Baden-Württemberg, en Alemania; desde entonces vive refugiada, junto a su hermana, en el sur del país germano (figura 6).



Figura 6. Nadia Murad. Fotografía The Washington Post/Getty Images.

A fines de 2015, *Tim Duggan Books*, un sello de *Crown Publishing Group*, publicó un libro donde describe su experiencia vital y la causa activista que defiende (Alter, 2015); la obra fue prontamente traducida a muy diversas lenguas, entre ellas al castellano gracias al trabajo de Verónica Canales Medina y Laura Manero Jiménez, salió de tórculos en noviembre de 2017, su título: *Yo seré la última: historia de mi cautiverio y mi lucha contra el Estado Islámico*, publicada, en Barcelona, por Plaza & Janes (figura 7). Un relato duro, pleno de datos, nombres, fechas y lugares, consciente de que estos detalles importan, y desde el que la autora insta al mundo a prestar atención al genocidio de su pueblo, pero también un llamamiento a la acción para detener los crímenes del Estado Islámico; un poderoso testimonio de la fuerza de voluntad humana y un canto de esperanza hacia un país desaparecido, a una comunidad vulnerable y a una familia devasta-

da por la guerra. Ella misma definía las razones que le impulsaron a relatar su duro cautiverio en una entrevista concedida a Ana Carbajosa en los inicios de 2018: “He escrito este libro para que queden documentados los crímenes cometidos contra las yazidíes. Para que queden por escrito y en detalle las pruebas de la tragedia y nuestro genocidio” (Murad *fide* Carbajosa, 2018a).

La edición de esta obra –y del apoyo internacional recibido por la causa defendida por Nadia Murad– debe mucho a la abogada Amal-Ramzi Clooney (nacida Amal-Ramzi Alam Uddin), activista y escritora libanesa-británica, especializada en Derecho Internacional, Derechos Humanos y Extradición. La propia abogada explica, en el prólogo de la obra, el modo en que estableció contacto con la exiliada yazidí:

“Cuando nos presentaron en Londres, me preguntó si quería ser su abogada. Me explicó que no podría pagar la provisión de fondos, que era probable que el caso fuese largo y no tuviera éxito. Pero me pidió que escuchara su historia antes de tomar una decisión.

La obligaron a rezar, la obligaron a vestirse y maquillarse como preparación para su violación, y una noche fue víctima de abusos sexuales por parte de un grupo de hombres hasta quedar inconsciente. Me enseñó las cicatrices de quemaduras de cigarrillos y golpes. Y me contó que, a lo largo de toda aquella terrible experiencia, los militantes del Estado Islámico la llamaban ‘sucia infiel’ y alardeaban de cómo sometían a las mujeres yazidíes y borraban su religión del mapa (...).

Lo que Nadia me relataba es un genocidio. Y el genocidio no sucede por casualidad. Requiere planificación (...).



Figura 7. Nadia Murad. *Yo seré la última*. Barcelona: Plaza & Janés, 2017.

Cuando Nadia me contó su historia en Londres, habían pasado casi dos años desde el inicio del genocidio yazidí a manos del Estado Islámico. Miles de mujeres y niños yazidíes seguían cautivos en sus redes, pero no se había juzgado a ningún miembro del Estado Islámico en ningún tribunal del mundo por tales crímenes. Las pruebas estaban extraviándose o siendo destruidas. Y las perspectivas de que se hiciera justicia resultaban ciertamente desalentadoras.

Por supuesto, acepté el caso. Y Nadia y yo hemos pasado más de un año luchando por que se haga justicia. Nos hemos reunido en repetidas ocasiones con el Gobierno iraquí, representantes de las Naciones Unidas, miembros del Consejo de Seguridad de la ONU, y víctimas del Estado Islámico. He redactado informes, entregado borradores y análisis legales, y he pronunciado discursos en los que imploraba a las Naciones Unidas que tomaran cartas en el asunto. La mayoría de nuestros interlocutores nos decían que sería imposible: el Consejo de Seguridad llevaba años sin intervenir en el ámbito de la justicia internacional.

Sin embargo (...) el Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas ha adoptado una resolución histórica con la que crea un equipo de investigación que recabará pruebas de los crímenes cometidos por el Estado Islámico en Irak (...) Me encontraba sentada junto a Nadia en el Consejo de Seguridad cuando se adoptó la resolución por unanimidad. Y al ver las quince manos que se alzaron, Nadia y yo nos miramos y sonreímos (...).

Desde que la conozco, Nadia no solo ha encontrado su voz, sino que se ha convertido en la voz de todos los yazidíes víctimas de genocidio, de todas las mujeres que han sufrido abusos y de todos los refugiados a los que se ha dejado atrás” (Clonney, 2017).

En efecto, el 16 de diciembre de 2015, Nadia Murad informó al Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas sobre la trata de humanos:

“Era la primera vez que contaba mi historia frente a una gran audiencia. Quería hablar de todo: los niños que murieron por la deshidratación en su huida de ISIS, las familias atrapadas en la montaña, las miles de mujeres y niños que permanecieron en cautiverio y lo que mis hermanos

vieron en el lugar de la masacre. Solo fui uno de los cientos de miles de víctimas de Yazidi. Mi comunidad estaba dispersa, viviendo como refugiados dentro y fuera de Irak, y Kocho todavía estaba ocupada por ISIS. Había tanto que el mundo necesitaba oír sobre lo que les estaba pasando a los yazidies.

Quería decirles que se necesitaba hacer mucho más. Necesitábamos establecer una zona segura para las minorías religiosas en Irak; para procesar a ISIS, desde los líderes hasta los ciudadanos que habían apoyado sus atrocidades, por genocidio y crímenes de lesa humanidad (...). Tenía que hablarle a la audiencia sobre Hajji Salman y las veces que me violó y todos los abusos que presencié..." (Murad, 2018a)

Pocos meses después, el 16 de septiembre de 2016, fue nombrada embajadora de buena voluntad para la dignidad de los supervivientes de trata de personas de las Naciones Unidas, la primera en recibir tal nombramiento (figura 8):

"Mi historia, contada de manera honesta y práctica, es la mejor arma que tengo contra el terrorismo, y planeo usarla hasta que esos terroristas sean juzgados. Todavía hay mucho por hacer. Los líderes mundiales, y en particular los líderes religiosos musulmanes, deben ponerse de pie y proteger a los oprimidos..." (Murad, 2018a).



Figura 8. Nadia Murad, embajadora de buena voluntad para la dignidad de los supervivientes de trata de personas de las Naciones Unidas. UNODC, 2-7-2017. Fotografía *UN/Eskinder Debebe*.

Desde entonces participa activamente en iniciativas de apoyo global y local para concienciar sobre el tráfico de personas y los refugiados. En 21 de septiembre de 2017, el Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas aprobó una resolución sin precedentes para abrir una investigación sobre los crímenes de guerra cometidos por ISIS contra el pueblo Yazidí: la Resolución 2379/2017:

“Reitera su condena de todas las violaciones del derecho internacional humanitario, las violaciones y los abusos del derecho internacional de los derechos humanos y los actos de terrorismo, y expresa su determinación de que, habiéndonos unido para derrotar al grupo terrorista EIIL (Dáesh), los miembros de ese grupo que sean responsables de tales actos, incluidos los que puedan constituir crímenes de guerra, crímenes de lesa humanidad y genocidio, deben rendir cuentas de sus actos.

Solicita al Secretario General que establezca un Equipo de Investigaciones, dirigido por un Asesor Especial, para apoyar los esfuerzos nacionales encaminados a exigir cuentas al EIIL (Dáesh) mediante la recopilación, conservación y almacenamiento en Iraq de pruebas de actos que puedan constituir crímenes de guerra, crímenes de lesa humanidad y genocidio cometidos por el grupo terrorista EIIL (Dáesh) en Iraq, de acuerdo con las normas más estrictas (...) a fin de asegurar su utilización más amplia posible ante los tribunales nacionales, y para complementar las investigaciones llevadas a cabo por las autoridades iraquíes o las investigaciones realizadas por las autoridades en terceros países cuando así lo soliciten...” (Consejo de Seguridad. ONU, 2017).

Nadia Murad ha recibido los premios Vaclav Havel de Derechos Humanos del Consejo de Europa (2016) y Sájarov a la Libertad de Conciencia (2016). No obstante, su relato está plagado de amargura y desencanto:

“Hablo con muchos representantes de países. Todos dicen que lo intentan, pero no ha habido un esfuerzo real de acabar con el ISIS (...) Cuando estuvimos asediados en Kocho, hubo niños que murieron de hambre. Los yazidíes trataron de contactar con la gente que conocían en el extranjero, pero nadie nos salvó. Ahora, mujeres que han sido esclavas del ISIS durante años viven en campos de desplazados, en condiciones penosas. Los países no hacen lo que ha hecho Alemania para acoger a

supervivientes. No hay un esfuerzo real. Es una decepción..." (Murad fide Carabajosa, 2018a).

Es fundadora de *Nadia's Initiative*, una organización cuyo objetivo es fomentar la defensa de las mujeres y las minorías étnicas y ayudar a estabilizar y potenciar el desarrollo de las comunidades en crisis. Sus primeros esfuerzos se han dirigido a establecer una programación sostenible en la región de Sinjar, en Irak, a través del Fondo de Acción de Sinjar; desde la invasión del Estado Islámico, en 2014, la población yazidí fue obligada a desplazarse por todo el país, a medida que las fuerzas de la coalición iraquí han ido progresando contra los insurgentes del Estado Islámico, el norte de Sinjar se ha abierto cada vez más al reasentamiento de esta comunidad pero, lamentablemente, sólo se ha concedido una asistencia pública mínima para esta causa. En consecuencia, *Nadia's Initiative* busca establecer una programación a corto y largo plazo destinada a re-urbanizar Sinjar, la antigua patria de la minoría yazidí (figura 9).



Figura 9. Mujeres Yazidí huyendo del Estado Islámico. Fotografía <https://nadiasinitiative.org/>.

Su continua presencia en los medios, en particular desde que, en septiembre de 2016 fuese nombrada embajadora de buena voluntad de las Naciones Unidas, le llevó a ser incluida, en 2016, entre las 100 personas más influyentes, a juicio de la revista *Time*; Eve Ensler, dramaturga, feminista y activista social estadounidense, fundadora de *V-Day*, un movimiento que pretende poner fin a la violencia machista, se ocupó de realizar su glosa, lo hizo en los siguientes términos:

“Nadia Murad forma parte de una larga historia invisible de mujeres feroces e indomables que se levantan de la tierra quemada del silencio y exigen justicia y libertad para sus hermanas (...) Nadia es un faro de luz y verdad, un recordatorio de lo que fue la guerra liderada por Estados Unidos en Irak que abrió el camino para ISIS (...) los EE.UU. esperaron demasiado tiempo para intervenir en la matanza y la esclavitud masiva de los yazidíes. A los 23 años, Nadia Murad está arriesgando todo para despertarnos. Espero que estemos escuchando, porque somos demasiado responsables” (Ensler, 2016).

Al poco de conocer su elección como Premio Nobel de la Paz, declaraba a *The Guardian*: “Decidir ser honesta fue una de las decisiones más difíciles que he tomado, y también la más importante” (Murad, 2018a). Nadia Murad recibió la noticia de la concesión del Nobel en Washington; Antonia Laborde, periodista de *El País*, asistió a la rueda de prensa concedida por la premiada; allí recogió estas palabras:

“Muchos yazidíes mirarán este galardón y pensarán en los familiares que han perdido, aún sin contabilizar, y en las miles de mujeres y niños que permanecen en cautiverio. Personalmente, pienso en mi madre, que fue asesinada por el ISIS; los niños con los que crecí y lo que debemos hacer en honor a ellos (...) Miles de mujeres siguen recluidas en manos de mercenarios (...) Mi supervivencia se basa en defender los derechos de las comunidades perseguidas y a las víctimas de violencia sexual. Un solo premio y una sola persona no pueden lograrlo. Necesitamos una respuesta internacional” (Murad *fide* Laborde, 2018).

Esa es la gran lucha de Nadia Murad: llevar a los responsables de las violaciones, secuestros y matanzas de los yazidíes a las Cortes internacionales.

Durante el discurso de recepción del Premio Nobel, Nadia Murad, que utilizó la lengua árabe para expresarse, realizó una sentida y personal descripción de lo que suponía tal distinción, no sólo para ella, sino para toda la comunidad Yazidí:

“Hoy es un día especial para mí. Es el día en que el bien ha triunfado sobre el mal, el día en que la humanidad derrotó al terrorismo, el día en que los niños y las mujeres que han sufrido persecución han triunfado sobre los perpetradores de estos delitos.

Espero que hoy sea el comienzo de una nueva era: cuando la paz es la prioridad y el mundo puede comenzar colectivamente a definir una nueva hoja de ruta para proteger a las mujeres, los niños y las minorías de la persecución, en particular a las víctimas de la violencia sexual” (Murad, 2018b).

Su relato nos remite a una niña, plagada de inocencia, que vivía al sur de la región de Sinjar, cuyo anhelo era finalizar la enseñanza secundaria, establecer un salón de belleza en su pueblo y vivir cerca de su familia. La represión genocida del Estado Islámico convirtió este sueño –su propio sueño– en pesadilla: perdió a su madre, a seis de sus hermanos y a los hijos de sus hermanos. Lamentablemente, su caso no es único: “Cada familia Yazidi tiene una historia similar, una más horrible que la otra debido a este genocidio”.

El tejido social de la comunidad Yazidi ha quedado desgarrado; solo quedan unos pocos yazidíes en Turquía; de los 80.000 que habitaban en Siria sólo perviven unos 5.000; en Irak su número está disminuyendo significativamente. El objetivo de ISIS de erradicar esta religión se logrará a menos que los yazidíes reciban la protección adecuada; una situación que es común a otras minorías en Irak y Siria.

Nadia Murad reconoce que su comunidad cuenta con la ‘simpatía’ internacional y local, pero que la amenaza de aniquilación aún existe y los perpetradores de los crímenes que llevaron a este genocidio no han sido llevados ante la justicia. “No busco más simpatía; quiero traducir esos sentimientos en acciones sobre el terreno”. Y especifica cuáles son estas acciones, para las que solicita el apoyo internacional:

“Si la comunidad internacional es consecuente con la idea de brindar asistencia a las víctimas de este genocidio, y si queremos que los yazidíes abandonen los campamentos de desplazados, regresen a sus lugares de origen y adquieran nuevamente la confianza perdida, la comunidad internacional debería brindarles protección internacional bajo la supervisión de las Naciones Unidas. Sin esta protección internacional, no hay garantía de que no seremos sometidos a otros genocidios por parte de otros grupos terroristas. La comunidad internacional debe comprometerse a brindar oportunidades de asilo e inmigración a quienes han sido víctimas de este genocidio” (Murad, 2018b).

Rememoró sus continuos viajes por todo el Orbe desde que, en febrero de 2015, se convirtiera en la narradora del horror sufrido por su comunidad y otras igualmente vulnerables, sin haber logrado justicia.

“La justicia –afirmó– es la única manera de lograr la paz y la coexistencia entre los diversos componentes de Irak. Si no queremos repetir los casos de violación y cautiverio contra mujeres, debemos responsabilizarnos de aquellos que han utilizado la violencia sexual como un arma para cometer delitos contra mujeres y niñas” (Murad, 2018b).

Aprovechó para reconocer su agradecimiento al país que hoy la refugia y reiteró sus intenciones de viajar a Sinjar acompañada del presidente francés, Emmanuel Macron. También felicitó a Canadá y a Australia por las ayudas que han otorgado a su comunidad: “Debemos trabajar juntos con determinación para demostrar que las campañas genocidas no solamente fracasarán, sino que además supondrán la rendición de cuentas de sus perpetradores y que también habrá justicia para los supervivientes”.

Sus últimas palabras estuvieron dedicadas a la importancia de la educación como generadora de valores asociados a la tolerancia y la paz; y al rol que han de jugar las mujeres en la construcción de una paz duradera entre las comunidades. Finalizó su discurso con un grito de liberación:

“Unámonos todos para luchar contra la injusticia y la opresión; juntamos nuestras voces y digamos: no a la violencia, sí a la paz, no a la esclavitud, sí a la libertad, no a la discriminación racial, sí a la igualdad y a los derechos humanos para todos.

“No a la explotación de mujeres y niños, sí a brindarles una vida digna e independiente, no a la impunidad de los delincuentes, sí a responsabilizar a los delincuentes y lograr justicia” (Murad, 2018b).

En el momento de recibir el Premio Nobel, Nadia Murad es, tan sólo, una joven de veinticinco años a la que la intolerancia del Estado Islámico y la tragedia sufrida en su propia estirpe le ha hecho defensora de una causa; pero –según ella misma comentó a Ana Carabajosa, periodista de *El País*–, lo hace muy a su pesar: “Yo no quiero ser activista para siempre. No quiero tener que contar mi historia una y otra vez. Quiero tener mi propia vida”. La periodista la define como una

mujer menuda, cuya ilusión pasa por aprender maquillaje –su sueños de antes de la incursión yihadista– y que viaja por el mundo con la mirada medio ausente, pero imbuida por una determinación: el que se haga justicia a los suyos y el que la violación nunca más vuelva a ser un arma de guerra (Carabajosa, 2018b).

■ Corolario

La violencia sexual no se limita a los países africanos. Los estudios de la Organización Mundial de la Salud señalan, para 2013, que el 35% de las mujeres de todo el mundo ha sufrido violencia física y/o sexual por parte de su pareja o violencia sexual por parte de una persona distinta a la pareja (WHO, 2013); la cifra se eleva significativamente para algunos países en que el porcentaje de mujeres que han sufrido violencia física y/o sexual alcanza el dramático dato del 70% (UN Women, 2012). Unos 120 millones de niñas de todo el mundo, algo más de 10%, han sufrido relaciones sexuales forzadas en algún momento de sus vidas y se estima que 200 millones de niñas y mujeres han sido objeto de algún tipo de mutilación o ablación genital femenina en 30 países (WHO, 2013).

Nadia Murad y Denis Mukwege, desde actitudes de inicio bien diferentes, confluyen en una misma solución final frente a la violencia contra las mujeres: disponer de un enfoque integral que incluya la elaboración de leyes, servicios de prevención y ayuda y cambios en las normas de comportamiento propiciadas a través de programas educativos.

No se trata tan sólo de generar conciencia, de fomentar actitudes de ‘simpatía’ ante la mujer agredida; es preciso complementar estas acciones con medidas coercitivas que conlleven el ejercicio de una justicia que garantice el que los causantes de esta violencia no quedan impunes, sólo así se obtendrán resultados permanentes.

La sociedad civil puede –y debe– ser el motor de cambio para solucionar las problemáticas de la desigualdad de género en todo el mundo. No podemos permanecer de brazos cruzados mientras haya mujeres siendo destruidas en alguna parte del mundo.

Desde marzo de 2014, Denis Mukwege, lidera el movimiento feminista para hombres *V-Men Congo*; el movimiento, iniciado por un grupo de veinte miembros,

entre los que se incluyen abogados, maestros, médicos, atletas, activistas, militares y policías, hicieron pública una declaración formal, en Bukavu, el simbólico día del 7 de marzo, en el que formulan respuestas a la pregunta básica de las mujeres ante la situación de humillación sufrida por muchas de ellas: ¿dónde están los hombres? (figura 10). El manifiesto de Bukavu es claro al respecto:

“Los derechos de las mujeres no solo son de interés para las feministas, es un problema global, es nuestra humanidad común y concierne al futuro de nuestra sociedad. Todos debemos ser movilizados. Hombres y mujeres, por una sociedad más justa que promueva el desarrollo de todos.

Reafirmamos nuestro compromiso con la lucha por la igualdad de género donde los hombres lucharán de la mano con las mujeres para cambiar la marginación actual de las mujeres y el acceso limitado a los recursos.

Hacemos un llamamiento a las autoridades políticas, religiosas y tradicionales para que pongan fin a la discriminación y las actitudes misóginas que avergüenzan a la humanidad y socavan las perspectivas de desarrollo sostenible.



Figura 10. Proclamación del manifiesto V-men. Bukavu, 7-0-2014. Fotografía <https://www.vday.org>

Llamamos a todos a romper el silencio, cambiar la mentalidad de nuestros hijos e hijas, nuestras hermanas y hermanos, padres y madres, y poner fin a la impunidad, la violencia sexual y la violencia de género.

Nos comprometemos, junto con niños y niñas, hombres y mujeres, líderes políticos y la sociedad civil, en un espíritu de respeto mutuo, complementariedad y solidaridad, para construir la paz y un mundo justo y próspero donde todos tengan el derecho de vivir de acuerdo con dignidad humana”.

No hay palabras mejores para entender la idea germinal que, este año, ha querido premiar el Comité noruego en la entrega del Nobel de la Paz.

Discurso de Denis Mukwege, Premio Nobel de la Paz 2018

Oslo, 10 de diciembre de 2018

En la noche trágica del 6 de octubre de 1996, unos rebeldes atacaron nuestro hospital de Lemera, en la República Democrática del Congo (RDC). Más de 30 personas fueron asesinadas. Los pacientes fueron abatidos en su lecho a quemafuegos. El personal, que no pudo huir, fue matado a sangre fría. Yo no podía imaginar que aquello no era más que el comienzo.

Obligados a abandonar Lemera creamos el hospital de Panzi, en Bukavu, donde sigo trabajando como ginecólogo-obstetra. La primera paciente ingresada era una víctima de violación que había recibido un disparo en sus órganos genitales.

La violencia macabra no conocía límite alguno. Esta violencia no ha parado nunca. Un día, como otros, el hospital recibió una llamada. Al otro lado del teléfono un colega en lágrimas imploraba: “Por favor, enviadme rápidamente una ambulancia. Por favor, daos prisa”. Enviamos una ambulancia como habitualmente lo hacemos. Dos horas más tarde, la ambulancia regresó. En el interior, una pequeña de 18 meses sangraba abundantemente y fue llevada inmediatamente a la sala de operaciones. Cuando llegó, las enfermeras estaban anegadas en lágrimas. La vejiga de la bebé, su aparato genital, su recto, estaban gravemente dañados por penetración de un adulto. Rezamos en silencio: Dios mío, decidnos que lo que vemos no es verdad. Decidnos que se trata de un mal sueño. Decidnos que al

despertar todo irá bien. Pero, no se trataba de un mal sueño. Era la realidad. Se ha convertido en nuestra nueva realidad en RDC.

Cuando llegó otro bebé consideré que este problema no podía encontrar solución en el quirófano; que era preciso batirse contra las causas profundas de estas atrocidades. Me dirigí al pueblo de Kavumu para hablar con los hombres: ¿por qué no protegéis a vuestros bebés, a vuestras niñas, a vuestras mujeres? ¿Dónde están las autoridades? Con gran sorpresa por mi parte, los del pueblo conocían al sospechoso. Todos le temían porque era miembro del Parlamento provincial y gozaba de un poder absoluto sobre la población. Desde hacía varios meses su milicia aterrorizaba al pueblo entero. Habían instalado el miedo matando a un defensor de los derechos humanos que había tenido el coraje de denunciar los hechos. El diputado se libró sin consecuencias. Su inmunidad parlamentaria le permitía abusar con total impunidad.

A estos dos bebés los siguieron decenas de otros niños violados. Cuando alcanzamos la cifra de 48 víctimas estábamos desesperados. Con otros defensores de los derechos humanos, alertamos al tribunal militar. Finalmente, estas violaciones fueron perseguidas judicialmente y juzgadas como crímenes contra la humanidad. Las violaciones de bebés en Kavumu cesaron, lo mismo que las llamadas al hospital de Panzi. Pero el futuro psicológico, sexual y genésico de estos bebés ha quedado hipotecado.

Lo que sucedió en Kavumu, que sigue produciéndose en numerosos otros lugares, como las violaciones y masacres en Beni o Kasai, ha sido posible por la ausencia de un estado de derecho, por el derrumbamiento de los valores tradicionales y por el reino de la impunidad, especialmente en las esferas y personas en el poder.

La violación, las masacres, la tortura, la inseguridad difusa y la flagrante falta de educación crean una espiral de violencia sin precedentes. El balance de este caos perverso y organizado ha significado la violación de cientos de miles de mujeres, más de 4 millones de personas desplazadas en el interior del país, la perdida de 6 millones de vidas humanas. Imaginen ustedes el equivalente de toda la población de Dinamarca diezmada. Los guardianes de la paz y los expertos de las Naciones Unidas no han quedado a salvo; varios han encontrado la muerte cuando cumplían su mandato. La Misión de las Naciones Unidas en la República Democrática del Congo (RDC) sigue presente hasta hoy día a fin de que la situación no degenera todavía más. Se lo agradecemos.

Sin embargo, a pesar de sus esfuerzos, esta tragedia humana prosigue sin que los responsables de la misma sean perseguidos. Solo la lucha contra la impunidad puede quebrar la espiral de la violencia. Todos tenemos el poder de cambiar el curso de la historia cuando las convicciones por las que luchamos son justas.

Majestades, Altezas, Excelentísimos señores y señoritas, distinguidos miembros del Comité Nobel, querida señora Nadia Murad, señoritas y señores, Amigos de la Paz.

Es en nombre del pueblo congoleño como acepto el Premio Nobel de la Paz. Lo dedico a todas las víctimas de las violencias sexuales que se cometen a través del mundo. Me presento ante ustedes con humildad para llevarles la voz de las víctimas de las violencias sexuales en los conflictos armados y para expresarles las esperanzas de mis compatriotas. Aprovecho la ocasión para agradecer a todos los que durante estos años han apoyado nuestro combate. Pienso especialmente en las organizaciones e instituciones de países amigos, en mis colegas, en mi familia y en mi querida esposa Madeleine.

Me llamo Denis Mukwege. Vengo de uno de los países más ricos del planeta. Sin embargo, el pueblo de mi país está entre los más pobres del mundo. La turbadora realidad es que la abundancia de nuestros recursos naturales –oro, coltán, cobalto y otros minerales estratégicos– alimenta la guerra, fuente de la extrema violencia y de la pobreza abyecta de la RDC.

Nos gustan los hermosos automóviles, las joyas, los artilugios. Yo mismo tengo un *smartphone*. Estos objetos contienen minerales que se encuentran en mi país. A menudo son extraídos en condiciones inhumanas por muchachos, víctimas de intimidación y de violencias sexuales. Cuando conduzcan ustedes un coche eléctrico, cuando utilicen un *smartphone* o admiren sus joyas, reflexionen un instante sobre el coste humano de la fabricación de esos objetos. En cuanto consumidores, lo menos que podemos hacer es insistir en que esos productos estén fabricados respetando la dignidad humana. Cerrar los ojos ante este drama es ser cómplice. No son solamente los autores de las violencias los que son responsables de sus crímenes; lo son también quienes optan por mirar a otro lado.

Mi país es sistemáticamente saqueado con la complicidad de personas que pretenden ser nuestros dirigentes. Saqueado por su poder, por su riqueza y por su gloria. Saqueado a costa de millones de hombres, mujeres y niños inocentes

abandonados en una extrema miseria mientras los beneficios de nuestros minerales terminan en las cuentas opacas de una oligarquía depredadora.

Hace ya veinte años, día tras día, que en el Hospital de Panzi yo veo las desgarradoras consecuencias del mal gobierno del país. Bebés, niñas, jóvenes muchachas, madres, abuelas, y también hombres y muchachos, violados de manera cruel, a veces en público y colectivamente, insertando plástico ardiente o introduciendo objetos contundentes en sus partes genitales. Les ahorro a ustedes los detalles.

El pueblo congoleño es humillado, maltratado y masacrado desde hace más de dos décadas a la vista y con conocimiento de la comunidad internacional. Hoy, gracias a las nuevas tecnologías de la información y comunicación, ya nadie puede decir: no sabía.

Con este premio Nobel de la Paz, llamo al mundo para que sea testigo y les exhorto a ustedes a unirse con nosotros para poner fin a este sufrimiento que avergüenza a nuestra común humanidad.

Los habitantes de mi país tienen desesperadamente necesidad de paz. Pero: ¿cómo construir la paz sobre fosas comunes? ¿Cómo construir la paz sin verdad ni reconciliación? ¿Cómo construir la paz sin justicia y reparación? En el momento mismo en que les hablo, un informe se está enmohecido en el cajón de una oficina de Nueva York. Ha sido redactado tras una investigación profesional y rigurosa sobre los crímenes de guerra y las violaciones de los derechos humanos perpetrados en la RDC. Esta investigación nombra explícitamente víctimas, lugares, fechas, pero evade a los autores. Este Informe del Proyecto Mapping, establecido por el Alto Comisariado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos, describe no menos de 617 crímenes de guerra y contra la humanidad y, quizás incluso, crímenes de genocidio. ¿Qué espera el mundo para que sea tomado en consideración? No hay paz duradera sin justicia. Ahora bien, la justicia no se negocia. Tengamos la valentía de echar una mirada crítica e imparcial sobre los hechos que desde hace demasiado tiempo hacen estragos en la región de los Grandes Lagos. Tengamos el coraje de revelar los nombres de los autores de crímenes contra la humanidad para evitar que sigan enlutando esta región. Tengamos la valentía de reconocer nuestros pasados errores. Tengamos la valentía de decir la verdad y de efectuar el trabajo de la memoria.

Queridos compatriotas congoleños, tengamos el coraje de tomar nuestro destino en nuestras manos. Construyamos la paz, construyamos el futuro de nuestro país y juntos construyamos un mejor futuro para África. Nadie lo hará en nuestro lugar.

Señoras, señores, amigos de la Paz,

El cuadro que yo les he presentado ofrece una siniestra realidad, pero permítanme que les cuente la historia de Sara. Sara nos fue transferida al hospital en un estado crítico. Su aldea había sido atacada por un grupo armado que había masacrado a toda su familia, dejándola sola. Tomada como rehén fue conducida a la selva. Atada a un árbol. Desnuda. Todos los días, Sara sufría violaciones colectivas hasta perder el conocimiento. El objetivo de estas violaciones como arma de guerra era la destrucción de Sara, de su familia, de su comunidad. En una palabra, destruir el tejido social.

Cuando llegó Sara al hospital, no podía caminar ni tenerse en pie. No podía retener la orina ni las heces. A causa de sus heridas genitales urinarias y digestivas, con una infección añadida, nadie podía imaginar que un día ella sería capaz de volver a ponerse en pie. Sin embargo, cada día que transcurría, el deseo de seguir viviendo brillaba en los ojos de Sara. Cada día, era ella la que animaba al personal sanitario a no perder la esperanza. Cada día, Sara se batía por su supervivencia.

Hoy, Sara es una mujer hermosa, sonriente, fuerte y encantadora. Se ha comprometido a ayudar a las personas supervivientes de una historia similar a la suya. Ha recibido 50 dólares americanos, una ayuda que nuestra casa de tránsito *Dorcas* acuerda ceder a las mujeres deseosas de reconstruir su vida en el plano socioeconómico. Sara dirige hoy su pequeña empresa. Ha comprado un terreno. La Fundación Panzi le ha ayudado con unas chapas onduladas para el techo. Ha podido construir una casa. Es autónoma y está orgullosa. Su historia muestra que incluso si una situación es difícil y parece desesperada, con determinación, siempre hay esperanza al final del túnel. Si una mujer como Sara no se da por vencida, ¿quién somos nosotros para hacerlo?

Todo esto es la historia de Sara. Sara es congoleña. Pero hay muchas Saras en República Centroafricana, en Colombia, en Bosnia, en Nyamar, en Irak y en tantos otros países en los que hay conflictos.

En Panzi, nuestro programa de cuidados holísticos, que comprende un apoyo médico, psicológico, socioeconómico y jurídico, muestra que, aunque el camino de la curación sea largo y difícil, las víctimas poseen el potencial para transformar su sufrimiento en poder. Pueden convertirse en autoras de un cambio positivo en la sociedad. Es el caso ya citado de la Ciudad de la Alegría, nuestro centro de rehabilitación en Bukavu, donde las mujeres son apoyadas para que retomen su destino. No obstante, ellas no pueden lograrlo solas y nuestra función es la de escucharlas, del mismo modo que hoy escuchamos a la Sra. Nadia Murad.

Querida Nadia, tu valentía, tu audacia, tu capacidad para darnos esperanza son una fuente de inspiración para el mundo entero y para mí personalmente.

El premio Nobel que nos es otorgado hoy no tendrá valor real más que si puede cambiar correctamente la vida de las víctimas de las violencias sexuales en el mundo y llevar la paz a nuestros países.

Así pues, ¿qué podemos hacer nosotros? ¿Qué pueden hacer ustedes?

En primer lugar, asumir que es nuestra responsabilidad el que actuemos todos. Actuar es una elección. Actuar:

- Para detener la violencia contra las mujeres.
- Para crear una masculinidad positiva que promueva la igualdad de sexos, tanto en tiempo de paz como de guerra.
- Es una opción apoyar o no a una mujer:
 - Protegerla o no.
 - Defender o no sus derechos.
 - Batirse o no a su lado en los países asolados por conflictos.
- Es una opción construir o no la paz en los países en guerra.

Actuar es rechazar la indiferencia. Si hay que hacer la guerra, que sea contra la indiferencia que corroe nuestras sociedades.

En segundo lugar, todos somos deudores ante esas mujeres y sus familias; debemos apropiarnos de su combate. También los Estados deben cesar de acoger a los dirigentes que han tolerado, o peor, que han utilizado la violencia sexual para

acceder al poder. Los Estados deben cesar de recibirlos con una alfombra roja y deben, más bien, trazar una línea roja contra la utilización de la violación como arma de guerra. Una línea roja que sería sinónimo de sanciones económicas, políticas y de persecución judicial. Realizar un acto justo no es difícil, es cuestión de voluntad política.

En tercer lugar, debemos reconocer los sufrimientos de las supervivientes de todas las violencias sexuales perpetradas contra las mujeres en los conflictos armados y apoyarlas de manera holística en su proceso de sanación. Insisto en las reparaciones, en las medidas que les den compensación y satisfacción y les permitan comenzar una nueva vida. Se trata de un derecho humano.

Hago un llamamiento a los Estados para que apoyen la iniciativa de la creación de un fondo global de reparación para las víctimas de violencias sexuales en conflictos armados.

En cuarto lugar, en nombre de todas las viudas, de todos los viudos y de los huérfanos de las masacres cometidas en la RDC y en nombre de todos los congoleños deseosos de paz, hago un llamamiento a la comunidad internacional para que consideren el Informe del Proyecto Mapping y sus recomendaciones.

Que se haga justicia. Ello permitiría al pueblo congoleño que por fin sean llorados sus muertos, hagan su duelo, perdonen a los verdugos, superen sus sufrimientos y miren serenamente hacia el futuro.

Finalmente, tras 20 años de efusión de sangre, de violaciones y de desplazamientos masivos de poblaciones, el pueblo congoleño espera desesperadamente la aplicación de la responsabilidad de proteger las poblaciones civiles cuando su Gobierno no puede o no quiere hacerlo. Espera avanzar en el camino de una paz duradera. Esta paz pasa por unas elecciones libres, transparentes, creíbles y en un clima de apaciguamiento.

“¡Pongámonos a trabajar, pueblo congoleño!”. Edifiquemos un Estado en el que el Gobierno esté al servicio de su población. Un estado de derecho, emergente, capaz de generar un desarrollo duradero y armonioso, no solamente en la RDC sino en toda África. Construyamos un Estado en el que todas las acciones políticas, económicas y sociales se centren en el ser humano y en el que la dignidad de los ciudadanos sea restaurada.

Majestades, distinguidos miembros del Comité Nobel, señoras, señores, Amigos de la Paz,

El desafío es claro; está a nuestro alcance. En nombre de las Saras, de las mujeres, hombres y niños del Congo, les lanza a ustedes un llamamiento urgente de que no nos den solamente el Premio Nobel de la Paz sino que se pongan ustedes de pie y digan todos juntos y en voz alta: “¡Basta ya de violencia en RDC! ¡Ya es demasiado! ¡La Paz, ahora!”.

¡Muchas gracias!

Discurso de Nadia Murad, Premio Nobel de la Paz 2018

Oslo, 10 de diciembre de 2018

Majestades, Altezas Reales, Excelencias, distinguidos miembros del Comité, señoras y señores, mis cordiales saludos.

Me gustaría agradecer al Comité Nobel el otorgarme este honor. Es una gran distinción haber recibido este valioso premio junto con mi amigo, el Dr. Denis Mukwege, quien ha estado trabajando incansablemente para ayudar a las víctimas de la violencia sexual y para ser una voz de aquellas mujeres que han sido víctimas de violencia.

Quiero hablarles desde el fondo de mi corazón y compartir con ustedes cómo ha cambiado el curso de mi vida y el de toda la comunidad Yazidí a causa de este genocidio, y cómo ISIS intentó erradicar uno de los elementos de Irak, llevando a las mujeres al cautiverio, matando hombres y destruyendo nuestros lugares de peregrinación y de culto.

Hoy es un día especial para mí. Es el día en que el bien ha triunfado sobre el mal, el día en que la humanidad derrotó al terrorismo, el día en que los niños y las mujeres que han sufrido persecución han triunfado sobre los perpetradores de estos delitos.

Espero que hoy sea el comienzo de una nueva era: cuando la paz es la prioridad y el mundo puede comenzar colectivamente a definir una nueva hoja de ruta para

proteger a las mujeres, los niños y las minorías de la persecución, en particular a las víctimas de violencia sexual.

Viví mi infancia de niña de aldea en Kojo, al sur de la región de Sinjar. No sabía nada sobre el Premio Nobel de la Paz. No sabía nada sobre los conflictos y asesinatos que ocurrían en nuestro mundo todos los días. No sabía que los seres humanos podían perpetrar crímenes tan horribles.

Cuando era niña, soñaba con terminar la escuela secundaria. Mi sueño era tener un salón de belleza en nuestro pueblo y vivir cerca de mi familia en Sinjar. Pero este sueño se convirtió en una pesadilla. Sucedieron cosas inesperadas. Se produjo el genocidio. Como consecuencia, perdí a mi madre, a seis de mis hermanos y a los hijos de mis hermanos. Cada familia yazidí tiene una historia similar, una más horrible que la otra debido a este genocidio.

Sí, nuestras vidas han cambiado de la noche a la mañana, de una manera que apenas podemos entender. Cada familia yazidí cuenta con miembros que están separados. El tejido social de una comunidad pacífica se ha destrozado, toda una sociedad que llevaba la bandera de la paz en alto y la cultura de la tolerancia se ha convertido en el combustible de una guerra inútil.

En nuestra historia, hemos sido sometidos a muchas campañas de genocidio debido a nuestras creencias y religión. Como resultado de estos genocidios, solo quedan unos pocos yazidís en Turquía. En Siria, había alrededor de 80.000 yazidís, hoy solo hay 5.000. En Irak, los yazidís encaran el mismo destino, su número está disminuyendo significativamente. El objetivo de ISIS de erradicar esta religión se logrará a menos que los yazidí reciban la protección adecuada. Este es también el caso de otras minorías en Irak y Siria.

Después de que el Gobierno de Iraq y el Gobierno de Kurdistán no nos hayan protegido, la comunidad internacional tampoco nos salvó del ISIS y no evitó que se produjera el genocidio contra nosotros, y nos quedamos de pie observando la aniquilación de una comunidad completa. Nuestros hogares, nuestras familias, nuestras tradiciones, nuestra gente, nuestros sueños fueron destruidos.

Después del genocidio, recibimos simpatía internacional y local, y muchos países reconocieron este genocidio, pero el genocidio no se detuvo. La amenaza de aniquilación todavía existe.

La situación de los yazidís en las prisiones de ISIS no ha cambiado. No han podido abandonar los campamentos, nada de lo que ISIS destruyó ha sido reconstruido. Hasta ahora, los perpetradores de los crímenes que llevaron a este genocidio no han sido llevados ante la justicia. No busco más simpatía, quiero traducir esos sentimientos en acciones sobre el terreno.

Si la comunidad internacional es seria en cuanto a brindar asistencia a las víctimas de este genocidio, y si queremos que los yazidís abandonen los campamentos de desplazados y regresen a sus áreas, y les den confianza nuevamente, la comunidad internacional debería brindarles protección internacional bajo la supervisión de las Naciones Unidas. Sin esta protección internacional no hay garantía de que no seremos sometidos a otros genocidios por parte de otros grupos terroristas. La comunidad internacional debe comprometerse a brindar oportunidades de asilo e inmigración a quienes han sido víctimas de este genocidio.

Hoy es un día especial para todos los iraquíes, no solo porque soy el primer iraquí en ganar el Premio Nobel de la Paz. También es el día en que celebramos la liberación del territorio iraquí frente a la organización terrorista de ISIS. Los iraquíes, de Norte a Sur, unieron sus fuerzas y pugnaron una larga batalla en nombre del mundo contra esta organización terrorista extremista.

Esta unidad nos dio fuerza. También debemos unir nuestros esfuerzos para investigar los crímenes de ISIS y procesar a quienes dieron la bienvenida, ayudaron y se unieron a ellos para controlar vastas áreas en Irak. No debe haber lugar para el terrorismo y las ideas extremistas en el Iraq posterior al EIIS; debemos unir fuerzas en la construcción de nuestro país. Debemos contribuir juntos para lograr la seguridad, la estabilidad y la prosperidad en beneficio de todos los iraquíes.

Tenemos que recordar cada día cómo la organización terrorista de ISIS, y quienes defienden sus ideas, atacaron a los yazidís con una brutalidad sin precedentes en 2014, con el objetivo de poner fin a la existencia de uno de los componentes originales de la sociedad iraquí. Cometieron este genocidio por la única razón de que somos yazidís, que tenemos diferentes creencias y costumbres y que estamos en contra de matarnos unos a otros o de mantener a personas en cautiverio o esclavizarlos.

En el siglo XXI, en la era de la globalización y los derechos humanos, más de 6.500 niños y mujeres yazidís quedaron cautivos, fueron vendidos y comprados

y sobre ellos se ejercieron abusos sexuales y psicológicos. A pesar de nuestros llamamientos diarios desde 2014, el destino de más de 3.000 niños y mujeres en las garras de ISIS es aún desconocido. Las niñas jóvenes, en el mejor momento de la vida, son vendidas, compradas, esclavizadas y violadas todos los días. Es inconcebible que la conciencia de los líderes de 195 países de todo el mundo no se movilice para liberar a estas niñas. ¿Y si fuera un acuerdo comercial, un campo petrolero o un envío de armas? Ciertamente, no se escatimaría esfuerzos para liberarlos.

Todos los días escucho historias trágicas. Cientos de miles e incluso millones de niños y mujeres en todo el mundo están sufriendo persecución y violencia. Todos los días escucho los gritos de niños en Siria, Irak y Yemen. Todos los días vemos a cientos de mujeres y niños en África y otros países que se están convirtiendo en proyectos de asesinos y ‘combustible’ para las guerras, sin que nadie se mueva para ayudarlos o responsabilizar a los que cometan estos delitos.

Durante casi cuatro años, he estado viajando por todo el mundo para contar mi historia y la de mi comunidad y otras comunidades vulnerables, sin haber logrado justicia. Los autores de la violencia sexual contra el pueblo Yazid, sus mujeres y niñas, aún no han sido procesados por estos delitos. Si no se hace justicia, este genocidio se repetirá contra nosotros y contra otras comunidades vulnerables. La justicia es la única manera de lograr la paz y la coexistencia entre los diversos componentes de Irak. Si no queremos repetir los casos de violación y cautiverio contra mujeres, debemos responsabilizarnos de aquellos que han utilizado la violencia sexual como arma para cometer delitos contra mujeres y niñas.

Muchas gracias por este honor, pero el hecho es que el único premio en el mundo que puede restaurar nuestra dignidad es la justicia y el procesamiento de los delincuentes. No existe un premio que pueda compensar a nuestra gente, a nuestros seres queridos que fueron asesinados únicamente porque eran Yazidíes. El único premio que restaurará una vida normal entre nuestra gente y nuestros amigos es la justicia y la protección para el resto de esta comunidad.

Celebramos estos días el 70 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, cuyo objetivo es prevenir los genocidios y reclamar el enjuiciamiento de sus autores. Mi comunidad ha sido sometida a genocidio por más de cuatro años. La comunidad internacional no hizo nada para disuadirlo ni para detenerlo. No llevó a los perpetradores ante la justicia. Otras comunidades vul-

rables han sido sometidas a limpieza étnica, racismo y cambio de identidad a la vista de la comunidad internacional.

La protección de los yazidís y de todas las comunidades vulnerables en todo el mundo es responsabilidad de la comunidad internacional y de las instituciones encargadas de defender los derechos humanos, la protección de las minorías, la protección de los derechos de las mujeres y los niños, especialmente en áreas donde hay conflictos y se producen guerras internas.

Tuve el privilegio de participar en la Conferencia de Paz de París. Esta conferencia celebró el centenario del fin de la Primera Guerra Mundial. ¿Pero cuántos genocidios y guerras han tenido lugar desde que terminó la Primera Guerra Mundial? Las víctimas de las guerras, en particular las guerras internas, son innumerables. El mundo condenó estas guerras y reconoció estos genocidios. Sin embargo, no logró poner fin a los actos de guerra y evitar su repetición.

Es cierto que existen numerosos conflictos y problemas en el mundo, pero también hay muchas iniciativas para apoyar a las víctimas y se hacen grandes esfuerzos para llevar a cabo la justicia.

Porque sin la iniciativa tomada por el gobierno de Baden-Württemberg y el señor Kretschmann y sus colaboradores, hoy no habría podido disfrutar de mi libertad, denunciar los crímenes de ISIS y decir la verdad sobre los sufrimientos de los yazidís. En mi opinión, todas las víctimas merecen un refugio seguro hasta que se haga justicia por ellas.

La educación desempeña un papel esencial en el fomento de las sociedades civilizadas que creen en la tolerancia y en la paz. Por lo tanto, debemos invertir en nuestros hijos porque a los niños, como una pizarra en blanco, se les puede enseñar la tolerancia y la coexistencia en lugar del odio y el sectarismo. Las mujeres también deben ser la clave para resolver muchos problemas y deben participar en la construcción de una paz duradera entre las comunidades. Con la voz y la participación de las mujeres, podemos hacer cambios fundamentales en nuestras comunidades.

Estoy orgullosa de los yazidís, por su fuerza y paciencia. Nuestra comunidad ha sido atacada muchas veces y amenazada en su existencia, sin embargo, continuamos luchando por nuestro derecho a existir. La comunidad yazidí encarna la paz y la tolerancia y debe considerarse un ejemplo para el mundo.

Me gustaría aprovechar esta oportunidad para expresar mi agradecimiento a las personas que defendieron y llevaron mi mensaje desde el primer día, en particular al equipo que estuvo a mi lado día tras día.

Agradezco a todos los Gobiernos que reconocieron el genocidio yazidí y a los Gobiernos que brindaron apoyo a las comunidades vulnerables. Gracias a Canadá y Australia por hospedar a las víctimas del genocidio yazidí. Agradezco a Francia y al presidente Macron su apoyo humanitario a nuestra causa. Mi agradecimiento a la gente del Kurdistán iraquí por su apoyo a lo largo de los últimos cuatro años a los desplazados internos. Agradezco al Emir de Kuwait y al Gobierno de Noruega sus trabajos por organizar la Conferencia para la Reconstrucción de Irak. Agradezco a mi amiga Amal Clooney y a su equipo por sus enormes esfuerzos para exigir cuentas a ISIS. Agradezco a Grecia por el apoyo ilimitado a los refugiados.

Unámonos todos para luchar contra la injusticia y la opresión. Juntemos nuestras voces y digamos: No a la violencia, sí a la paz; no a la esclavitud, sí a la libertad; no a la discriminación racial, sí a la igualdad y Derechos humanos para todos.

No a la explotación de mujeres y niños, sí a brindarles una vida digna e independiente; no a la impunidad de los delincuentes, sí a responsabilizar a los delincuentes y a la justicia.

Gracias por su hospitalidad y amable atención. Que todos vivan en paz duradera.

■ Referencias

Aldekoa X. (2018) *Denis Mukwege: el doctor que dijo basta*. *La Vanguardia* (Barcelona), 05/10/2018.

Alter C. (2015) *A Yezidi Woman Who Escaped ISIS Slavery Tells Her Story*. *Time Magazine* (London), 20/12/2015.

Biden J (2016) Denis Mukwege. *Time*, 20/04/2016.

Carbajosa A. (2018a). El testimonio de una esclava sexual del Estado Islámico *El País* (Madrid), 14/01/2018.

Carbajosa A. (2018b) Nadia Murad tiene una misión. *El País* (Madrid), 05/10/2018.

Chacha A.J. (2017) Famous Congolese gynecologist Denis Mukwege considered for future Nobel Peace Prize. *Bay View. National Black Newspaper* (San Francisco), 17/03/2017.

Clooney, A.R. (2017) Prólogo. En: N. Murad. *Yo seré la última*. Barcelona: Plaza & Janés, pp. 11-14.

Consejo de Seguridad. ONU (2017) *Resolución 2379 (2017) Aprobada por el Consejo de Seguridad en su 8052ª sesión, celebrada el 21 de septiembre de 2017*. [http://undocs.org/es/S/RES/2379\(2017\)](http://undocs.org/es/S/RES/2379(2017)) (consultada en 01/12/2018).

Ensler E. (2016) Nadia Murad. *Time*, 21/04/2016.

Harlan C. (2018) The Nobel Peace Prize 2018 winners brought attention to sexual abuse in conflicts. *The Washington Post*, 05/10/2018.

Jackson L., Kessler V. (2018). Los perfiles de los premiados con el Nobel de la Paz 2018. *El Periódico* (Barcelona), 05/10/2018.

Kreyenbroek F.G. (1995) *Yezidism. Its Background, Observances and Textual Tradition. (Texts and Studies in Religion, 62)*. Lewiston, Queenston and Lampeter: Edwin Mellen Press.

Laborde A (2018). Nadia Murad, Nobel de la Paz: "Mi supervivencia se basa en defender a las víctimas de violencia sexual". *El País* (Madrid), 10/10/2018.

McAvan L. (2018) *Anti-rape activists awarded Nobel Prize: I can't think of two more deserving people* <http://www.lindamcavanmep.org.uk/latest-news/post.php?s=2018-10-05-anti-rape-activists-awarded-nobel-prize-i-can-t-think-of-two-more-deserving-people> (consultada en 01/12/2018).

Mukwege D. (2018) *Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018*. <https://www.nobelprize.org/prizes/peace/2018/mukwege/55721-denis-mukwege-nobel-lecture-2/> (consultada en 20/12/2018).

Murad N. (2017) *Yo seré la última. Historia de mi cautiverio y mi lucha contra el Estado Islámico*. Barcelona: Plaza & Janés.

Murad N. (2018a) I was an Isis sex slave. I tell my story because it is the best weapon I have. *The Guardian* (Londres), 06/10/2018.

Murad N. (2018b) *Nobel Lecture*. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/peace/2018/murad/55705-nadia-murad-nobel-lecture-2/> (consultada en 20/12/2018).

Nolen S. (2008). Where repairing rape damage is an expertise. *The Globe and Mail* (Toronto), 22/10/2008.

The Norwegian Nobel Committee (2018) *Prize announcement*. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/peace/2018/prize-announcement/> (consultada en 20/12/2018).

Rojas A. (2018) Una tarde en el hospital donde vuelven a la vida las mujeres violadas del Congo. *El Mundo* (Madrid), 06/10/2918.

Rolin G. (2013) Denis Mukwege, le garde du corps des Congolaises. *Le Figaro* (Paris), 01/12/2013.

UN Women (2012) *Violence against Women Prevalence Data: Surveys by Country*. New York: United Nations Entity for Gender Equality and the Empowerment of Woman.

Webb A. (2018) In the Aftermath of Genocide. Report on the Status of Sinjar. (s.l.): Nadi's Initiative.

World Health Organization (2013) *Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence*. Geneva: Department of Reproductive Health and Research World Health Organization.

Premio Nobel de Economía 2018

EL PREMIO SVERIGES RISBANK EN CIENCIAS ECONÓMICAS SE HA DIVIDIDO ENTRE WILLIAM D. NORDHAUS POR INTEGRAR EL CAMBIO CLIMÁTICO EN EL ANÁLISIS MACROECONÓMICO A LARGO PLAZO Y A PAUL M. ROMER POR INTEGRAR LAS INNOVACIONES TECNOLÓGICAS EN EL ANÁLISIS MACROECONÓMICO A LARGO PLAZO



El anverso de la medalla del Premio Nobel de Economía 2015, muestra el rostro de Alfred Nobel, en una pose distinta a la de las medallas de otras categorías, rodeado de las palabras: *Sveriges Riksbank till Alfred Nobels Minne 1968*. La mitad inferior muestra los cuernos de la abundancia cruzados. Este diseño la distingue de las medallas de las otras cinco categorías establecidas a través del testamento de Alfred Nobel en 1895. El reverso de la medalla del Banco Central de Suecia en Ciencias Económicas en Memoria de Alfred Nobel, muestra la estrella boreal, el emblema de la Real Academia Sueca de Ciencias, y las palabras *Kungliga Vetenskaps Akademien* inscrita en el canto de la medalla. El nombre del Laureado al Premio Nobel de Economía está inscrito en el canto de la medalla. Diseño Gunvor Svensson-Lundqvist.

Rafael Morales-Arce Macías

■ Introducción

La Real Academia de Ciencias de Suecia anunció, el pasado 10 de octubre, la concesión del Premio Nobel de Economía 2018 a los ciudadanos norteamericanos William D. Nordhaus y Paul M. Romer, por sus estudios e investigaciones que ad-

vierten del impacto que tienen en el crecimiento económico fenómenos como el cambio climático y la innovación tecnológica. Y, “aunque sus estudios no aportan conclusiones definitivas, permiten aproximarnos a la respuesta de cómo alcanzar un crecimiento sostenible a través de modelos explicativos de la interactuación de la Economía con la naturaleza y el conocimiento”.

A Nordhaus se le han reconocido varias décadas dedicadas a cuantificar el impacto del cambio climático en la Macroeconomía, mientras que a Romer, la focalización de sus estudios en la determinación de las circunstancias en que las innovaciones tecnológicas repercuten sobre la riqueza de la nación. En ambos casos son aportaciones metodológicas de las que obtendremos importantes conocimientos acerca de las causas y consecuencias de la innovación tecnológica y el cambio climático. (1)

Este premio, conocido oficialmente como Premio del Banco de Suecia en Ciencias Económicas en memoria de Alfred Nobel, lo entrega la Real Academia Sueca de Ciencias. El premio no fue creado por Alfred Nobel, sino que se empezó a otorgar en 1969 por el Banco de Suecia, el banco central más antiguo, y se entregará en Estocolmo el 10 de diciembre próximo. El ganador recibirá nueve millones de coronas suecas, unos 868.000 euros, medalla de oro y un diploma de reconocimiento. Se ha otorgado en 49 ocasiones a un total de 79 personas y, hasta ahora, tan solo a una mujer (Elinor Ostrom, que lo recibió en 2009 junto a Oliver E. Williamson).



Anuncio de la Academia Sueca de la concesión del PNE 2018. Fotografía de Reuter.

En esta nota pretendemos recoger las principales valoraciones que, tanto la institución que galardona, como analistas económicos, medios de comunicación y redes sociales han realizado sobre los estudios e investigaciones de aquellos a quienes se ha reconocido en esta edición de los premios, que, sin duda alguna, tendrá resonancia mundial y servirá para coadyuvar a la adecuada asimilación por la opinión pública e instituciones afectadas.

■ **Los galardonados**

NORDHAUS, nacido en Alburquerque, Nuevo México, en 1941, se licenció en Ciencias Económicas en la Universidad de Yale, realizando posteriormente el doctorado en el Massachusetts Institute of Technology (MIT). Posteriormente, regresó a su Universidad de origen, especializándose en el estudio de las consecuencias económicas del calentamiento global. En un trabajo con James Tobin, galardonado con el Nobel en 1981, estableció los conceptos básicos de lo que podemos llamar como “economía sostenible”, en la que se mantienen en equilibrio los recursos que se dispone, de manera que generaciones futuras puedan beneficiarse de los mismos. Nordhaus se manifiesta en pro de las sociedades cuya actividad depende de los ecosistemas que no son gestionados, como la pesca, agricultura, etc. Y ha puesto de manifiesto, en alguna ocasión, el ejemplo de las políticas europeas (Política Agraria Común, PAC) y la de pesca, evitando, entre otras cosas, que el cambio climático no convierta tierras fértils en estériles. (2)

Nordhaus critica a aquellos que niegan el cambio climático y piensa que la actividad humana ha contribuido al incremento rápido de la temperatura media del planeta en el último siglo, desconfiando, por otra parte, del cumplimiento de los Acuerdos de París, así como que el retraso en las políticas necesarias para alcanzar los objetivos, elevarán el precio que habrá de pagarse por las emisiones de anhídrido carbónico. (3)

Cree que la imposición de un impuesto al carbón, que incentivaría a empresas y gobiernos a utilizar energías alternativas, así como que la única alternativa a este fósil sería la energía nuclear, rechazando los incentivos a la energía verde para frenar el cambio climático. (4)

Nordhaus fue miembro del Consejo de Asesores Económicos del presidente James E. Carter en los años setenta del pasado siglo y es miembro de la prestigiosa Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos.

Por último, destacamos la distinción recibida de la Fundación BBVA de España en su programa “Fronteras del Conocimiento”, edición de enero de 2018, por sus trabajos sobre el cambio climático, desarrollando de forma pionera un modelo que integra estudios sobre el clima y la economía.

El otro galardonado, ROMER, nacido en Denver, Colorado en 1955, es Licenciado en Matemáticas por la Universidad de Chicago, en la que se doctorara poco después. Compartió la docencia en la Stern School of Business de la Universidad de Nueva York, así como en las de Berkeley y Stanford, con el trabajo profesional en instituciones públicas, como el Banco Mundial, en el que ocupó el puesto de Economista-jefe hasta enero de 2018, tras presentar su renuncia al afirmar que los datos aportados por el Banco para determinar el nivel de competitividad de la economía chilena habían sido manipulados, si bien, más adelante se retractaría de ello. Volvería posteriormente a la Universidad de Nueva York.

De Romer se destaca sus aportaciones, iniciadas en 1986, en la elaboración de la “teoría del crecimiento endógeno”, que pone su acento en la consideración primordial del tratamiento del capital humano y la innovación, como elementos clave para el crecimiento económico.

En relación a los temas de medio ambiente, piensa que muchas instituciones públicas y organizaciones empresariales son reacias a la protección del medio ambiente por su elevado coste y la dificultad de llevarla a cabo, bien negando su existencia o sencillamente ignorando la importancia del problema. A pesar de ello, mantiene su posición de que pueden acometerse proyectos sustanciales para



Fuente: “El Periódico”. Barcelona, 8-10-2018. CEST.

proteger, tanto el medio ambiente como el desarrollo del urbanismo, sin sacrificar por ello el crecimiento económico. (5)

Romer considera que los gobiernos de los estados deberían propiciar, en términos de la economía de mercado, el apoyo a la innovación tecnológica con ayudas concretas al personal investigador, limitar el uso de patentes ya que, paradójicamente, estas podrían estimular las organizaciones monopolistas que impiden el progreso. Por ello, estima que las ideas constituyen un bien específico que deberían prosperar siempre en el entorno del mercado. (6)

Con su permanente espíritu crítico, y en relación a la clásica hipótesis en el entorno universitario, de que los mercados son “perfectos” y producen siempre resultados eficientes, sostiene que la competencia no es perfecta y en no pocas ocasiones necesita la debida ayuda. (7)

Finalmente, recordar que ya en 1997, la revista “Time” le consideró como una de las personas más influyentes en el entorno norteamericano. (8)

■ La posición de los analistas económicos

Traemos a colación tres opiniones de analistas. El primero de ellos, **Emilio J. González** publicó en el diario económico *5 Días* el artículo “Un Nobel al crecimiento sostenible y sostenido” que resume de manera precisa su opinión sobre los galardonados en esta edición. En primer lugar, que el progreso técnico depende de las decisiones de inversión y financiación que los agentes económicos llevan a cabo, complementadas con las ayudas a la investigación y desarrollo, los estímulos fiscales y la promoción de regulaciones y patentes que tienen su origen en los poderes públicos. Tales factores se difunden fácilmente entre las diferentes capas sociales con un efecto multiplicador que se acumula y potencia con el paso del tiempo.

Y, en clara alusión a Romer, considera que la “teoría del crecimiento endógeno” no solo es el resultado de alguno de los factores externos antes mencionados, sino de prácticas internas en las organizaciones, que, con su particular consideración del capital humano, la innovación propia y el desarrollo del conocimiento, que contribuyen de manera particular a favorecer el crecimiento de la renta y el nivel de vida de los ciudadanos. (9)

Por su parte **Juan F. Jimeno**, economista del Banco de España, inicia su valoración con una alusión a la denominada “Controversia de Cambridge”, una teoría del crecimiento económico a largo plazo, resultado de un proceso de acumulación de capital y progreso técnico, con rendimientos constantes a escala en función de la producción agregada. Como la acumulación de capital no puede continuar de manera indefinida, es el progreso tecnológico el que debe soportar el crecimiento a largo plazo.

Pero, continúa Jimeno, en relación a la innovación tecnológica, había limitaciones que el conocimiento económico no había podido superar, hasta que a finales de los años ochenta, Paul Romer encuentra una forma satisfactoria para introducir rendimientos crecientes a escala y competencia monopolística en modelos en los que el crecimiento se produce de manera sostenida y equilibrada. Su aportación era fundamental para el progreso de las investigaciones sobre el cambio climático.

En alusión al otro galardonado, William Nordhaus, Jimeno estima que, en relación a los límites del crecimiento, su contribución ha sido fundamental por lo que se le considera como el padre de la “Economía del Medio Ambiente”, y buena prueba de ello es el reconocimiento a sus trabajos sobre el cambio climático por la Fundación BBVA, “Fronteras del Conocimiento” en su X Edición correspondiente a enero de 2018. Nordhaus tuvo una especial dedicación a la construcción de modelos para analizar los efectos económicos de las emisiones y de los medios adecuados para reducirlas. Tales modelos de equilibrio general, que relacionan la producción de bienes y servicios, producción que se asocia a la aparición de gases que contribuyen a aumentar la temperatura global del planeta, con efectos negativos sobre la oferta y demanda, y, por tanto, que generan un estímulo indirecto para superar la resistencia a implementar las políticas necesarias para combatir el cambio climático. (10)

Humberto Llavador, por su parte, en una Tribuna Abierta del diario *ABC*, destaca la concesión del Nobel a Nordhaus, quien ya en 1976 escribiera un artículo titulado “Crecimiento económico y cambio climático”, y que con el otro galardonado, Romer, han contribuido de manera eficiente a los condicionantes del crecimiento económico a largo plazo: innovación tecnológica, la educación y el cambio del clima.

Los modelos de Nordhaus, añade Llavador, combinan un modelo económico y otro climático, que permite, entre otras cosas, la estimación del precio del

carbono o coste social del carbono, o sea, el coste que tiene la emisión de una tonelada de CO₂, tanto para la generación actual como para las futuras. Pero sus contribuciones, como ocurre en otros campos del saber, están sujetas a controversia, como, por ejemplo, en la cuantía de la tasa de descuento que debe aplicarse a tal estimación, tasa que permitirá conocer el impacto económico en términos razonables.

Por otra parte, Nordhaus cree necesaria la implantación de una tasa a las emisiones, creando mecanismos que hagan posible la participación a los países con rentas más bajas en los procesos de reducción de los gases, aunque hubiera que facilitarles incentivos económicos y tecnológicos (11)

■ **El Premio Nobel en los medios informativos y en las redes sociales**

Los Premios Nobel gozan de un tratamiento preferente en los medios de comunicación como en las redes sociales, en especial en los medios anglosajones, área de la que proceden un buen número de galardonados. En unos casos, resaltando aspectos de interés desde el punto de vista del contenido de la investigación y su valor real para la sociedad. En otros, aspectos colaterales que pueden añadir información sobre aspectos particulares de los laureados.

En la **BBC**, aparte la reseña inicial de la Real Academia de Suecia sobre la identidad de Nordhaus y Romer, destacando sus aportaciones en los campos de la innovación, el cambio climático y el crecimiento de la economía, se ofrece uno de los comentarios colaterales que reseñábamos en el párrafo anterior. Señalaba que Romer, que había sido Economista-jefe en el Banco Mundial, salió de forma inusual de la entidad como consecuencia del comportamiento en relación a un país, Chile, que, en opinión de su entonces presidenta, Michele Bachelet, se había alterado durante cuatro años consecutivos y en su perjuicio, el denominado “Índice de Competitividad en Negocios”, mientras que, durante el mandato de su sucesor, Sebastián Piñera, había tenido un comportamiento positivo. El propio Romer censuró el hecho solidarizándose con la posición de Bachelet, si bien se retractó posteriormente, dejando su puesto en el Banco y retornando a su Universidad. (12)

Para la **CNN**, Nordhaus y Romer han sido reconocidos por sus estudios relacionados con los problemas más fundamentales y apremiantes de nuestro tiempo. Así lo expresó la Academia de Suecia en su cuenta de “Twitter”, destacando que la actividad humana había contribuido a la elevación de las temperaturas globales medias en los últimos cien años. (13)

La revista colombiana **DINERO**, por su parte, destaca de Nordhaus su dedicación al estudio de la integración del cambio climático con el análisis económico a largo plazo, y que representaba, el galardonado típico de los últimos años: hombre y norteamericano, como el 70% de los laureados. De Romer, por sus trabajos en pro de la consideración que la innovación tecnológica, y que, en ambos casos, figuraban desde hacía muchos años en el listado de los posibles ganadores del Nobel. (14)

El diario peruano **EL COMERCIO**, justifica la concesión del Nobel en la forma en que los galardonados asumen los problemas de la Macroeconomía a largo plazo a través del diseño de modelos explicativos que interactúan con la naturaleza y la evolución del conocimiento, y todo ello en pro de un crecimiento económico mundial sostenido y sostenible. En su artículo alude a Hugo Ñopo, investigador principal de “Grade”, quien sostiene que fue Romer el que puso en el centro de la discusión importantes críticas sobre el modo en que se diseñaban tales modelos antes de los años sesenta. A partir de entonces, y gracias al apoyo de las Matemáticas, esta pasó a ser el soporte básico a la Economía en el enfoque de este tipo de problemas. (15)

La página del diario español **EL ECONOMISTA** destaca que Nordhaus y Romer han diseñado métodos que abordan algunos de los asuntos más fundamentales y urgentes de nuestro tiempo: el crecimiento sostenible a largo plazo en la economía global y el bienestar de la población. De Nordhaus resalta su posición en defensa de que la manera más eficaz de combatir el cambio climático es la elaboración de un plan global de impuestos sobre las emisiones de carbono en todos los países. De Romer, la acumulación de ideas que apoyan el crecimiento a largo plazo, en especial, las procedentes de las empresas que realizan y promueven frecuentes innovaciones. Romer fue uno de los pioneros de la conocida “Teoría del Crecimiento Endógeno”, de la que se han derivado nuevas investigaciones y reglamentaciones que fomentan tales ideas nuevas sobre la prosperidad en el largo plazo. (16)

Para “**El Heraldo**”, tras considerar que estos Premios suelen recaer en originarios norteamericanos, resalta que Nordhaus diseñó el denominado método DICE (Dynamic Integrated Climate-Economy), una de las herramientas más utilizadas

actualmente, convirtiéndose en la primera persona que crea un modelo cuantitativo que reproduce la relación entre economía y clima, básica para determinar la repercusión de las emisiones de efecto invernadero. Adicionalmente, apoya la creación de un gravamen fiscal por la emisión del carbono, de manera uniforme en todos los países. Se refiere, igualmente, a Romer, que sostiene que las inversiones, públicas o privadas, en conocimiento e innovación, generan rendimientos crecientes para la economía de la nación que las promueve. Ello permite diferenciar a las que tienen capacidad para invertir de aquellas que no lo hacen, y quedan postergadas a tasas de crecimiento inferiores a la media mundial. (17)

MAQUEDA en el diario *El País* se refiere a Nordhaus como el partidario de corregir las llamadas “externalidades negativas”, mediante la aplicación de impuestos a las emisiones de anhídrido carbónico, de forma global, evitando que unos países que no las combatan, aprovechándose de la situación de que hay otros que sí lo hacen. Creó un sistema automático de evaluación a base de los siguientes datos: Población; concentración de CO₂; repercusión en temperatura; evolución del daño causado y la forma de responder a las políticas de clima. Adicionalmente, sugirió la creación de Clubes de países dispuestos a poner juntos un precio a las emisiones de carbono, así como, a la fijación de aranceles comerciales a los países que no las neutralizan.

De Romer, destaca la conveniencia de estimular políticas de inversión, incluso con subsidios. La falta de ello explica las divergencias a largo plazo en el crecimiento económico en los diferentes países. En otro orden de cosas, critica el abuso de la utilización de las Matemáticas en los análisis económicos de la actualidad. La economía, dice, es una ciencia social que no debe someterse a la precisión de las Matemáticas, escondiendo su uso, en algunas ocasiones, una posición doctrinal. (18)

HUFF POST destaca, en su comentario sobre la concesión del Premio Nobel, la aparición de un reciente Informe de Expertos del Cambio Climático de las Naciones Unidas, que aboga por la necesidad de iniciar rápidas transformaciones en sectores como energía, industria e infraestructuras para limitar el calentamiento global. (19) Nos referiremos a ello más adelante.

INFOBAE, destaca de Nordhaus su predilección por las influencias que la Química y la Física trasladan al cambio climático y que pulsan sobre la evolución de la economía. Y, como algunos otros, demostró que la política más efectiva para

combatir las emisiones de gases de efecto invernadero es la imposición de gravámenes al carbón y a toda industria contaminante. Respecto de Romer, resalta cómo las fuerzas económicas inducen a las firmas para producir nuevas ideas e innovaciones. (20)

PARDO, corresponsal del diario *El Mundo* en Washington hace una descripción completa de los dos ganadores del Nobel. De Nordhaus dice que es el típico sabio distraído y “despistado fan del impuesto pigoviano”, al que en Norteamérica se considera como un pionero en las investigaciones sobre el cambio climático y que, desde 1973, utiliza como herramienta la denominada como “fallos del mercado”. Es partidario de la imposición de un tributo que sostienen economistas de todas las tendencias del espectro ideológico. Y ¿por qué? Por la ineficiencia de unos mercados que contaminan y agotan recursos minerales y biológicos que tienen valor. Además, diseñó fórmulas que expresan la medida del índice de precios al consumo, incorporando factores como el cambio tecnológico (propugnado por las izquierdas), medida que también ha servido para moderar los efectos económicos de la tasa de actualización de las pensiones (que gusta a las derechas).

Respecto de Romer, comenta que este considera la Economía Neoclásica como la que promociona la derecha, y la Keynesiana, de centro-izquierda, están ancladas en los años treinta, que solo se fijan en el IPC, las recesiones y la política monetaria y fiscal, pero que ignoran los factores que tendrán fuerte impacto futuro: regulaciones, marco legal, subvenciones, educación, ideología política y social y el cambio técnico. Igualmente, critica el excesivo peso de las Matemáticas que son parte esencial en los estudios del clima que realizan sus colegas. Al igual que el también Nobel, Stiglitz, que fuera Economista-jefe del Banco Mundial, critica los informes de esta entidad por falta de innovación intelectual y mal estilo literario de sus análisis económicos, sin olvidar una cierta politización. (21)

A propósito de la imposición de tasas fiscales a las emisiones contaminantes, y según Ángel Martínez Aldama, con ocasión del X Encuentro sobre la Inversión Colectiva organizado por la firma Deloitte, vale la pena recordar que si, por ejemplo, fuese la Tasa Tobin, tendría un efecto considerable de hasta una reducción del 7% en la rentabilidad de los Fondos de Inversión en España, y en un 6% en los Planes de Pensiones en el horizonte de los veinticinco años. (22) Reflexión que sería muy oportuna para que los ciudadanos evaluaran los efectos indirectos de este tipo de decisiones.

Para **PERFIL**, de Bloomberg, los ganadores del Nobel lo fueron por llevar el pensamiento a largo plazo a los temas climáticos y la investigación en el campo de la Economía, diseñando métodos para abordar algunos de los problemas más fundamentales y urgentes de nuestro tiempo, en especial, los relacionados con el crecimiento económico sostenido y sostenible a largo plazo. (23)

En los programas informativos 24 horas de **RTVE** se hicieron eco de la concesión del Nobel por los estudios sobre el impacto económico del cambio climático. Sostienen que Nordhaus era candidato, al menos, desde 2009 en que fueron notorios sus avances en este tipo de investigaciones. De ambos, valoran sus métodos para sensibilizar sobre las relaciones economía-clima, favoreciendo la aparición de reglamentaciones y normativa que fomenten la prosperidad de la sociedad a largo plazo, recordando cómo Nordhaus había insistido en la implementación de un plan global de impuestos en todos los países. (24)

Para **HIPERACTUAL** se consideraba que, por primera vez, se hablaba de un posible candidato español al Premio. Se trataba de Manuel Arellano, Profesor de Economía del Centro de Estudios Económicos y Financieros (CEMFI), que, junto a Stephen R. Bond, profesor de la Universidad de Oxford, habían contribuido al perfeccionamiento de los sistemas de análisis de datos a través del denominado estimador Arellano-Bond. Dicho estimador permite acercarnos a conocer la respuesta económica a un cambio en una política u otra variable, mientras se controla la variación de la confusión permanente no observada. (25) Desafortunadamente para nosotros, el galardón no recayó en estos investigadores.

THOMSON REUTERS, por su parte, aventuró la posibilidad que se reconocieran a otras personas, tales como:

- Wesley M. Cohen, de la Duke University y David A. Levinthal, de la de Pennsylvania, que habían destacado por sus investigaciones acerca del concepto “capacidad de absorción”, o sea, la capacidad de las empresas para evaluar, asimilar y aplicar conocimientos externos, y su contribución para avanzar en la comprensión del desempeño innovador de las empresas, industrias y naciones.
- Y David M Kreps, de Stanford University, por su contribución al conocimiento de los fenómenos económicos dinámicos, en la teoría de la elección, las finanzas, la teoría de los juegos y la teoría de la organización. (26). Igualmente, tampoco fueron galardonados.

TODO NOTICIAS, finalmente, destaca la posición de Nordhaus ya expresada anteriormente, de la interacción de la Química con la Física y la actividad económica, en especial para el análisis de la problemática del cambio climático a través de modelos cuantitativos. Por su parte, Romer investigó la acumulación de ideas que apoyan el crecimiento económico a largo plazo, resaltando cómo las fuerzas económicas están siempre detrás de la voluntad de las empresas para generar nuevas ideas e innovaciones. (27)

Los comentarios en las **redes sociales** tienen cierto interés. A continuación, reproducimos algunos de ellos, en especial los derivados de la lectura de la opinión expresada por Jimeno, J.F. al que aludimos anteriormente:

- Antonia, el 9-10-2018, *estima que el Nobel es muy merecido, y era hora de que crecimiento y evolución del clima estuviera en una agenda urgente de investigación.*
- Luis, en la misma fecha, *y en una línea parecida, cree que investigación sobre progreso técnico y cambio climático (energía y emisiones de carbono) tendrá atención preferente en las próximas décadas. La Academia de Suecia clausura con ello un largo periodo de inacción frente al extraordinario esfuerzo de modelización y análisis cuantitativo que integra la innovación y el clima con el crecimiento económico. Concluyendo que debería animarse a jóvenes economistas a interesarse en estos proyectos de investigación.*
- Enrique, id, *estima que es muy necesario que ahora que se destinan importantes recursos económicos a la investigación científica, conviene se asignen, de manera eficiente, evitando que políticos e ingenieros sociales traten de neutralizarlos. Y siempre con un proceso de evaluación para asegurar que estos recursos se asignen a proyectos específicos y claramente eficientes. Con posterioridad, criticó los escasos logros de los economistas que se dedican a la investigación, en especial los implicados en tareas docentes que se ganan la vida, básicamente enseñando y peleando para que puedan intensificar su tiempo en pro de la investigación.*
- Heriberto, el 12 de octubre, dice *que vemos el mundo desde el otro lado y sugiere realizar un experimento mental, en el que suponiendo que el cambio climático existe, ¿qué sería de las empresas occidentales? Habrían sido aniquiladas por otros países.* (28)

■ Polémica sobre el clima

Llegados a este punto, consideramos de cierto interés recoger algunos comentarios relativos a las interacciones entre el clima y la evolución de la Economía, en los términos a que se refiere la concesión del Premio Nobel de Economía de 2018, que, evidentemente nos hayan sensibilizado sobre el diseño de unas políticas más activas cara a un futuro de mejora del bienestar de los ciudadanos.

El término habitual “cambio climático” está presente en las valoraciones que se realizan frecuentemente sobre la situación actual que se vive en el mundo civilizado. ¿Pero qué es el cambio climático? “El cambio climático es la variación del estado del clima atribuido directa o indirectamente a la actividad humana que altera la composición de la atmósfera. Causado principalmente por el calentamiento global, tiene como consecuencia el derretimiento de los polos y la subida del nivel del mar o fenómenos meteorológicos extremos, entre muchos otros efectos negativos”. (29)

Y como las evidencias demuestran que el calentamiento global continúa de manera inexorable, a la par que las instituciones públicas de algunas áreas del mundo no acometen procesos razonables para neutralizarlas.

Otra firma española, la petrolera Repsol, en una reciente comparecencia (15 octubre 2018) de su Presidente Antonio Brufau, junto a la Comisaria Europea de Comercio Exterior, Bienkowska, afirmaba que su firma está realizando una transición estratégica tratando de efectuar los cambios necesarios para acompañar la marcha de su negocio con la tendencia general hacia energías más limpias que el petróleo, la base actual de su negocio. Para ello, dará paso a la generación de activos más limpios con una inversión del orden de 15.000 millones de euros en los próximos dos años, la mitad de los cuales se destinará a proyectos de refino, productos químicos, gas, electricidad y “activos con bajas emisiones”, añadiendo que en ese periodo destinarán 2.500 millones de euros a aquellas energías más limpias, dando a priorizar a la generación de gas sobre el petróleo, sin que ello signifique dejar de reconocer la importancia que tiene este combustible en su planteamiento estratégico. (30)

Por otra parte, una reciente encuesta diseñada por “Global Strategy Group” para la “Solar Energy Industries Association (SEIA) nos adelanta que el 76%, en igualdad de condiciones, votarían contra un político que se opusiera a la energía solar. Las razones de los favorables a la energía solar se basaban en los efectos

saludables por la no emisión de gases contaminantes; su aportación al crecimiento económico y la reducción de los costes que ha venido soportando, que los hacen más asequibles a los ciudadanos, sin olvidar la necesidad de avanzar en el almacenaje de esta energía, hecho que podría situarla en la base de ser la única generada y, de paso, reemplazar las energías procedentes de combustibles fósiles. En definitiva, que los votantes americanos estarían animando a las empresas eléctricas a intensificar sus inversiones en energía solar, pidiendo, de paso, a las autoridades mayores esfuerzos para el uso de energía solar a pequeña y gran escala. (31)

Por su parte, la Organización de las Naciones Unidas acaba de publicar su primer informe anual, resumiendo los logros obtenidos durante 2017 y detallando cómo será en el futuro el proceso internacional de acción frente al cambio climático. Su Secretaria Ejecutiva, Patricia Espinosa, sostenía que el cambio climático es la mayor amenaza para la vida, la seguridad y la prosperidad de nuestro planeta. Por ello, se está haciendo todo lo posible para apoyar, alentar e impulsar la acción de combatir el cambio climático a nivel mundial, actividades que también comparten el Protocolo de Kioto, el Acuerdo de París y organizaciones derivadas. (32)

De aquí que las formaciones políticas de todos los países estén tomando posiciones más activas en relación al problema del calentamiento global, particularmente las españolas, de todos los colores, hecho que podría inducirlas a incluir este tema en sus próximos programas electorales. De lo contrario, podría haber un rechazo ciudadano a aquellos partidos que se opongan al uso de la energía solar. Así se pone de manifiesto en la Guía de la Financiación a que hemos aludido anteriormente. (33)

Por ello, y con el horizonte puesto en 2050 y en la situación concreta de España, nos hacemos eco del último análisis conocido, el del Observatorio de Sostenibilidad, que aplica el modelo climático CCSM4, que reafirma el incumplimiento de los Acuerdos de París y, que de ser ciertos, significarían importantes perjuicios para nosotros. Villarreal se hace eco del mismo y sostiene que dicho año no está tan lejos y aunque se consigan importantes logros en la generación de electricidad a través de fuentes renovables y que muchos edificios sean inteligentes, es probable que acaben absorbiendo más anhídrido carbónico del que se había generado, y que el aumento de temperatura (+2,6º) que se había previsto para el año 2100, a nivel global, se alcance en nuestro país en dicho año 2050.

Funda su razonamiento en lo sucedido en los años 2016-2017, en los que el aumento de las emisiones fue del 4,4% gracias a que no se había producido una

descarbonización en nuestro sistema productivo. Y que, aunque había regiones como Valencia, Navarra y Castilla y León habían reducido las emisiones de efecto invernadero, otras, como Murcia, Asturias o Aragón, las habían incrementado en más del 10% respecto al año 2016.

Y en relación a las precipitaciones, el Observatorio añade que sólo las Canarias occidentales, y las comunidades de Valencia y Navarra experimentarían subidas en las precipitaciones; sería moderada la recepción de agua de lluvia, que, por otra parte, tendría una irregular distribución, con lo que las inundaciones asociadas a procesos derivados de la gota fría se harían más intensos y frecuentes. Y tendría muy graves consecuencias para regiones tradicionalmente muy lluviosas, como el caso de Galicia, sin olvidar los efectos que la subida de temperaturas trasladarían a amplias áreas del interior como es el caso de Castilla-Mancha, Extremadura y norte de Andalucía, que podrían registrar subidas en el entorno de los tres grados centígrados, razón por la cual hasta el Parlamento Europeo nos estimula a iniciar cuanto antes una estrategia de cero emisiones netas de gases de efecto invernadero para toda Europa en el año 2050. (34)

Muy probablemente, añadimos nosotros, las últimas turbulencias atmosféricas registradas durante las últimas semanas del mes de octubre de 2018, no serían otra cosa de un anticipo de lo que podría suceder.

■ **Reflexión final**

En primer lugar, hemos de destacar la importancia de los mensajes que han generado los galardonados Nordhaus y Romer, mensajes que deberían sensibilizar a instituciones públicas, empresas y ciudadanos de todos los países en el sentido de estimular el diseño de políticas más activas, encaminadas, en especial, a la disminución de los efectos perversos del calentamiento global en pro de la mejora del bienestar para los ciudadanos. Somos conscientes de las diferentes corrientes de pensamiento político sobre este asunto, pero por encima de todo, hemos de asegurar que las próximas generaciones no debieran recibir un mundo más deteriorado de lo necesario por la irresponsabilidad y dejación de todos los que les precedimos.

Por otra parte, el mero paso del tiempo hará que muchas de las medidas que ahora se proponen tengan un coste mayor. Por lo que la estrategia razonable se-

ría ir iniciando aquellas que tengan mayor incidencia en la mejora del bienestar, incluso, la aplicación de los gravámenes fiscales que fueran constituyendo los capitales necesarios para una mayor comodidad en la financiación de los costes que habremos de soportar.

Precisamente, el tema de los gravámenes fiscales ha sido objeto de un análisis del Consejo General de Economistas sobre la situación de los impuestos en España. En relación a la denominada “tributación verde” se afirma que España, junto a Irlanda, está al final de la lista de los países de la Unión Europea que tiene menor imposición medio-ambiental: el 1,8% del PIB, frente al 2,4% de la media comunitaria. Por ahí deberíamos comenzar la reflexión, en un momento, como el presente, en que se cuestiona la equidad de la tributación española. (35)

Finalmente, hemos de destacar la brillante intervención del galardonado Nordhaus en la Universidad de Estocolmo pocos días antes de la recepción del premio de manos del Rey de Suecia. En una exposición bajo el título “Climate change: The ultimate challenge for economics” destacó y recordó que el cambio climático implica modificaciones ecológicas e impactos económicos; resumiendo en un modelo matemático, el denominado DICE, las expresiones cuantitativas del mismo; la enumeración de las políticas alternativas que pueden desarrollarse, su coste-beneficio óptimo y un antícpo de la previsible evolución de las temperaturas en los próximos años; la conveniencia de la implantación de Clubes Climáticos que favorezcan la sensibilización de la problemática del cambio y, como resumen, cuatro pasos muy convenientes para hoy: 1. En primer lugar, que las personas deben comprender la gravedad del calentamiento global. Esto implica una investigación intensiva y la resistencia ante el razonamiento falso y tendencioso. 2. Las naciones deben elevar el precio del CO₂ y otras emisiones de gases de efecto invernadero. 3. Las políticas deben ser globales y no solo nacionales o locales. La mejor esperanza para una coordinación efectiva es, como decíamos, un Club climático y, por último, la necesidad de asumir rápidos cambios tecnológicos que son esenciales en el sector. (36)

■ Principales publicaciones de los laureados

Las Bibliotecas de las Universidades en que han prestado sus servicios nos han facilitado las publicaciones más importantes de los galardonados.

En el caso de **William G. Nordhaus** se destacan las siguientes:

- *Economics, en colaboración con el también Nobel, Paul A. Samuelson.*
- *Discounting in Economics and climate change.*
- *Invention growth and welfare.*
- *The efficient use of energy resources.*
- *The swedish nuclear dilemma: Energy and the environment.*
- *Warning the Nobel economic models.*
- *Study guide for Macroeconomics.*
- *Managing the global commons: The economy of climate change.*
- *A question of balance: Weighing the options on global warming policies.*
- *The climate casino: Risk, Uncertainty and Economics for a warning world.*

• En el caso de **Paul M. Romer**, se reseñan las siguientes:

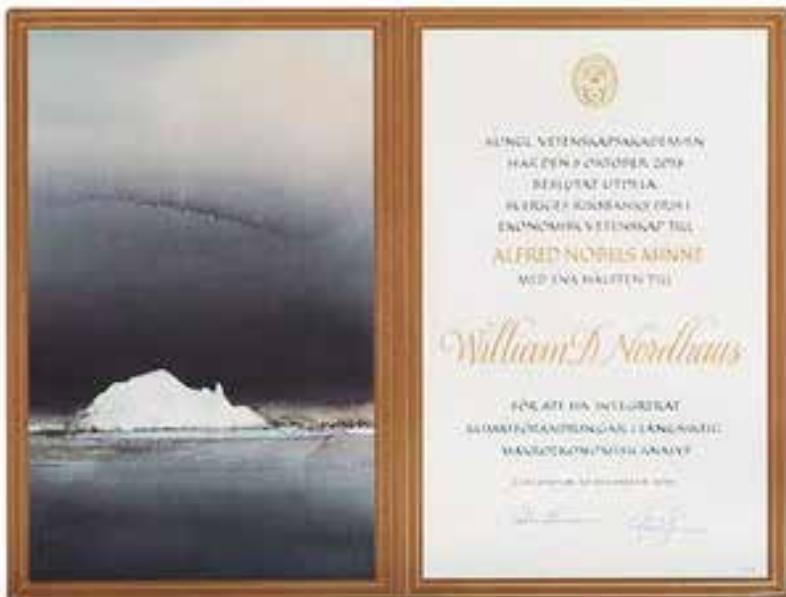
- *Capital, Labor and Productivity.*
- *Krugman Aplia Activation Card.*
- *Endless frontiers: How ideas Shape Economic Growth.*
- *Changing tastes: How evolution and experience shape economic behavior.*
- Así como dos obras en lengua española:
 - *Aumento de rendimientos y crecimiento a largo plazo (1986).*
 - *Cambio tecnológico endógeno (1990).*

■ Referencias consultadas

- (1) www.nobel.org/prizes/economics/2018. The Royal Swedish Academy of Sciences. Estocolmo, 8.10.2018.
- (2) *Un Nobel al crecimiento sostenible*. González, Emilio J. 5 Días. Madrid, 9.10.2018.
- (3) Perfil. Bloomberg. Buenos Aires. 12.10.2018
- (4) *Estudios sobre cambio climático e innovación...*). Ginés, G. y Manso, C. ABC Madrid, 9.10.2018. Página 32
- (5) “El Periódico”. Barcelona. 9.10.2018. CEST.
- (6) *Estudios sobre cambio climático e innovación, Nobel de Economía*. Ginés y Manso. Texto citado.
- (7) Perfil. Bloomberg. 12.10.2018.
- (8) *Amol. Economía*. Chile. Mújica, Fernanda. 8.10.2018.
- (9) *Un Nobel al crecimiento sostenible y sostenido*. González, Emilio J. Diario económico “5 Días”. Madrid, 9.10.2018.
- (10) *El Premio Nobel de Economía 2018: Los límites y las fuentes del crecimiento económico*. Jimeno, Juan Francisco. *Nada es gratis*. Madrid, 9.10.2018.
- (11) *Un Nobel para la economía del cambio climático*. Llavador, Humberto. Tribuna Abierta. Diario ABC. Madrid, 9.10.2018. Página 15.
- (12) BBC. News Mundo. Redacción. 8.10.2018.
- (13) CNN. Español. 8.10.2018.
- (14) Revista Dinero. Bogotá, Colombia, 12.10.2018.

- (15) Villar, Paola. Diario “El Comercio”. Lima, Perú. 9.10.2018.
- (16) Diario “El Economista”. “Ganan el Premio Nobel de Economía 2018”. Madrid, 8.10.2018.
- (17) Muñoz Rodríguez, Gerardo. Diario “El Heraldo”. Aguas Calientes, México, 11.10.2018.
- (18) Maqueda, Antonio. Diario “El País”. Madrid, 8.10.2018.
- (19) *Nordhaus y Romer ganan el Premio Nobel de Economía 2018*. Redacción de Huff Post. 8.10.2018.
- (20) *El Premio Nobel de Economía 2018 otorgado Nordhaus y Romer por sus estudios sobre el cambio climático y la tecnología*. Infobae. 8.10.2018.
- (21) “Así es William G. Nordhaus...”. Pardo, Pablo. Corresponsal de El Mundo. Washington. 9.10.2018.
- (22) Moreno Mendieta, Miguel. Diario “5 Días”. Madrid, 9.10.2018.
- (23) “Perfil”. Bloomberg. 12.10.2018.
- (24) Radio Televisión Española (RTVE). Informativos 24 horas. Madrid, 8.10.2018.
- (25) Pozo, Desiree. HIPERACTUAL. 28.09.2018.
- (26) Thomson Reuters. La Vanguardia, Barcelona. 9.10.2018.
- (27) TN. Todo noticias. Buenos Aires, Argentina. 8.10.2018.
- (28) Comentarios sobre el Premio Nobel de Economía 2018 en las redes sociales. Ver Jimeno, J.F. “Nada es gratis”. Madrid. 9.10.2018 y días siguientes.
- (29) Empresa española ACCIONA. Página relativa al cambio climático. <https://www.sostenibilidad.com/cambio-climatico/>

- (30) Financiación empresarial. Lunes 15.10.2018.
- (31) Encuesta Global Strategy Group. Solar Energy Industries Associates (SEIA). Informe 1.5.2018
- (32) Primer Informe de 2018.Organización de las Naciones Unidas. Secretaría Ejecutiva del Cambio Climático. Nueva York. Mayo de 2018.
- (33) Guía de la Financiación empresarial/ info@guiafinem.com lunes 15.10.2018.
- (34) Esto hará el cambio climático en la España de 2050: Galicia sin lluvia y la Meseta “on fire”. Villarreal, Antonio. Diario “El Confidencial”. Madrid, 26.10.2018.
- (35) España es el segundo país de la UE que menos grava el consumo y la contaminación. Consejo General de Economistas de España. ABC Economía. Madrid, 8.11.2018. Página 43.
- (36) Nordhaus, William G. Intervención en la Universidad de Estocolmo. Estocolmo. 8.12.2018.
- (37) Información recogida de la comunicación institucional de la Academia de Ciencias de Suecia sobre los Premios Nobel. Morales-Arce, R. autor del artículo sobre el *Premio Nobel de Economía 2016. Comentarios a sus actividades y descubrimientos*. Obra coordinada por Mayor Zaragoza, Federico y Cascales Angosto, María. Fundación Ramón Areces. Madrid, 2017.



■ El Premio Nobel de Economía desde 1969 (37)

Como es sabido, el año 1969 marcó el inicio del otorgamiento de los Premios Nobel de Economía. Desde su creación, el Premio se ha concedido tanto a personas a título individual como a organizaciones. Hasta el momento, Estados Unidos, seguido de Reino Unido y Alemania, son los países con mayor número de reconocimientos. España ha obtenido, en los campos de la Literatura y Medicina, hasta 7 de ellos.

En el campo de la Economía los galardones han recaído en las personas que se relacionan seguidamente:

1969: **Bagnar Frisch** (Noruega) y **Jan Tinbergen** (Holanda). Por su contribución al desarrollo y aplicación de métodos dinámicos al análisis de procesos económicos.

1970: **Paul A. Samuelson** (USA). Por el desarrollo de Teoría Económica, estática y dinámica, para su aplicación al análisis económico.

1971: **Simmons Kuznets** (USA). Por su interpretación empírica del crecimiento económico, que posibilitó enlazar estructuras económicas y procesos de desarrollo.

1972: **John Hicks** (UK) y **Kenneth Arrow** (USA). Por su contribución a la Teoría del Equilibrio y Bienestar.

1973: **Wassily Leontief** (USA). Por el desarrollo tablas Input-Output y sus aplicaciones a la solución de problemas económicos.

1974: **Gunnar Myrdal** (Suecia) y **Friedrich V. Hayek** (Austria). Por sus investigaciones en teoría monetaria y sus fluctuaciones. Y por sus análisis sobre la independencia de los fenómenos económicos, sociales e institucionales.

1975: **Leónidas Kantorovich** (URSS) y **Tjalling Koopmans** (Holanda). Por su contribución a la teoría de la asignación óptima de recursos.

- 1976: **Milton Friedman** (USA). Por sus estudios sobre el análisis del consumo y el dinero, así como por su demostración acerca de la complejidad de la estabilidad política.
- 1977: **James Meade** (UK) y **Bertin Ohlin** (Suecia). Por sus contribuciones al desarrollo de la Teoría del Comercio Internacional.
- 1978: **Herbert A. Simmons** (USA). Por sus investigaciones en los procesos de adopción de decisiones en las organizaciones económicas.
- 1979: **Theodore Schultz** (USA) y **Arthur Lewis** (UK). Por la investigación y el desarrollo económico referido a los problemas que surgen en áreas geográficas diferentes.
- 1980: **Lawrence Klein** (USA). Por la creación de modelos económicos y sus aplicaciones al análisis de las fluctuaciones en la política económica.
- 1981: **James Tobin** (USA). Por sus análisis de los mercados financieros y sus relaciones con variables de producción, empleo y precios.
- 1982: **George Stigler** (USA). Por los estudios de estructuras industriales que funcionan como mercados y las causas y efectos de la regulación pública.
- 1983: **Gerard Debreu** (USA). Por sus aportaciones de nuevos métodos analíticos a la Teoría Económica y la reformulación de la teoría del equilibrio general.
- 1984: **Richard Stone** (UK). Por su contribución al desarrollo de los sistemas de cuentas nacionales de tanta utilidad para el análisis de las estructuras económicas.
- 1985: **Franco Modigliani** (USA). Por sus análisis de los procesos de ahorro en los mercados financieros.
- 1986: **James M. Buchanan** (USA). Por el desarrollo de bases contractuales y constitucionales que fundamentan los procesos de decisión políticas y económicas.
- 1987: **Robert M. Solow** (USA). Por su contribución al desarrollo de la teoría del crecimiento económico.

- 1988: Maurice **Allais** (Francia). Por su contribución a la teoría de los mercados y la utilización eficiente de los recursos que en estos se negocian.
- 1989: Trygve **Haavelmo** (Noruega). Aportaciones al desarrollo de la Econometría y el estudio de estructuras económicas simultáneas.
- 1990: Harry **Markowitz, Merton Miller y William Sharpe** (USA). Por sus trabajos relativos a los fundamentos de la Teoría Financiera.
- 1991: Ronald **Coase** (UK). Por sus aportaciones en la teoría de los costes de transacción y los derechos de propiedad en el funcionamiento de la estructura institucional de la economía.
- 1992: Gary **Becker** (USA). Por su contribución al análisis macroeconómico en el campo del comportamiento humano en las instituciones y su relación con el funcionamiento de la economía.
- 1993: Douglas **North y Robert Fogel** (USA). Por sus estudios de Historia Económica a través de la aplicación de teorías y métodos cuantitativos que explican los cambios económicos e institucionales.
- 1994: John **Harsany** (Hungria) John **Forbes Nash** (USA) y Reinhard **Selten** (Alemania). Por sus estudios sobre el equilibrio en la teoría de juegos no cooperativos.
- 1995: Robert **Lucas** (USA). Por el desarrollo de la teoría de las expectativas racionales en pro del mejor conocimiento de la política económica.
- 1996: James E. **Mirrlees** (UK) y William **Vickrey** (Canadá). Por sus estudios sobre la teoría de los incentivos bajo información asimétrica.
- 1997: Robert C. **Merton** (USA) y Myron S. **Scholes** (Canadá). Por su aportación al perfeccionamiento en los cálculos relativos a instrumentos derivados.
- 1998: Amartya **Sen** (India). Por su contribución al análisis de indicadores de desarrollo humano (IDH).
- 1999: Robert A. **Mundell** (Canadá). Por sus análisis de política fiscal y monetaria bajo distintos regímenes de tipos de cambio, y las áreas monetarias óptimas.

- 2000: **James J. Heckman y Daniel L. McFadden** (USA). Por el diseño de métodos para la mejora del conocimiento del comportamiento económico de individuos y familias.
- 2001: **George A. Akerlof, Michael Spence y Joseph E. Stiglitz** (USA). Por sus investigaciones sobre las teorías de mercados de información asimétrica.
- 2002: **Daniel Kahneman** (Israel-USA) y **Vernon L. Smith** (USA). Por sus estudios integradores de aspectos psicológicos en el análisis del comportamiento humano en momentos de incertidumbre, con pruebas de laboratorio, y su relación con mecanismos alternativos del mercado.
- 2003: **Robert F. Engle** (USA) y **Clive W.J. Granger** (UK). Por sus aportaciones en el campo de las series temporales que permitan la incorporación de la influencia de elementos no previsibles.
- 2004: **Finn E. Kydland** (Noruega) y **Edward C. Prescott** (USA). Por sus contribuciones a la Teoría Macroeconómica dinámica.
- 2005: **Robert J. Aumann** (Israel -USA) y **Thomas C. Schelling** (USA). Por sus contribuciones al estudio de actitudes de conflicto/cooperación a través de análisis basados en la teoría de juegos.
- 2006: **Edmund S. Phelps** (USA). Por sus análisis sobre interrelaciones entre factores de producción, desempleo e inflación.
- 2007: **Leonid Hurwicz , Eric S. Maskin y Roger B. Myerson** (USA). Por sentar las bases de la teoría del diseño de mecanismos para determinar si los mercados trabajan de forma efectiva.
- 2008: **Paul Krugman** (USA). Por su contribución al análisis de patrones comerciales y localización de la actividad económica.
- 2009: **Elinor Ostrom y Oliver E. Williamson** (USA). Por sus estudios sobre el papel de la empresa en los procesos de resolución de conflictos, así como por sus análisis de las estructuras de gobierno corporativo y sus limitaciones.
- 2010: **Peter A. Diamond** (USA) **Dale T. Mortensen** (USA) y **Cristopher Antoniou Pissarides** (Grecia-Chipre). Por sus estudios sobre el desempleo y el mercado

de trabajo. Sobre las fricciones entre oferta y demanda de empleo así como los problemas para su creación. Y por el análisis de las prestaciones generosas en los subsidios de desempleo.

- 2011: **Thomas J. Sargent y Christopher A. Sims** (USA). Por sus investigaciones sobre los efectos de las medidas públicas (ingresos/gastos/tipos de interés) sobre el desarrollo económico.
- 2012: **Alvin E. Roth y Lloyd Shapley** (USA). Por sus estudios de la teoría de las asignaciones estables y el diseño de los mercados. Y por sus aplicaciones, a través de un algoritmo especial, para combinar, de forma racional, oferta y demanda de bienes y servicios (ingeniería económica).
- 2013: **Eugene Fama, Lars Peter Hansen y Robert J. Shiller** (USA). Por sus contribuciones al análisis empírico de los precios y sus efectos sobre la valoración de activos en general, y financieros, en particular.
- 2014: **Jean Tirole** (Francia). Por su contribución al estudio de la regulación de los mercados; finanzas corporativas y temas conexos al comportamiento de las grandes organizaciones.
- 2015: **Angus Deaton** (Reino Unido-USA). Por sus investigaciones sobre aspectos básicos de la Economía: consumo, demanda, pobreza y bienestar.
- 2016: **Oliver Hart** (UK) y **Bengt Holmström** (Finlandia). Por sus trabajos relativos a la Teoría de los Contratos y los “derechos de control” que de estos se derivan.
- 2017: **Richard H. Thaler** (USA). Por sus estudios sobre la influencia de la Psicología en las decisiones económicas y el comportamiento del mercado.
- 2018: **William G. Nordhaus y Paul M. Romer** (USA). Por sus estudios e investigaciones relativos a los efectos económicos del cambio climático.

Calle Vitruvio, 5
28006 Madrid. España
www.fundacionareces.es
www.fundacionareces.tv

