

PREMIOS NOBEL 2020

COMENTARIOS A SUS ACTIVIDADES Y DESCUBRIMIENTOS

FISIOLOGIA o MEDICINA: Harvey J. Alter, Charles M. Rice y Michael Houghton

FISICA: Roger Penrose, Reinhard Genzel y Andrea M. Ghez

QUIMICA: Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna

LITERATURA: Louise Glück

PAZ: Programa Mundial de Alimentos de la ONU

ECONOMIA: Paul R. Milgrom y Robert B. Wilson



FUNDACION
RAMON ARECES

COORDINADORES

María Cascales Angosto
Federico Mayor Zaragoza
José Miguel Ortiz Melón

Premios Nobel
2020

Comentarios a sus actividades y descubrimientos

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón
Coordinadores

Premios Nobel 2020

Comentarios a sus actividades y descubrimientos

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: cerasa@cerasa.es

Web: www.cerasa.es

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

Vitruvio, 5 – 28006 MADRID

www.fundacionareces.es

Diseño de cubierta: Omnívoros. Brand Desing & Business Communication

ISBN: 978-84-9961-389-5

Depósito legal: M-13796-2021

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
Entrega de los Premios Nobel 2020, <i>Federico Mayor Zaragoza, María Cascales Angosto y José Miguel Ortiz Melón</i>	19
Premio Nobel de Fisiología o Medicina, <i>José Miguel Ortiz Melón</i>	23
Premio Nobel de Física, <i>Rafael Bachiller García</i>	45
Premio Nobel de Química, <i>Sebastián Cerdán García-Esteller, Blanca Lizarbe Serra</i>	73
Premio Nobel de Literatura, <i>Antonio González Bueno</i>	103
Premio Nobel de la Paz, <i>Federico Mayor Zaragoza, María Cascales Angosto y José Miguel Ortiz Melón</i>	127
Premio Nobel de Economía, <i>Rafael Morales-Arce Macías</i>	139

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 Rafael Bachiller García, Sebastián Cerdán García-Esteller, Blanca Lizarbe Serra, 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 2021

PONENTES

Rafael Bachiller García

Doctor en Ciencias Físicas
Director del Observatorio Astronómico Nacional (IGN)
Gestor del área de Astronomía
del Plan Nacional de I+D +i
Académico de Número de la Real Academia de Doctores
de España (65). Sección de Ciencias Experimentales
r.bachiller@oan.es



Sebastián Cerdán García-Esteller

Doctor en Farmacia
Profesor de Investigación del CSIC
Académico de Número de
la Real Academia Nacional de Farmacia
scerdan@iib.uam.es



María Cascales Angosto

Doctora en Farmacia
Académica Supernumérica de las RR.AA. Nacional de
Farmacia y de la de Doctores de España
Hija Predilecta de Cartagena
cascales1934@gmail.com



Antonio González Bueno

Doctor en Ciencias Biológicas
Catedrático de la Universidad Complutense
Académico de la RR.AA. Nacional
de Farmacia y de la de Doctores de España
agbueno@ucm.es





Federico Mayor Zaragoza
Doctor en Farmacia
Catedrático de Universidad (UAM)
Académico de Número de las RR.AA. de Farmacia,
Medicina y Bellas Artes
Presidente del Consejo Científico de la Fundación
Ramón Areces
Presidente de la Fundación para una Cultura de Paz
fmayor@fund-culturadepaz.org



Rafael Morales-Arce Macías
Doctor en Ciencias Económicas
Catedrático de Economía Financiera (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



Blanca Lizarbe Serra
Investigador Asociado,
Instituto de Investigaciones Biomédidas “Alberto Sols”
CSIC/UAM

PRÓLOGO

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón

Los Premios Nobel son, sin duda, los galardones de mayor renombre internacional, que se conceden cada año a aquellos descubrimientos y actividades que afectan de manera positiva a la humanidad. Estos Premios tienen su origen en el inventor, empresario y filántropo sueco, Alfred Nobel, quien el 27 de noviembre de 1895 firmó su testamento, destinando una gran parte de su fortuna a quienes en ese año hubieran conseguido descubrimientos significativos en las ciencias de Física, Química, Fisiología o Medicina, Literatura y Paz. En 1968, el Sveriges Riksbank (el Banco Central de Suecia) introdujo el Premio de Ciencias Económicas en memoria de Alfred Nobel. Entre 1901 y 2019, se han entregado 597 premios a 950 personas por sus destacados aportes en esas áreas.

La lista de los galardonados con los Premios Nobel 2020 fue dada a conocer por la Fundación Nobel el pasado mes de octubre, con las necesarias restricciones dictadas por las condiciones de la pandemia mundial y los Premios se anunciaron ante una reducida audiencia. La Fundación Ramón Areces, en un intento de divulgar los descubrimientos y actividades de estos Premios y las personalidades galardonadas, edita este año, como en otros anteriores, “Premios Nobel 2020: comentarios a sus actividades y descubrimientos”, publicación que recoge la información sobre los temas premiados, en una serie de capítulos correspondientes a cada uno de ellos.

Los Premios Nobel de Fisiología o Medicina, Física, Química, Literatura, Paz y Economía, suponen el máximo reconocimiento para científicos, escritores y aso-

ciaciones, que se han distinguido por sus contribuciones al progreso, bienestar y seguridad de la Humanidad en sus destacadas trayectorias.

De los seis premios otorgados, cinco de ellos, Física, Química, Fisiología o Medicina, Literatura y Economía, se conceden por jurados de la Fundación Nobel en Estocolmo, mientras que el de la Paz se concede por el Comité Noruego del Nobel en Oslo.

Los Premios Nobel de 2020 no han podido estar al margen de la pandemia de coronavirus, y aunque han mantenido la secuencia habitual de los anuncios, este año ha resultado un año muy distinto por la restricción de aforos y celebraciones. Los anuncios se han realizado con una presencia mínima de medios de comunicación acreditados y se han suprimido las ceremonias con centenares de invitados, conciertos y banquetes el día de la entrega de los galardones, el 10 de diciembre, aniversario de la muerte de Alfred Nobel.

Los anuncios de los Premios –Fisiología o Medicina, Química, Física, Literatura y Economía, además del de la Paz– se han realizado entre los días 5 y 12 de octubre de 2020 y se han podido conocer de manera virtual por redes sociales.

Fisiología o Medicina

El Nobel de Fisiología o Medicina es el primero en la ronda de la concesión de estos prestigiosos premios. El 5 de octubre de 2020 la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo dio a conocer a los galardonados con el Premio Nobel de Medicina 2020, que fueron los estadounidenses Harvey J. Alter y Charles M. Rice y el británico Michael Houghton, por el descubrimiento del virus de la hepatitis C, el principal causante de la inflamación crónica del hígado. Esta enfermedad que afecta cada año a 70 millones de personas y provoca 400.000 muertes, es una de las principales causas de cáncer de hígado y de trasplante hepático. Según ha destacado la Academia sueca, el descubrimiento de estos investigadores ha salvado millones de vidas y “sus contribuciones han sido decisivas para combatir la hepatitis transmitida por la sangre, enorme amenaza a la salud global, que causa cirrosis y cáncer de hígado en todo el planeta”.

Con este descubrimiento se ha conseguido detectar el virus en la sangre evitando así la infección por transfusión. También ha hecho posible el desarrollo de fármacos antivirales que “por primera vez en la historia permiten la curación de esta enfermedad, posibilitando la erradicación del virus de la hepatitis C”.

Antes del trabajo de estos tres investigadores, el descubrimiento de los virus de la hepatitis A y B había marcado un paso crítico, pero muchos casos de hepatitis crónica transmitida por la sangre seguían sin explicación. El descubrimiento del virus de la hepatitis C reveló la causa de estos casos, su detección y posible curación.

Los tres científicos premiados han hecho una contribución decisiva. Así, los estudios metódicos realizados por Harvey J. Alter demostraron la existencia en sangre de un virus desconocido, que era la causa común de la hepatitis crónica. A su vez, Michael Houghton utilizó una estrategia para aislar el genoma del nuevo virus al que denominó virus de la hepatitis C. Por último, Charles M. Rice, proporcionó la evidencia que este virus C por sí solo podría causar hepatitis.

Harvey J. Alter (1935, Nueva York), obtuvo el título de Medicina en la Universidad de Rochester, especializándose en Medicina Interna en el Strong Memorial Hospital y en el University Hospital de Seattle. En 1961, se unió a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) como asociado clínico, y pasó varios años en la Universidad de Georgetown antes de regresar a los NIH, en 1969, para unirse al Departamento de Medicina Transfusional del Centro Clínico como investigador principal.

Michael Houghton (Reino Unido) recibió su doctorado en 1977 en el King's College de Londres. Se unió a la GD Searle & Company antes de trasladarse a Chiron Corporation, Emeryville en California en 1982 y, posteriormente, en 2010, se trasladó a la Universidad de Alberta. Actualmente ocupa la Cátedra de Investigación de Excelencia en Virología y Profesor de Virología Li Ka Shing en la Universidad de Alberta, donde es Director del Instituto de Virología Aplicada.

Charles M. Rice (Sacramento, EE.UU., 1952), recibió su doctorado en 1981 en el Instituto de Tecnología de California. Estableció su grupo de investigación en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, en 1986, y se convirtió en profesor titular en 1995. Desde 2001 ha sido profesor en la Universidad Rockefeller, Nueva York. Desde 2001 ha sido director científico y ejecutivo del Centro para el Estudio de la Hepatitis C en la Universidad Rockefeller, donde permanece activo.

El Nobel está dotado, este año, con 10 millones de coronas suecas (unos 960.000 euros), que los tres galardonados se repartirán a partes iguales.

Física

El martes 6 de octubre de 2020, la Real Academia de las Ciencias Sueca del Instituto Karolinska otorgó el Premio Nobel de Física a los descubridores de los secretos de los “agujeros negros”: Roger Penrose, Reinhard Genzel y Andrea M. Ghez, quienes han investigado “los secretos más oscuros del Universo”. “No sabemos qué hay dentro de un agujero negro y eso es lo que los hace tan fascinantes”, admitía la estadounidense Andrea Ghez tan solo minutos después de conocer que se había convertido en la cuarta mujer en la Historia galardonada con el premio Nobel de Física. Su reconocimiento tiene su base en haber relacionado los agujeros negros con la teoría general de la relatividad de Albert Einstein y por hallar uno de ellos en el centro de nuestra galaxia, la Vía Láctea.

En enero de 1965, diez años después de la muerte de Einstein, Roger Penrose, de la Universidad de Oxford, demostró con ingeniosos métodos matemáticos, que la teoría general de la relatividad conducía a la formación de agujeros negros, unas formaciones super masivas que capturan todo lo que hay a su alrededor, incluida la luz. Fueron sugeridos por primera vez en 1916 por el alemán Karl Schwarzschild y ni el mismo Einstein creía que algo así podía existir.

Roger Penrose, obtiene la mitad de los diez millones de coronas suecas del premio por haberlos descrito con detalle. En su corazón, afirmó, esconden una singularidad en la que cesan todas las leyes conocidas de la naturaleza. Su innovador artículo todavía se considera la contribución más importante a la famosa teoría desde Einstein.

Química

El 7 de octubre de 2020, la Real Academia de las Ciencias de Suecia dio a conocer a las galardonadas con el Premio Nobel de Química de 2020. La francesa Emmanuelle Charpentier y la estadounidense Jennifer A. Doudna, comparten el premio Nobel de Química 2020 por su investigación sobre la técnica CRISPR/Cas9. Reciben el galardón “por el desarrollo de un método para la edición del genoma”.

“Este año el premio se refiere a reescribir el código de la vida”, anunciaba el secretario general de la academia, Göran K. Hansson, antes de hacer públicos los nombres de las laureadas.

No hay tijera más afilada ni herramienta más precisa, capaz de transformar la vida desde su propia esencia, algo inconcebible hasta hace muy poco. El Nobel de Química ha premiado este año la creación de las revolucionarias “tijeras genéticas” CRISPR/Cas9, con las que estas investigadoras “han reescrito el código de la vida”.

Esta técnica revolucionaria permite cortar y pegar el ADN a voluntad y editar cualquier forma de vida con una sencillez, rapidez y eficacia extraordinarias. Entre su potencial está el de mejorar cultivos e incluso resucitar especies. Pero lo que es más emocionante, esta tecnología contribuye al desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer y puede hacer realidad el sueño de curar enfermedades hereditarias, explican desde la Real Academia de las Ciencias de Suecia.

Los nombres de Emmanuelle Charpentier, bioquímica y microbióloga de la Unidad Max Planck para la ciencia de los patógenos en Berlín, y Jennifer Doudna, profesora de química y biología molecular en la Universidad de California, Berkeley (EE.UU.), sonaban en la quiniela de los Nobel desde hace años. Era un premio seguro, solo era cuestión de tiempo. De hecho, recibieron el Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica en 2015 por estos mismos logros.

Pero junto al de estas dos mujeres también se escuchaba con fuerza un nombre español, el del biólogo de la Universidad de Alicante, Juan Francisco Martínez Mojica, quien no ha sido reconocido por la Academia Sueca, una decepción que ha lamentado profundamente la ciencia española. Este investigador descubrió que las bacterias tienen su propio sistema inmune, hallazgo que abrió la puerta a la ahora premiada máquina de manipulación genética. Los tres recibieron el Premio de la Fundación BBVA, Fronteras del Conocimiento, en Biomedicina en 2017. Pero el Comité del Premio Nobel ha decidido reconocer la tecnología y se ha olvidado del trabajo previo del considerado “padre” del CRISPR. “Ha pasado cerca”, ha admitido un resignado Mojica poco después de conocer el fallo. Con una sonrisa, ha añadido que, pese a no ser laureado, siente que “el hijo que uno tiene ha triunfado en la vida”.

Desde entonces, el uso de esta herramienta se ha disparado y es posible cambiar el código de la vida en cuestión de semanas. Ha contribuido a muchos descubrimientos importantes en la investigación básica y se han desarrollado cultivos que resisten la sequía, el moho y las plagas sin necesidad ni de antibióticos ni de

insecticidas. Pero sobre todo, la esperanza está puesta en la Medicina, campo en el que se están realizando ensayos clínicos de nuevas terapias contra el cáncer, y quizás pronto sea posible curar enfermedades hereditarias.

Literatura

La poeta estadounidense Louise Glück ha ganado el Premio Nobel de Literatura 2020, según dio a conocer el pasado 8 de octubre de 2020, el secretario de la Academia Sueca, Mats Malm, desde la sede de la institución en Estocolmo. Louise Glück, que no estaba entre los candidatos de este año, ha sido galardonada “por su inconfundible voz poética que con austera belleza hace universal la existencia individual”.

Nacida en Nueva York en 1943, Louise Glück se graduó en 1961 en la Hewlett High School neoyorquina, y luego asistió al Sarah Lawrence College y a la Universidad de Columbia. El Nobel de Literatura viene a coronar una larga y reconocida trayectoria, que comenzó a finales de los pasados años sesenta con la publicación, en 1968, de su primer libro, “*First born*”, que fue reconocido con el Academy of American Poet’s Prize. Desde entonces, ha publicado doce colecciones de poesía, todas ellas caracterizadas por la búsqueda de claridad. La infancia y la vida familiar, la estrecha relación entre padres e hijos, y entre hermanos, son los temas centrales de su obra.

Según palabras de Louise Glück, “Para mí es tan obvio que escribir poesía es lo más milagroso que se puede hacer, que tengo que recordarme a mí misma que no todo el mundo en el mundo quiere ser poeta. Mucha gente no está ni remotamente interesada en la poesía, pero para mí está claro que, por supuesto, es lo que quiero hacer...”.

Louise Glück, ha recibido numerosos premios, entre los que destacan el Pulitzer, el National Book Critics Circle Award, el Academy of American Poet’s Prize, la Medalla al Mérito MIT, además de varias becas de las fundaciones Guggenheim y Rockefeller.

Louise Glück, ocupa actualmente la cátedra de Literatura en la Universidad de Yale y vive en Cambridge (Massachusetts).

Paz

El 9 de octubre de 2020 el Comité Noruego del Nobel decidió otorgar el Premio Nobel de la Paz 2020 al Programa Mundial de Alimentos de la ONU (PMA).

El Programa Mundial de Alimentos de la ONU [*World Food Programme*, WFP] ha merecido este galardón por sus esfuerzos en combatir el hambre en el mundo y, especialmente, en zonas de conflicto, “evitando con ello, el uso del hambre como un arma de guerra”. Con esta concesión, el Comité Noruego del Nobel “desea volver los ojos del mundo hacia los millones de personas que padecen o enfrentan la amenaza del hambre”. “Hasta que llegue la vacuna [de coronavirus], la comida es la mejor vacuna contra el caos”, ha afirmado el Comité Noruego del Nobel en su anuncio este viernes en Oslo.

Este año, marcado por la pandemia de coronavirus, el Comité –formado por cinco selectos miembros elegidos por el parlamento de Noruega– ha preferido el Programa Mundial de Alimentos de la ONU por encima de otros candidatos que también han sonado con insistencia. “Actualmente, es clara la necesidad de cooperación multilateral”, ha anunciado el Comité, que también ha hecho referencia a la pandemia de coronavirus que afecta a todo el mundo, y la labor del PMA para “intensificar sus esfuerzos” ante el repunte de víctimas del hambre propiciado por la pandemia, los confinamientos, las rupturas de cadenas alimentarias y la crisis económica.

Según el deseo de Alfred Nobel, creador de los premios, el Nobel de la Paz debe reconocer a quienes hayan contribuido “a la eliminación o reducción de armamento, al hermanamiento de los pueblos y contribuir a la paz en el último año”. El PMA merece el premio por “promover la fraternidad de naciones a que se refiere el testamento de Alfred Nobel”.

Economía

El 12 de octubre de 2020, la Real Academia de las Ciencias Sueca anunció que los economistas Paul R. Milgrom y Robert B. Wilson de la Universidad de Stanford son los ganadores del Nobel de Economía 2020. El premio les ha sido otorgado por su trabajo para “mejorar la teoría de las subastas e invenciones de nuevos formatos difíciles de hacer en las formas tradicionales”. Los descubrimientos de Milgrom y Wilson “han beneficiado a vendedores, compradores y con-

tribuyentes de todo el mundo”, dijo en la Academia Peter Fredriksson, Presidente del Comité del Nobel, quien continuó que ambos ganadores comenzaron con una teoría fundamental y “luego utilizaron sus resultados en aplicaciones prácticas, que se han extendido por todo el mundo. Sus descubrimientos son de gran beneficio para la sociedad”.

La Academia sueca ha recordado que “en las subastas cambian de manos objetos por valor de sumas astronómicas de dinero todos los días, no solo objetos domésticos, arte y antigüedades, sino también valores, minerales y energía” y que las adquisiciones públicas “también se pueden realizar como subastas”.

Robert B. Wilson (Geneva, Nebraska, 1937) estudió Matemáticas en Harvard e hizo una maestría y un doctorado en Ciencias Empresariales. Su carrera como profesor comenzó en Berkeley y siguió en Stanford, donde coincidió con Paul R. Milgrom.

Once años más joven que su colega, Paul R. Milgrom (Detroit, Michigan, 1948) también estudió Matemáticas, en la Universidad de Michigan, y luego se doctoró en Economía en Stanford, donde es profesor desde 1987.

Ambos han ganado el Premio Fronteras del Conocimiento de la Fundación BBVA.

Con esta entrega, se cierra la semana del Nobel, y nos recuerda que, en medio de una pandemia, el futuro de la humanidad puede ser próspero, esclareciendo los sombríos horizontes actuales.

ENTREGA DE LOS PREMIOS NOBEL 2020

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón

Las actuales circunstancias con la pandemia hacen de este un año único en la historia de los Premios Nobel, ya que las medallas y diplomas se han entregado a los galardonados en sus países, a veces con la ayuda de Embajadas o de las Universidades. Por ello, la ceremonia de entrega en la sala de conciertos y el banquete en el Ayuntamiento de Estocolmo se han cancelado y se ha televisado el acto desde ese lugar, al que solo ha asistido un público reducido.

Es la primera vez, desde la Segunda Guerra Mundial, que la capital sueca no recibe a los premiados el 10 de diciembre. En Oslo, hay que remontarse a 1976 para un año sin ceremonia física.

Estas celebraciones suelen concluir en una semana con conferencias de los laureados. La mayoría de estas se han realizado, este año, por internet. Igualmente, esa semana hubo iluminaciones en Estocolmo en relación con los Nobel.

En Estocolmo se celebró una ceremonia sin público el jueves 10 por la tarde en el Ayuntamiento, con un concierto, discursos de Carl-Henrik Heldin, Presidente de la Fundación Nobel y de miembros de las instituciones de los premiados, e imágenes de la entrega de los premios.

Estocolmo (Suecia)

Los galardonados con los Premios Nobel 2020 recibieron los Premios en sus países, empezando por la estadounidense Louise Glück (Literatura) y la francesa Emmanuelle Charpentier (Química), tras la anulación de la tradicional gala de entrega en Estocolmo y Oslo a causa de la covid-19.

Entrega de los Premios Nobel 2020

La Fundación Nobel anunció, el lunes 7 de diciembre, que la laureada del prestigioso premio de literatura, la poeta Louise Glück, recibió el Premio en su casa de Massachusetts.



Louise Glück mostrando el diploma del Premio Nobel de Literatura 2020.

La francesa Emmanuel Charpentier, colaureada con el Nobel de Química, recibió en Berlín, el 7 de diciembre, su medalla y su diploma de manos del embajador de Suecia en la capital alemana, donde vive y trabaja.



Emmanuelle Charpentier al recibir su galardón de manos de Per Thoresson, Embajador de Suecia en Alemania.

El 8 de diciembre, Roger Penrose (Física) y Reinhard Genzel (Física) fueron recompensados en Londres y Múnich respectivamente.



Roger Penrose mostrando su Medalla del Premio Nobel de Física.

Al otro lado del Atlántico recibieron sus respectivos premios: Hervey J. Alter (Medicina) en Washington, Charles M. Rice (Medicina), en Nueva York, Paul R. Milgrom (Economía) y Robert B. Wilson (Economía) en Palo Alto. Jennifer Doudna (Química), en California.

Andrea M. Ghez (Física) recibió su medalla y diploma en Los Ángeles.

El británico Michael Houghton (Medicina), recibió el premio en su domicilio de California.

Oslo (Noruega)

Antes de conocerse estos detalles, el Comité Noruego del Nobel había comunicado que el anuncio del premio de la Paz y la ceremonia de entrega tendría este año un formato diferente por la pandemia.

El premio Nobel de la Paz se entrega habitualmente en el ayuntamiento de Oslo, el 10 de diciembre, horas antes que comience la ceremonia de entrega en Estocolmo. En esta ocasión la ceremonia de entrega se ha realizado de manera reducida en el auditorio de la Universidad de Oslo, donde ha habido una presencia limitada de público y donde el galardonado ha participado digitalmente desde Roma.

El director ejecutivo del Programa Mundial de Alimentos (PMA), David Beasley, recibió el premio en una ceremonia difundida por internet desde Oslo y la capital italiana, donde tiene su sede la organización de la ONU. Berit Reiss-Andersen, presidenta del Comité Noruego del Nobel, pronunció unas palabras en el momento de la entrega: “En esta ocasión muy especial quiero agradecer al director ejecutivo David Beasley y sus colaboradores por unirse a mí desde la sede del Programa Mundial de alimentos, en Roma. Como no ha sido posible la presencia de David Beasley, aquí, en Oslo, su medalla y diploma serán llevadas a Roma y entregadas por Lisa Clark, copresidenta de la Asociación Internacional de la Paz, organismo que recibió el Premio Nobel en 1910”.



David Beasley, director ejecutivo del Programa Mundial de Alimentos recoge de manos de Lisa Clark, copresidenta de la Asociación Internacional de la Paz.

El director del organismo, David Beasley, manifestó su satisfacción por la distinción: “Es un formidable reconocimiento al compromiso de la familia del Programa Mundial de Alimentos, que cada día trabaja para erradicar el hambre en más de 80 países”. David Beasley se encontraba en una misión en Nigeria. “El hecho de que estemos en estos momentos aquí resulta también un mensaje para el resto del mundo, para que no se olviden de Nigeria, no se olviden del Sahel, no se olviden de la gente que sufre a causa de las guerras, los conflictos y el covid-19”. Nigeria, uno de los países más pobres del mundo, fue escenario de mortíferos ataques yihadistas durante años.

Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2020

HARVEY J. ALTER, MICHAEL HOUGHTON Y CHARLES M. RICE

POR EL DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C



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 a la “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 iuvat excoluisse per artes* ha sido tomada de la obra de Virgilio del siglo I AC, *Eneida*. 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

El premio Nobel de 2020 en Fisiología o Medicina ha sido concedido a Harvey J. Alter, Michael Houghton y Charles M. Rice (figura 1) por el descubrimiento del virus de la Hepatitis C. La Hepatitis es una enfermedad caracterizada por pérdida de apetito, vómitos, fatiga e ictericia. La hepatitis crónica conduce a daño hepático, y puede producir cirrosis y cáncer hepático. La infección viral es la principal causa de hepatitis. En algunas formas, la hepatitis puede prolongarse sin síntomas durante muchos años antes de que se desarrollen complicaciones más graves. Hasta los años 1960, las transfusiones de sangre de donantes infectados fueron la principal causa de infección.

Este riesgo se redujo al descubrirse el virus de la Hepatitis B y la eliminación de sangre contaminada con este virus. Sin embargo, otra forma de hepatitis, caracterizada por síntomas leves en la fase aguda, pero con riesgo de progresar a hepatitis crónica y cáncer permaneció. El trabajo de Alter, Houghton y Rice ha permitido caracterizar esta nueva forma de hepatitis como una entidad clínica distinta, causada por un virus RNA de la familia de Flavivirus, conocido ahora como virus de la Hepatitis C. El trabajo de los Laureados, ha permitido el desarrollo de métodos de diagnóstico que han reducido el riesgo de adquirir hepatitis en las transfusiones de sangre. Asimismo, ha conducido al desarrollo de fármacos antivirales que han mejorado las vidas de millones de personas.



Harvey J. Alter

Michael Houghton

Charles M. Rice

Figura 1. Los laureados.

■ Hepatitis y salud

La primera descripción de la Hepatitis data de los años 400 antes de Cristo y se debe al médico griego Hipócrates, el padre de la Medicina moderna. Hipócrates la denominó ictericia epidémica, y describió sus síntomas clínicos. Hoy sabemos que la Hepatitis puede tener varias causas, pero en todos los casos, afecta a la función e integridad del hígado (figura 2). Según las causas, la Hepatitis se clasifica en infecciosa, metabólica, isquémica, autoinmune, genética o tóxica. Esta última suele ser debida al abuso de alcohol. La Hepatitis infecciosa puede ser causada por diferentes tipos de virus y es la causa más común de Hepatitis en el mundo.

Hepatitis C

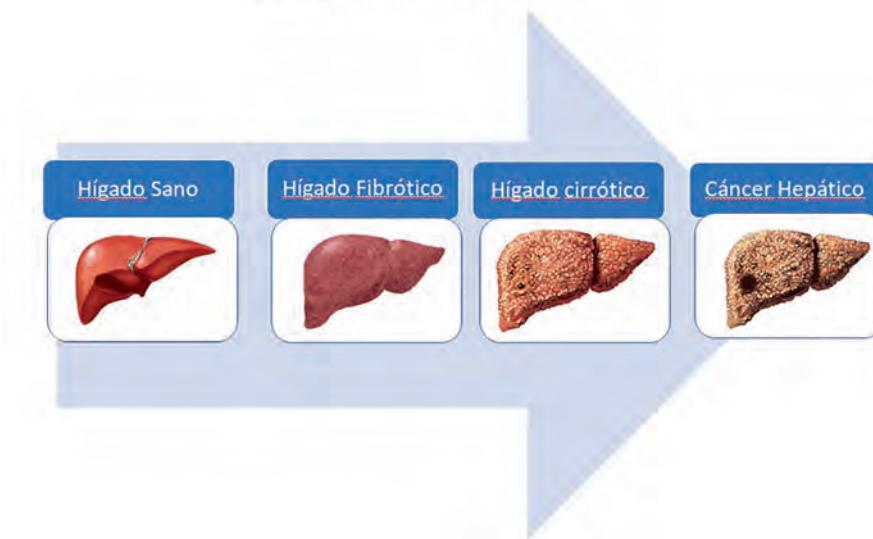


Figura 2. Evolución clínica del hígado en la Hepatitis C.

En 1947, antes del descubrimiento de estos virus, un hepatólogo británico clasificó la Hepatitis infecciosa en dos subtipos: Hepatitis A y Hepatitis B, basado en los diferentes cuadros clínicos y tipos de transmisión. Hoy se sabe que la Hepatitis infecciosa es causada por virus RNA de la familia de las Picornavirus (Hepatitis A) o Hepevirus (Hepatitis E). La enfermedad se transmite a través de los alimentos o agua contaminada, tiene un corto periodo de incubación, y se manifiesta como una enfermedad aguda.

La llamada “hepatitis del suero” puede ser causada por un virus ADN de la familia Hepadna (Hepatitis B) a veces asociado con un virus RNA de la familia Deltavirus (Hepatitis D) o un virus de la familia Flavivirus (Hepatitis C). Esta forma de Hepatitis se extiende por contacto con sangre contaminada u otros fluidos corporales. Tiene un periodo de incubación largo, durante el cual, individuos aparentemente sanos pueden transmitir la enfermedad. En una cierta proporción de individuos la infección se hace crónica y puede conducir a cáncer hepático.

Según los últimos datos de la OMS, el virus de la Hepatitis A (HAV) causó 114 millones de casos de Hepatitis aguda en 2015. Por otra parte, la hepatitis B (HBV) afectó a 257 millones, y 72 millones más, sufrieron el virus de Hepatitis C (HCV).

Debido a su capacidad para producir infecciones crónicas HBV y HCV son los que causan mayor morbilidad y mortalidad. Entre ambos sumaron 1,34 millones de muertes en 2015, un 63% de aumento desde 1990, debido principalmente a HCV. Este número de muertos es comparable a los producidos por la tuberculosis (1,5 millones en 2018) y superior a los causados por VIH (690.000 muertes en 2019).

El descubrimiento de los virus que causan Hepatitis es uno de los avances científicos más importantes del siglo XX. Su identificación ha revolucionado la Medicina y mejorado considerablemente la salud humana. Con el desarrollo de nuevas tecnologías, se han obtenido vacunas protectoras contra HAV y HBV que están disponibles hoy en todo el mundo. El descubrimiento de HBV y HCV y el establecimiento de protocolos adecuados ha eliminado prácticamente el riesgo de transmisión por transfusiones. Gracias al desarrollo de fármacos efectivos contra HCV es posible, por primera vez en la Historia, predecir un futuro, en el que la infección por este virus, que ya se ha reducido mucho, pueda ser eliminada completamente.

■ Descubrimiento del virus de la Hepatitis B

Durante estudios de susceptibilidad en diferentes poblaciones, Baruch Blumberg, un genético norteamericano que trabajaba en los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., observó una inesperada reacción antígeno-anticuerpo, entre el suero de un paciente hemofílico, que había recibido múltiples transfusiones, y el de un aborigen Australiano (figura 3). Blumberg que investigaba entonces las lipoproteínas del suero, pensó que había descubierto una nueva lipoproteína. Poco después pudo concluir que en realidad, el suero del paciente hemofílico reconocía un nuevo antígeno, que se llamó en atención a su origen “antígeno Australia”. En el año 1967 un técnico de su laboratorio que trataba de desarrollar anticuerpos frente al antígeno Australia llevó a Blumberg a considerar que el antígeno Australia podía estar vinculado con la Hepatitis viral. Posteriormente, Blumberg descubrió también que el antígeno Australia era parte de una partícula vírica. Esto permitió el desarrollo de un ensayo inmunológico para la detección del virus y la preparación de la primera vacuna contra HBV. El clonado del virus por Pierre Tiolais, en el Instituto Pasteur, facilitó el camino para la producción de una vacuna basada en proteínas del virus.



Figura 3. Un aborigen australiano y la línea de precipitina formada entre el suero del aborigen y el de un paciente hemofílico que había recibido múltiples transfusiones. La línea de precipitina, no se teñía por el colorante de lípidos pero sí por un colorante para proteínas.

Antes del descubrimiento de HBV la “hepatitis sérica” era ya un importante problema sanitario, con un riesgo de transmisión importante para los pacientes ya que tras una cirugía, algunos recibían sangre contaminada. El desarrollo de un test de detección, subsiguiente a los descubrimientos mencionados en los años 1970, dio lugar a una disminución significativa de la frecuencia de la Hepatitis sérica. Por el descubrimiento de HBV y el desarrollo de la primera generación de la vacuna, Baruch Blumberg recibió en 1976 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. Sin embargo, a pesar de este descubrimiento, un número importante de pacientes todavía desarrollaban Hepatitis crónica tras recibir transfusiones, lo que era motivo de una gran incertidumbre y preocupación dado lo inevitable de las transfusiones de sangre tras algunas cirugías.

■ Descubrimiento de la Hepatitis no A no B

Harvey J. Alter, el primero de los científicos laureados este año, era un médico norteamericano que se encontraba en los años 1960 trabajando como Asociado Clínico en los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. (NIH), investigando la causa de reacciones febriles tras las transfusiones. Alter, estudiaba en el suero de pacientes, la presencia de antígenos frente a proteínas del suero, utilizando la llamada técnica de difusión en agar. Tras escuchar a Blumberg en una conferencia, comenzó a colaborar con él, y realizó importantes contribuciones en el descubrimiento del antígeno Australia. Posteriormente, se trasladó a trabajar en el Banco de Sangre de NIH, donde continuó investigando la Hepatitis causada por las transfusiones. En los años 1970, varios grupos de investigación, habían

empezado a estudiar la relación entre la infección por HBV en donantes de sangre y el desarrollo de la Hepatitis post-transfusión. Se encontró, que al eliminar los donantes positivos para el virus HBV se eliminaban el 20% de las hepatitis. Así pues, el 80% restante de los casos parecían ser debidos a una infección no relacionada con HBV. La nueva forma de hepatitis no B era la forma prevalente y variaba en sus manifestaciones clínicas. Desde esta perspectiva, mientras que la Hepatitis producida por HBV se caracterizaba por un periodo de incubación largo que a veces presentaba síntomas agudos, la Hepatitis no B, tenía un periodo corto de incubación y solo presentaba síntomas leves durante la fase aguda. Entre los pacientes estudiados, alguno desarrolló la forma leve, y más tarde desarrolló una hepatitis B. Con estos y otros datos, Alter concluyó que la causa de la hepatitis post-transfusión podía ser debida a dos virus diferentes.

La idea de que el agente responsable pudiera ser el mismo virus que causa la Hepatitis A fue abandonada tras el descubrimiento del virus de la hepatitis A. Así, en 1973 dos científicos de NIH, Stephen Feinstone y Robert H. Purcell, detectaron un nuevo Picornavirus en las heces de pacientes de brotes agudos de hepatitis A. El virus, podía crecer en cultivo de tejidos y esto permitió el rápido desarrollo de tests inmunológicos para la detección de anticuerpos específicos de HAV. Poco después se consiguió la producción de una vacuna efectiva.

Alter, trabajando en colaboración con Feinstone, Purcell, y otros, pudo concluir en 1975 que una parte importante de los casos de hepatitis no B eran también no A.

Estudios epidemiológicos mostraron que el agente responsable de este inexplicable tipo de Hepatitis se parecía en términos de su transmisión, al HBV, pero a diferencia de este daba lugar a una infección crónica con mayor frecuencia. Se designó a esta Hepatitis como no A no B, un término de trabajo más que un término definitivo. Resultaba claro que el agente causante de la hepatitis no A no B, era en todo caso responsable de un gran número de casos de Hepatitis que aparecían tras una transfusión, y la situación era alarmante ya que la mayoría de los portadores infectados no mostraban síntomas clínicos.

Durante los años siguientes, Alter y colaboradores a finales de los años 1970 desarrollaron un modelo animal de infección. Mostraron que el suero de pacientes con Hepatitis no A no B, podían transmitir la enfermedad a chimpancés, la única especie no humana susceptible a la infección. Esto permitió identificar cambios morfológicos asociados a la infección, en hepatocitos, y la posibilidad de caracte-

rizar el agente infeccioso con métodos clásicos de Virología. Así, determinando el título de infectividad en grupos de muestras de plasma que contenían el virus y sometiendo alícuotas a diferentes tratamientos Alter y Purcell establecieron que el virus de la hepatitis no A no B, contenía lípidos esenciales, una propiedad común a virus rodeados de envuelta lipídica y que tenía un diámetro de entre 30 y 60 mm. Es decir que habían definido otro tipo de Hepatitis que se transmitía por un virus desconocido.

■ Un nuevo virus

A pesar del progreso realizado, el virus responsable de la hepatitis no A no B continuaba siendo un gran desconocido. El empleo de los métodos tradicionales que habían permitido la identificación de los virus A y B continuó durante más de diez años. Michael Houghton, otro de los Laureados, que trabajaba en una empresa farmacéutica norteamericana, la Corporación Chiron, inició la búsqueda del nuevo virus en 1982 utilizando una nueva tecnología basada en el rastreo de fragmentos de DNA a partir de una librería de cDNA, aislada de un chimpancé afectado por la enfermedad. Los primeros rastreos solo identificaron material genético del huésped. Continuando la investigación trató de enriquecer las secuencias virales, eliminando las secuencias del huésped por sustracción con las de un huésped no infectado, pero tampoco obtuvo el resultado esperado. Houghton, que trabajaba con otros dos investigadores, Qui-Lin Choo y Geoge Kuo, decidieron introducir una nueva técnica basada en el rastreo de la genoteca con un anticuerpo. Se generó así una genoteca de cDNA a partir de RNA aislado del plasma de chimpancés infectados y se transfirió a bacterias utilizando el sistema del fago lambda. La expresión de antígenos virales se investigó empleando suero de un paciente que, se suponía, debía contener anticuerpos frente al virus desconocido. El rastreo de un millón de colonias bacterianas dio lugar a la identificación de una colonia positiva que, sin embargo, no contenía secuencias de chimpancé ni humanas. Era la señal viral que estaban buscando. La secuencia denominada clon 5-1-1, hibridó con un RNA de 10.000 nucleótidos que mostraba una homología distante con los virus RNA conocidos. A partir de esta molécula de RNA, se tradujeron proteínas lo que indicó que el virus tenía una cadena de RNA positiva. Esto permitió clasificar el virus como un nuevo virus de la familia de los Flavivirus. Experimentos posteriores mostraron que la nueva secuencia viral codificaba proteínas que reaccionaban con suero de chimpancés infectados de hepatitis no A no B, pero no con controles infectados con HAV o HBV.

Tras la identificación del virus, el grupo de Houghton desarrolló un inmunoensayo para la detección de anticuerpos específicos frente al nuevo virus, llamado HCV, y mostraron la presencia de tales anticuerpos en un donante de sangre que había transmitido la hepatitis a diez recipientes, así como a pacientes de hepatitis no A no B, de Italia, Japón y USA. Estos hechos establecieron una firme relación entre la infección con el nuevo virus (figura 4) y la relación entre la hepatitis no A no B y HCV en todo el mundo.

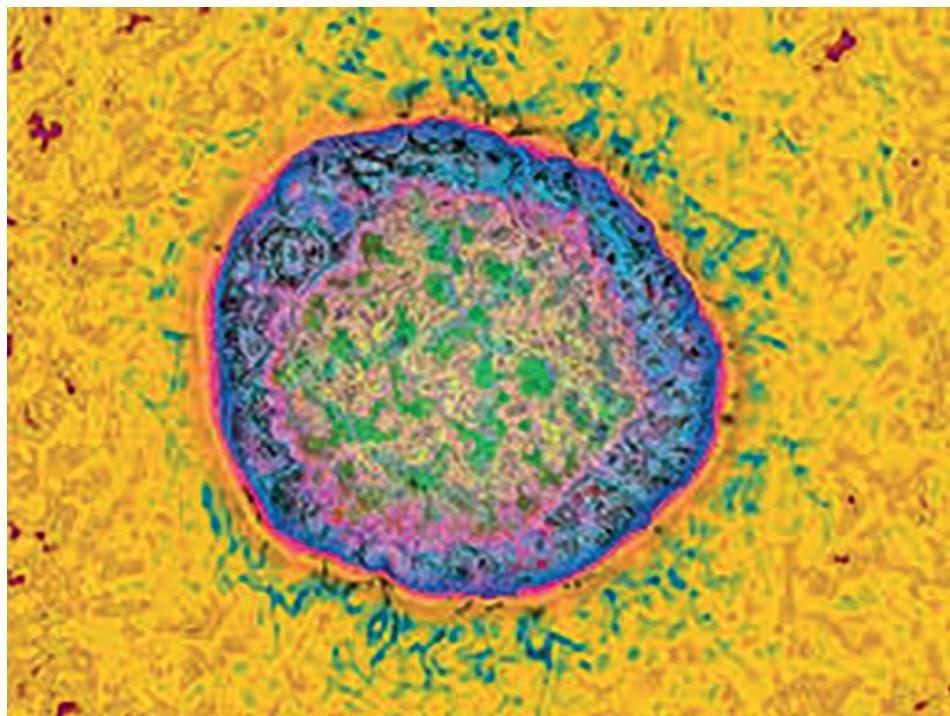


Figura 4. El virus de la Hepatitis C visto por microscopía electrónica Nature, News, 05.10.2020.

■ El cultivo de HCV en el laboratorio

Para estudiar un virus y poder desarrollar fármacos contra él resultaba necesario poder tener un sistema de replicación del virus en el laboratorio. Con el aislamiento del HCV, en 1989, Michel Houghton abrió también un nuevo camino hacia este fin. En un principio, se pensó que los investigadores podrían usar las técnicas habituales de ingeniería genética para producir el RNA del virus en el laboratorio. En particular, se esperaba que tras infectar células huésped con el virus, la ma-

quinaria de la célula utilizaría este código genético para construir partículas de virus HCV infeccioso.

Sin embargo, cuando intentaron producir HCV en células huésped apropiadas, se encontraron con dificultades inesperadas. Tanto, que algunos se empezaron a preguntar si en realidad habían capturado la secuencia entera del virus. Conociendo, por situaciones similares con otros virus, que los métodos de preparación de virus podían dar lugar a errores, Rice, el tercer Laureado y su investigador postdoctoral, Alexander Kolykhalov, desplegaron un método para definir el RNA completo de HCV que evitara estos posibles fallos. Su estrategia reveló una estructura del virus en el extremo 3' de la secuencia inesperada. Este descubrimiento había sido descrito también por un investigador japonés, Kunitada Shimotohno, del Instituto del Cancer de Tokyo y explicaba porqué los genomas identificados hasta entonces no eran capaces de replicar en el laboratorio ya que carecían de esta secuencia crucial. Rice construyó una serie de secuencias de HCV que incluían el extremo citado y las inyectó en chimpancés. Estos RNAs, tampoco daban lugar a hepatitis u otros signos de infección. Sin desanimarse por ello, Rice realizó un análisis posterior encontrando que el RNA del virus había adquirido cambios en su secuencia (pequeñas mutaciones) cuando el virus se había replicado en una persona infectada (figura 5). Concluyó que estos errores genéticos podían haber debilitado la capacidad del virus para propagarse en cultivo. Para solventar esta situación procedió a crear una secuencia “consenso”, es decir, un genoma de virus hipotético que contenía en cada posición la letra más habitual de las variantes, en lugar de la no productiva. El virus HCV así generado, ahora sí, fue capaz de reproducir HCV en las células huésped y permitió a partir de entonces poder estudiar su biología en detalle.

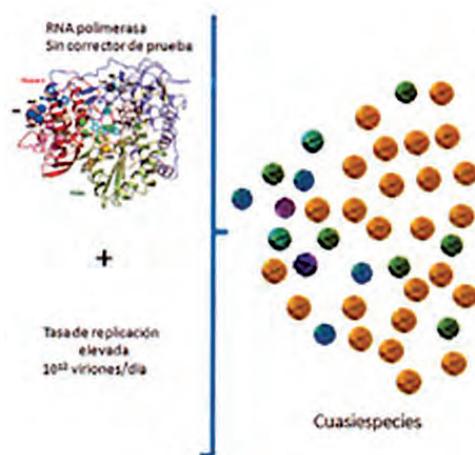


Figura 5. “Cuasi especies” detectadas en la cepa1977H. Ciento cuatro clones de la muestra H77 fueron secuenciados. De ellos 67 eran idénticas (amarillo) y representaban la cepa dominante. Sin embargo 18 eran variantes que se encontraban presentes al mismo tiempo con el potencial de llegar a ser dominantes si la cepa inicial era neutralizada (Clinic Liver Disease 15, S1, 2020).

Entre tanto, el investigador alemán, Bert Bartenschlager, en la Universidad de Mainz en Alemania,

había obtenido una secuencia HCV consenso diferente. La introdujo en varios tipos de células huésped de hígado sin poder detectar replicación. Bartenschlager tuvo entonces la idea de sustituir secuencias del virus aparentemente no esenciales con un marcador genético que revelara fácilmente células que contenían HCV replicante.

Así, en los años 1990 y junto a su estudiante postdoctoral, Volker Lohmann, introdujeron un RNA consenso al que habían insertado un gen de resistencia a un antibiótico. Las células que recibían esta modificación podían diferenciarse fácilmente en un cultivo celular. Esta vez el sistema funcionó y ello permitió detectar la replicación de HCV fácilmente en el laboratorio. Posteriormente, descubrieron también que los replicones que aumentaban su capacidad de replicación habían adquirido cambios adaptativos en su secuencia. Estos cambios aumentaban la capacidad de replicación, de modo que la tasa de células productivas aumentó hasta 10.000 veces.

Rice y Bartenschlager habían conseguido así, mediante estas manipulaciones del genoma, poder replicar el virus VHC en el laboratorio. Como estos replicones no producían partículas virales, el sistema podía ser empleado sin peligro para los investigadores. Más aún los mini-genomas codificaban proteínas esenciales para la multiplicación del virus y eran por tanto en principio, dianas potenciales para nuevos fármacos.

■ Estructura y replicación del virus VCH

Genoma

El ARN genómico del VHC posee 9,6 Kb aproximadamente. Estos 9,6 Kb constituyen un fragmento único de marco de lectura abierto (ORF) el cual codifica una poliproteína de 3011-3033 aminoácidos. Esta poliproteína es cortada por proteasas virales y celulares dando lugar a varias proteínas. El ARN está organizado de manera que contiene en los extremos dos secuencias que no se traducen (UTR). A continuación del UTR 5' se encuentran los genes que codifican para proteínas estructurales y no estructurales. En el sentido 5'→3' se encuentran primero las proteínas estructurales: Core, E112 y 3E52. A continuación se encuentran las

proteínas no estructurales (NS): p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B (figura 6).

Proteínas estructurales

Las proteínas estructurales del virus de la hepatitis C, están codificadas en el primer tercio de la poliproteína codificada por el ARN viral. El core o proteína de la cápsida y una envoltura lipídica conformada por unas glucoproteínas embebidas, llamadas E1 y E2. En el interior podemos encontrar la nucleocápsida icosaédrica formada por copias de la proteína Core asociadas al ARN genómico. Las proteínas estructurales se requieren para la formación de partículas pero no para los procesos de replicación del ARN o traducción.

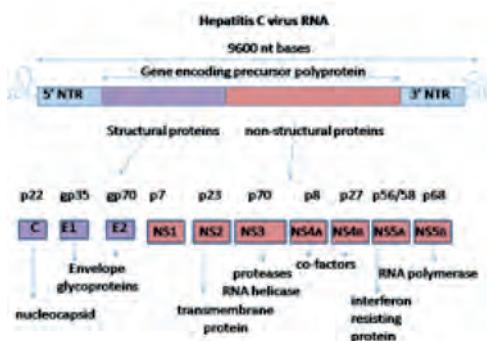


Figura 6. Parte superior: esquema del genoma del VHC con los dos extremos UTR y la parte codificante para una sola proteína. Parte inferior: proteínas resultantes del procesamiento de la Poliproteína.

Proteínas no estructurales

La primera proteína no estructural es p7 o NS1. Consiste en una proteína hidrofóbica que genera canales iónicos transmembrana necesarios para el ensamblaje y se postula como una posible diana terapéutica.

Posteriormente se encuentra NS2 que es una proteína transmembrana hidrofóbica que actúa junto al extremo N-terminal de NS3 generando una auto-proteasa, responsable del procesamiento de NS2/NS3. Además, la interacción con otras proteínas estructurales y no-estructurales, resulta crucial en el ensamblaje de las partículas virales.

NS3 es una proteína con diversas funciones. En su extremo N-terminal podemos encontrar el dominio de unión de zinc de la auto-proteasa, además de una serin proteasa implicada en el procesamiento de las proteínas no-estructurales. En el dominio C-terminal se encuentra la actividad Helicasa capaz de actuar sobre ARN o ADN.

La activación de la actividad ARN Helicasa tiene lugar después de la interacción de NS3 con la ARN polimerasa ARN dependiente. Aunque el dominio N-terminal de NS3 tiene actividad catalítica independiente, requiere como cofactor a NS4. El complejo NS3/NS4A es capaz de inhibir genes inducibles por ácido retinoico (RIG-I), el TLR3 y la ruta de señalización de activación de interferones (IFN- α y IFN- β), al cortar las proteínas celulares MAVS (Proteína de señalización antiviral asociada a mitocondrias) y TRIF (Dominio receptor Toll/interleuquina 1) la cual contiene el adaptador de inducción de IFN- β . Por tanto, el complejo NS3/NS4A está implicado en el escape del sistema inmune del huésped. Esto, unido a la importancia que muestra en el desarrollo del ciclo viral, hace de NS3/4A una de las principales dianas terapéuticas.

NS4B es una proteína transmembrana con cuatro dominios hidrofóbicos. NS4B induce en la base del retículo endoplásmico la generación de la red de membranas. Esta red de membranas resulta crucial en la replicación del ARN genómico. NS4B es capaz de activar distintas proteínas celulares involucradas en la regulación del ciclo celular pudiendo causar la replicación de ARN o traducción.

NS5A es una metaloproteína que carece de actividad enzimática conocida y su función principal parece ser la interacción con otras proteínas del VHC y factores celulares. Consta de 3 dominios. Cada dominio posee alguna región que puede jugar un papel esencial en el ciclo celular. Multitud de evidencias muestran que NS5A interactúa con diferentes tipos de proteínas celulares, y por lo tanto, posee diversas funciones que van desde la inhibición de la respuesta antiviral de Interferón, a la subversión de las vías de señalización para la regulación del crecimiento celular y de la apoptosis.

La última proteína no estructural es NS5B. NS5B es una proteína integral de membrana y es una ARN-polimerasa-ARN-dependiente que contiene en su composición un motivo GDD (Glicina-Aspártico-Aspártico) típico de todas las polimerasas. Posee la estructura espacial típica de las polimerasas de “mano derecha”, en el que tres dominios están aislados incluyendo la “palma” (donde se encuentra el centro catalítico), “pulgar” y “dedos” que rodean la “palma”. Esta disposición espacial forma un “canal” que sirve para la unión del ARN de cadena simple. La lámina β se proyecta desde el “pulgar” y su función es la atracción de ARN al sitio catalítico en la posición correcta (figura 7). Una región hidrofóbica de 21 aminoácidos localizada en el extremo C-terminal de la polimerasa sirve como residuo de anclaje. La ARN-polimerasa es capaz de iniciar la síntesis de ARN de “novo” o

dependiendo de cebador, gracias a la unión al X-ARN y/o a la cola Poli (U/UC) en 3' UTR. Esta polimerasa puede sintetizar una hebra complementaria partiendo de un molde con polaridad positiva o negativa. Tanto NS3 como NS5A como cofactores celulares tales como ciclofilina-A o ciclofilina-B, tienen un efecto directo sobre la polimerasa. Lógicamente, la importancia de esta proteína en ciclo viral convierte a NS5A en una importantísima diana.

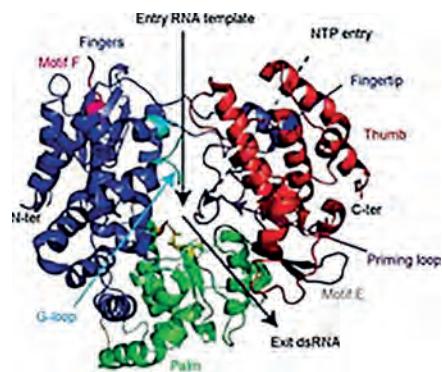


Figura 7. Estructura de RNA dependiente RNA polimerasa viral.

■ Replicación de HCV

El virus interacciona con glusaminoglucanos (GAG), y sindecano-1 que actúa como co-receptor en la membrana plasmática del hepatocito. A continuación se produce la interacción con los receptores LDLR, SR-B1 y CD81.

Después, es transportado unido a estos receptores penetrando en la unión estrecha del hepatocito. Allí, se produce la unión de la partícula viral a la Ocludina y a la Claudina produciéndose la entrada del virus a través de una vesícula en un sistema dependiente de clatrina. Los receptores EGFR, NPCL1 y EphA2 regulan la interacción entre CD81 y Claudina 2-51 y la fusión de la envuelta con la membrana plasmática del hepatocito. El endosoma es transportado hasta el retículo endoplásmico en un proceso mediado por la dineína. En el interior del endosoma se produce la fusión de la envoltura lipídica del virus y la membrana.

Posteriormente se produce la eliminación de la cápsida liberando el ARN genómico en el interior de la vesícula. La traducción del ARN genómico origina una poliproteína precursora de unos 3.000 aminoácidos. De la poliproteína resultante, las proteínas estructurales y p7 serán cortadas por un translocón celular, la NS2 se auto-escindirá y las proteínas no estructurales serán cortadas por la proteasa viral NS3/4A.

Seguidamente, tiene lugar la replicación gracias a la ARN polimerasa, NS5B. La formación del complejo de replicación requiere la formación de la red membranosa que origina una vesícula de doble membrana. En su interior se forma el complejo de replicación formado por la asociación de las proteínas NS3-4A, con actividad Helicasa, NS4B, que forma la red de membranas, NS5A y NS5B. NS5B sintetiza la hebra de polaridad negativa a partir del ARN genómico de polaridad positiva formando un ARN de doble cadena. Este ARN de doble cadena es separado por la Helicasa viral en un proceso dependiente de ATP pudiendo sintetizarse una hebra positiva a partir de la negativa gracias a NS5B, para que se produzca la traducción o la síntesis de otra hebra de polaridad negativa. Una vez sintetizado

el ARN genómico se forma la red de NS5A que asiste en el ensamblaje, asociando el ARN genómico a las proteínas del core y formándose la nucloeocápsida la cual se rodea por la membrana plasmática de la célula y se forma la envoltura. En la envoltura estarán presentes las proteínas estructurales y la apolipoproteína B mientras p7 asociado a NS2 colabora en el proceso.

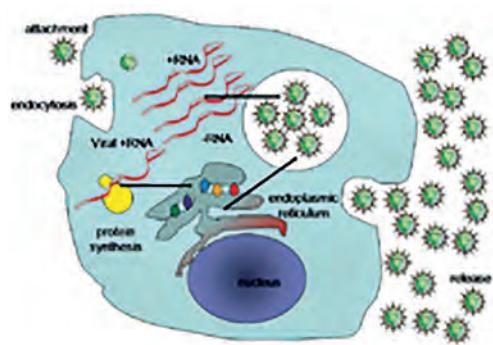


Figura 8. Ciclo Viral *Attachment*: Unión, *endocytosis*: Endocitosis, *Protein Synthesis*: Síntesis de proteínas, *Endoplasmic reticulum*: Retículo endoplasmático, *Release*: Liberación. Vídeo: https://youtu.be/fV-jhNQs_WE.

Finalmente, las partículas virales son liberadas a partir de la vía de secreción celular (figura 8).

■ Genotipos

El virus de la Hepatitis C se ha clasificado en 7 genotipos distintos, según las diferencias entre sus genomas. En el 2005 se estableció un porcentaje de divergencia mayor del 30% entre genotipos, y mayor de 15% entre subtipos. Además, se establecieron las secuencias de referencia para cada variante de VHC. Estos genotipos a su vez se subdividen en subtipos enumerados con letras. La preponderancia y distribución de dichos genotipos varía de modo global. Por ejemplo, en Norteamérica predomina el genotipo 1a, seguido de 1b, 2a, 2b y 3a. En Europa predomina el genotipo 1b seguido de 2a, 2b, 2c y 3a. Los genotipos 4 y 5 son originarios de África, aunque recientemente se ve un aumento de la incidencia en países del sur de Europa como España, Italia o Francia. El genotipo 4 es más prevalente en Egipto y se ha vincu-

lado esta alta incidencia a una transmisión iatrogénica realizada por una campaña de inyecciones terapéuticas masivas contra esquistosomiasis. El genotipo 7 es de reciente descubrimiento y se ha encontrado solo en África central. Sin embargo, la exagerada tasa de mutación del virus y la alta producción de partículas víricas *in vivo* (10 virus/paciente y día) ha sugerido tratar al virus como una “cuasiespecie” que da lugar a producción estimada de 3.300 virus distintos al original por día.

El genotipo tiene importancia clínica ya que determina la respuesta potencial de la terapia basada en el interferón y la duración que va a requerir la misma. Los genotipos 1 y 4 responden menos a dicho tratamiento que los otros (genotipos 2, 3, 5 y 6). La duración de la terapia estándar basada en el interferón para los genotipos 1 y 4 es de 48 semanas, mientras que para los genotipos 2 y 3 es solo de 24 semanas. Además, la aparición de variantes asociadas a resistencias frente a distintos antivirales no es igual de probable según los diversos genotipos y subtipos, siendo los genotipos 1 y 4 los más propensos a resistir el tratamiento estándar. Esto se debe a que la barrera genética no es idéntica entre los distintos genotipos. La barrera genética es el número de mutaciones necesarias para anular la actividad de un fármaco y parece variar entre genotipos, incluso entre subtipos. Además, depende del tipo de fármaco.

Existen distintos métodos para determinar el genotipo. En estudios de investigación se suele usar la amplificación por PCR de las regiones NS5B, E1 o E2 y la posterior secuenciación y alineamiento con secuencias de referencia y análisis filogenético. En la práctica clínica, se determina con métodos comerciales basados en la secuenciación de la región 5' UTR, o en hibridación inversa del producto amplificado con sondas genotipo-específicas de la misma región fijadas a un soporte de nitrocelulosa. Estas técnicas detectan el genotipo correctamente pero no suelen identificar el subtipo. También es posible detectar el genotipo con un ELISA competitivo basado en la detección de anticuerpos genotipo-específicos frente a epítopos de la región NS4 o core. Permite identificar el genotipo en el 90% de pacientes aunque no es rara la reactividad cruzada frente a más de un serotipo y la técnica no permite tampoco la determinación del genotipo real del virus circulante.

■ Tratamientos antivirales

Los tratamientos iniciales se llevaron a cabo con Interferón tipo I y el análogo de nucleósido, Ribavirina, pero no resultaban suficientemente efectivos, además de producir efectos secundarios significativos.

Eran necesarias nuevas medicinas porque el tratamiento estándar requería inyecciones semanales de interferón lo que presentaba efectos secundarios adversos. Los tratamientos se prolongaban desde 24 hasta 72 semanas y muchas veces fallaban.

Investigadores de diversas compañías farmacéuticas dirigieron sus pasos hacia sustancias químicas que se parecían en su estructura a las bases que componen el RNA pero que diferían en una manera crucial, eran los llamados “análogos de nucleósidos” que se añaden a una cadena naciente de RNA viral pero que el enzima que copia este RNA durante la replicación, no reconoce. Los grupos químicos extra interfieren y la elongación del RNA se detiene.

En 2005, Jerelark, un miembro del grupo de la empresa Pharmaset, identificó un análogo de un nucleósido que bloqueaba la replicación de HCV en el sistema del replicón descrito. Su perfil de seguridad parecía prometedor pero la mayoría del compuesto se descomponía en una forma inactiva en el organismo. Modificando sus propiedades químicas, los científicos de Pharmaset, bajo la dirección de Michael Sofia, resolvieron este problema. Así, en el año 2010 reportaron una versión mejorada del análogo de nucleósido que cuando se combinaba con otro compuesto suprimía la carga viral pero eran necesarias grandes dosis. Continuando con la investigación, encontraron que enzimas del hígado convierten una pequeña cantidad del nucleósido en un compuesto diferente que bloquea la replicación de HCV y persiste en las células. Al descubrir este punto, Sofia y su grupo, se dieron cuenta que ya no era necesario suministrar el análogo original sino tan solo el semejante. Este llevaba un grupo fosfato cuya carga negativa le impide atravesar membranas celulares. Entonces Sofia y cols. procedieron a enmascarar este grupo fosfato en la confianza de que las enzimas del hígado despojaran al compuesto de esta máscara y regeneraran el compuesto activo. Dado que solo el hígado posee esta capacidad, anulaban también la posibilidad de su toxicidad en otras partes del cuerpo.

Con intenso trabajo y refinamiento, Sofia y su grupo produjeron una sustancia química que funcionaba bien en cuanto a impedir la replicación. Los resultados clínicos fueron muy prometedores y la compañía Gilead Science adquirió Pharmaset en 2012. En combinación con Ribavirina el nuevo fármaco llamado Sofosbuvir fue capaz de erradicar el virus en pacientes. Así, en pacientes infectados con varios genotipos de virus no se encontraron virus tras 12 semanas de tratamiento. El hecho de no necesitar interferón en este tratamiento abrió una nueva era (figura 9).



Figura 9. Evolución de los tratamientos frente a HCV.

En diciembre de 2013, Sovaldi (Sofosbuvir) fue aprobado por la FDA para algunos genotipos de HCV. Posteriormente, Sofosbuvir se mostró efectivo también en todos los genotipos virales.

Entre tanto, el ensayo del replicón facilitó el descubrimiento de nuevos fármacos. Así un grupo de Bristol-Myers, dirigido por Min Gao, identificó un nuevo compuesto que inhibía una proteína de HCV de función desconocida. Este hallazgo supuso otro éxito del sistema del replicón por la capacidad de detectar inhibidores sin necesidad de conocer su modo de acción.

Gilead rápidamente desarrolló un derivado del compuesto de Gao. La combinación del nuevo compuesto, Ledipasvir, más Sofosbuvir, es capaz de eliminar completamente el virus. En solo 8-12 semanas de tratamiento el porcentaje de curación llegó a 94%-99%. Esta combinación, llamada Harvoni fue aprobada por la FDA para numerosos tipos de infección por HCV. Es el primer tratamiento que evita la necesidad de utilizar el interferón y la ribavirina.

La estrategia de tratamiento actual contra la hepatitis C, llevada a cabo por los nuevos antivirales, se basa en inhibir la actividad de 3 proteínas no estructurales: NS3, NS5A y NS5B. NS3 es la proteasa viral y también posee actividad helicasa, colaborando en el proceso de replicación. NS5B es la RNA polimerasa RNA dependiente. NS5A es una proteína sin función enzimática conocida y con función todavía por aclarar completamente y colabora en el complejo de replicación y en

el ensamblaje viral gracias a su dominio de unión al ARN. Los llamados Antivirales de Acción Directa inhiben siempre alguna de estas proteínas y se administran en combinación para inhibir simultáneamente estas tres dianas terapéuticas. El nombre de estos antivirales nos indica la diana a la que están dirigidos. Los antivirales dirigidos contra NS3 poseen la terminación -previr, los dirigidos contra NS5A -asvir y los de NS5B -buvir. Aunque la duración estándar del tratamiento es de 12 semanas, Mavyret® ha demostrado su eficacia en 8 semanas de tratamiento en todos los genotipos con una eficacia de entre el 92%-100%, motivo que le ha asegurado, en el verano del 2017, la licencia por la FDA. La eficacia, al igual que con los otros antivirales, depende del genotipo.

■ Resistencia frente a antivirales

La alta tasa de mutación del virus puede originar mutaciones que le confieran resistencia a los antivirales de acción directa, tal y como ocurrió en monoterapia, como por ejemplo Boceprevir, donde aparecieron resistencias en pocos días.

Estas resistencias disminuyen la susceptibilidad al fármaco debido a la presencia de una mutación. Sin embargo, no todas las mutaciones confieren el mismo nivel de resistencia existiendo pocos estudios que determinen la importancia clínica de estas mutaciones. Tampoco se conoce la persistencia en el tiempo. Algunos estudios parecen sugerir que las mutaciones en NS3 revierten al cabo de un tiempo mientras que las de NS5A permanecen.

Una estrategia para evitar las resistencias a antivirales es usar varios fármacos simultáneamente dirigidos contra distintas dianas. La otra estrategia consiste en secuenciar el genoma del virus y observar si poseen estas mutaciones. Existen multitud de bases de datos que recogen esta clase de mutaciones donde es posible comparar la muestra y observar su presencia o ausencia. El mayor problema es que no hay una prueba diagnóstico comercial obligando a los laboratorios a poner a punto sus propias técnicas.

■ Vacuna

Aunque la hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C tienen nombres similares (ya que todas producen inflamación del hígado), están causadas por virus claramente diferentes tanto a nivel genético como clínico. A diferencia de las

hepatitis A y B, no existe vacuna para la hepatitis C, debido a su elevada tasa de mutación, y a las grandes diferencias presentes entre los diversos genotípicos. Por ello se hace sumamente importante la prevención y la información temprana.

■ Epidemiología

El virus de la hepatitis C infecta a 170 millones de personas en todo el mundo con muy bajo riesgo de transmisión por vía sexual o vertical, ambas epidemiológicamente no significativas. Es importante notar que mientras los genotipos 1 y 3 son los de más amplia distribución, los genotipos 2, 4 y 6 se encuentran en países en vías de desarrollo (África y sudeste asiático). Los países con mayor prevalencia son los africanos y los de oriente próximo. El virus se transmite a través del contacto directo con sangre infectada. Por tanto, los principales grupos de riesgo son los usuarios de drogas por vía parenteral, receptores de hemoderivados y pacientes de hemodiálisis. En un estudio realizado en el que se detectaba el anticuerpo específico del núcleo del virus de la hepatitis C (HCV) sugiere la existencia de infección oculta VHC entre los donantes de sangre.

La circulación endémica subtropical del virus permanece todavía sin aclararse. Un número de prácticas rituales han sido propuestas como potenciales modos históricos de la transmisión del virus incluyendo circuncisión, mutilación genital, escarificaciones, sacrificios rituales, tatuaje y acupuntura. También se ha argumentado que dado los períodos extremadamente prolongados de persistencia del VHC en humanos, incluso tasas muy bajas e indetectables de transmisión mecánica a través de insectos picadores, puede ser suficiente para mantener la infección endémica en el trópico, donde la población recibe picaduras en mucho mayor número. Estas hipótesis están todavía por resolverse.

El virus de la hepatitis C también se puede contagiar al hacerse perforaciones y tatuaje en sitios con baja higiene, al suministrarse drogas por la vía intranasal y al compartir objetos de uso intrahospitalaria (nosocomial) cuando las prácticas de higiene y esterilización no fueron correctamente llevadas a cabo.

El virus no se propaga a través de otras vías, como alimentos, agua, contacto físico, aerosoles o saliva.

■ Perfiles biográficos de los laureados

Harvey J. Alter



Nació en 1935 en Nueva York. Recibió la Licenciatura en Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Rochester. Realizó el internado en Medicina Interna en el Hospital Strong Memorial de los Hospitales Universitarios de Seattle. En 1961 se unió a los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) como asociado clínico. Durante varios años trabajó en la Universidad Georgetown. Volvió a NIH en 1969 para formar parte del Departamento de Transfusiones Clinical Center como investigador senior.

Michael Houghton



Nació en el Reino Unido. Recibió el grado de Ph.D. en 1977 en King's College, London. Se unió primero a la empresa farmacéutica Searle & Company y posteriormente a Chiron Corporation, Emeryville, California en 1982. Posteriormente se trasladó a la Universidad de Alberta en 2010 y en la actualidad tiene la cátedra Canada Excellence Research en Virología. También es Profesor de Virología Li Ka Shing en la Universidad de Alberta. Es Director del Li Ka Shing Virology Applied Institute.

Charles M. Rice



Nació en 1952 en Sacramento, California. Recibió el grado de Ph.D. en 1981 en el Instituto de Tecnología de California, donde también trabajó como investigador postdoctoral entre 1981 y 1985. Se estableció como grupo de investigación en Washington University, St. Louis en 1986 y ascendió a full Professor en 1995. Desde 2001 ha sido Professor en la Universidad Rockefeller de Nueva York. Durante 2001-2008 fue Director Científico y Ejecutivo del Centro para el Estudio de la Hepatitis C en la Universidad Rockefeller en la que permanece como investigador activo.

■ Bibliografía

- Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, Schmidt PJ. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med.* 1972; 77:691-699.
- Alter HJ, Holland PV, Morrow AG, Purcell RH, Feinstone SM, Moritsugu Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet.* 1975; 2:838-841.
- Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1978; 1:459-463.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989; 244:359-362.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med.* 1975; 292:767-770.
- Kuo G., Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter CE, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C., Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1989; 244:362-364.
- Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science.* 1997; 277:570-574.
- Masucci M.G., Hedestam G.K. Scientific background. Nobel Prize Organization.

Premio Nobel de Física 2020

**REINHARD GENZEL, ANDREA M. GHEZ
Y ROGER PENROSE**

**EL PREMIO NOBEL DE FÍSICA 2020
FUE DIVIDIDO EN DOS.**

**UNA MITAD SE OTORGÓ A REINHARD GENZEL Y
ANDREA GHEZ POR “EL DESCUBRIMIENTO DE
UN OBJETO COMPACTO SUPERMASIVO EN EL
CENTRO DE NUESTRA GALAXIA”
Y LA OTRA MITAD A ROGER PENROSE POR
“EL DESCUBRIMIENTO DE QUE LA FORMACIÓN
DE AGUJEROS NEGROS ES UNA PREDICCIÓN
ROBUSTA DE LA TEORÍA GENERAL
DE LA RELATIVIDAD”**



El anverso de la medalla muestra la efigie de Alfred Nobel con las fechas de su nacimiento NAT MDCCCLXXXIII 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.

Rafael Bachiller García

■ Resumen

Los agujeros negros siguen en la cresta de la ola y, en gran medida gracias a ellos, la astrofísica se mantiene en el centro de la actualidad científica. No es extraño que estos objetos, los más fascinantes del universo, traspasen las fronteras de la astrofísica, pues sus asombrosas propiedades permiten realizar los tests más exigentes que podamos imaginar a la relatividad general. Los agujeros negros captan pues la atención de un gran abanico de personas, desde los físicos más fundamentales hasta los filósofos de la naturaleza, pasando por todos los que sienten curiosidad por los prodigios de nuestro mundo.

En 2017, mientras la Fundación Nobel premiaba la detección de ondas gravitacionales que delatan las colisiones de agujeros negros de masas estelares, el Event Horizon Telescope (EHT) realizaba las observaciones revolucionarias que conducirían a la primera imagen de la proximidad del agujero negro supermasivo en Messier 87. Y no habíamos terminado de celebrar estos resultados, que se hicieron públicos en abril de 2019, cuando recibimos la noticia de que el Nobel de Física 2020 ha sido otorgado a Reinhard Genzel, Andrea M. Ghez y Roger Penrose por sus descubrimientos sobre estos objetos que a todos nos apasionan.

En este artículo, repasamos algunas de las propiedades básicas de los agujeros negros para centrarnos, a continuación, en los resultados recientes que han merecido este Premio Nobel de Física.

■ Introducción

Los agujeros negros son los astros más fascinantes del universo. Sus propiedades son asombrosas y su descubrimiento, las sucesivas confirmaciones de su existencia y el estudio de sus características se encuentran entre los mayores logros científicos de los últimos cincuenta años.

El estudio de estos exóticos objetos, consecuencia extrema del poder de la fuerza de la gravedad, entraña muchas dificultades, pero es fácil comprender cuáles son sus fundamentos. Para ello, imaginemos primero que, desde la superficie de la Tierra, lanzamos un objeto hacia arriba en la vertical, todos sabemos que la fuerza de la gravedad hace que el objeto vuelva a caer. Para que un cohete, escape de la gravedad terrestre hace falta imprimirle una velocidad muy alta: más de 40.000 kilómetros por hora, valor que se denomina ‘velocidad de escape’. Por supuesto, la velocidad de escape es aún mayor para cuerpos más masivos que la Tierra, si son de igual tamaño, o para otros más pequeños si son de igual masa.

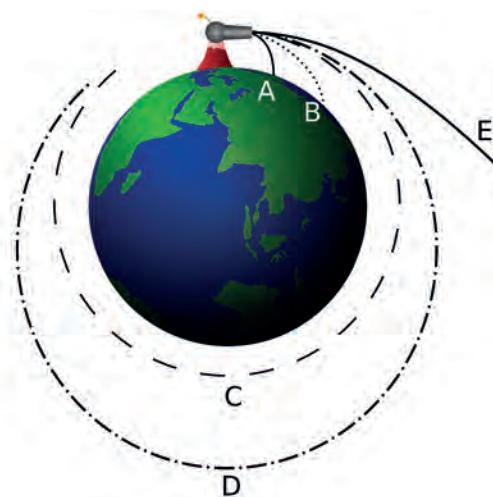


Figura 1. La velocidad de escape es la que hay que imprimir a un cuerpo para que se libere de la gravedad terrestre. Por ejemplo, imaginemos un cañón que dispara proyectiles con cada vez más velocidad. Los proyectiles A y B caen en tierra. El proyectil C entra en órbita circular y el D en órbita elíptica. El proyectil E, cuya velocidad inicial supera a la de escape, tiene energía suficiente para superar la atracción terrestre y escapar.

Si concentrásemos toda la masa de la Tierra en una esfera del tamaño de un garbanzo, la velocidad de escape desde este objeto de densidad inimaginable superaría los 300.000 kilómetros por segundo, esto es, el valor de la velocidad de la luz. En este caso sería imposible lanzar un objeto desde su proximidad para que escapase de su gigantesca atracción gravitatoria pues no hay nada que pueda trasladarse más deprisa que la velocidad de la luz. Ni siquiera la luz tendría suficiente velocidad para escapar de la superficie de tan prodigioso garbanzo. Este garbanzo parecería ser un auténtico ‘agujero’, pues todo lo que pasase por sus proximidades caería irremediablemente sobre él, y sería ‘negro’ pues desde allí no podría emanar nada de luz.

De manera similar, podemos imaginar agujeros negros con masa mucho mayor. Así, cuando la masa de una estrella queda concentrada en una esfera del tamaño de una pequeña ciudad, tenemos agujeros negros de tipo estelar: son los residuos que quedan tras una explosión de supernova. Y cuando se concentra una masa equivalente a varios millones, o hasta miles de millones, de soles en una región del tamaño de las órbitas de los planetas del sistema solar, se crea un agujero negro supermasivo: son los que se encuentran alojados en el núcleo de casi todas las galaxias espirales y elípticas.

Hoy no quedan dudas de la existencia de los agujeros negros, pero durante muchos años solo fueron una entelequia. A finales del siglo XVIII el británico John Michell y, poco después, el francés Pierre Laplace, ya especularon con las propiedades de objetos de este estilo, aunque no pudieran ni sospechar de la existencia de la teoría de la relatividad de Einstein.

■ Teoría y observaciones

Fue en 1916 cuando Einstein predijo, por vez primera de manera realista, la existencia de tales objetos como una consecuencia de su teoría general de la relatividad, pero el término ‘agujero negro’ no fue acuñado hasta medio siglo después, en 1967, por el físico estadounidense John Wheeler. Y el primer indicio observational convincente de la presencia de un agujero negro no llegó hasta 1971, cuando se observó un brillo extraordinario en rayos X y en ondas de radio hacia Cygnus X-1. La explicación de tales observaciones requería de la existencia de un objeto escondido extremadamente denso de propiedades coincidentes con las de los agujeros negros.

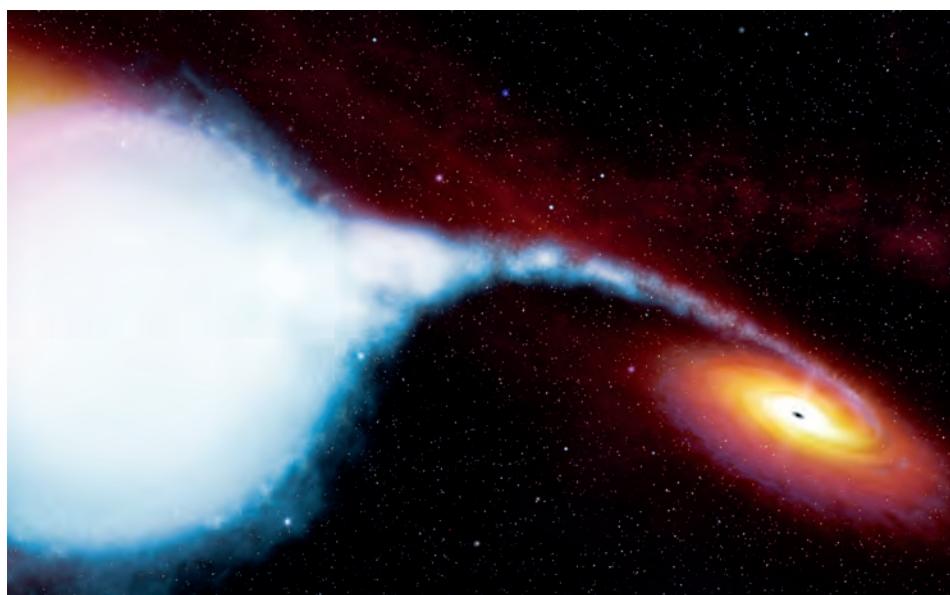


Figura 2. Recreación del sistema Cygnus X-1, el primer astro en el que se sospechó la presencia de un agujero negro. Hoy sabemos que se trata de un sistema binario compuesto por un agujero negro y una estrella supergigante azul. | ESA/NASA/HST.

Al mundo científico le llevó tiempo aceptar estos resultados. En 1974, dos jóvenes y brillantísimos físicos, Stephen Hawking y Kip Thorne, aún debatían sobre la existencia de los agujeros negros, con Hawking apostando que Cygnus X-1 no podía serlo. Hasta 1990, cuando ya no quedaba duda, Hawking no reconoció que había perdido la apuesta. Desde entonces, las detecciones de agujeros negros no han dejado de multiplicarse. Sin embargo, tales detecciones han sido realizadas solamente por métodos indirectos hasta fechas muy recientes. En concreto, Sagitario A*, el agujero negro que está situado en el centro de la Vía Láctea, se ha estudiado con mucho detalle. Como veremos más adelante, gracias a los premiados por el Nobel de Física de 2020, sabemos que tiene una masa de 4 millones de soles concentradas en una esfera de un tamaño equivalente a la distancia Tierra-Sol.

Aunque Cygnus X-1 no le convenciese como candidato, hacia la mitad de la década de los 1970, Stephen Hawking se sumergió en la mecánica cuántica para demostrar que, contrariamente a lo que se pensaba hasta entonces, los agujeros negros pueden radiar algo de energía. Esta radiación, hoy conocida como 'radiación de Hawking', podría ocasionar la evaporación de los agujeros negros siguiendo un proceso que es extremadamente lento para los objetos de masas apreciables. Por ejemplo, un agujero negro con la misma masa del Sol necesitaría más tiempo que la edad del universo para llegar a evaporarse, pero si hubiese agujeros negros de masa muy pequeña, estos se evaporarían rápidamente.

Desde el punto de vista físico, las profundidades de un agujero negro resultan imposibles de describir, allí no valen las leyes habituales que rigen para los diferentes estados de la materia. Por eso, los físicos se refieren al centro de un agujero negro como una 'singularidad' en la que la densidad se hace infinita y los conceptos de espacio y tiempo pierden todo su sentido. La imaginación de los físicos no tiene límites y algunos de ellos han jugado con la idea de que estas singularidades pudiesen ser túneles que conectasen dos universos paralelos, o dos regiones distantes del mismo universo. Estos 'agujeros de gusano' podrían hacer que el material engullido por el agujero negro desembocase en una especie de 'manantial blanco' en aquella región del universo, o de otro paralelo. Pero, como decimos, todo esto no es más que mera especulación.

Sin embargo, las observaciones no tienen nada de especulación. La detección de los agujeros negros y el estudio de sus propiedades culminan unos esfuerzos tecnológicos asombrosos. La reciente detección directa de las ondas gravitacionales

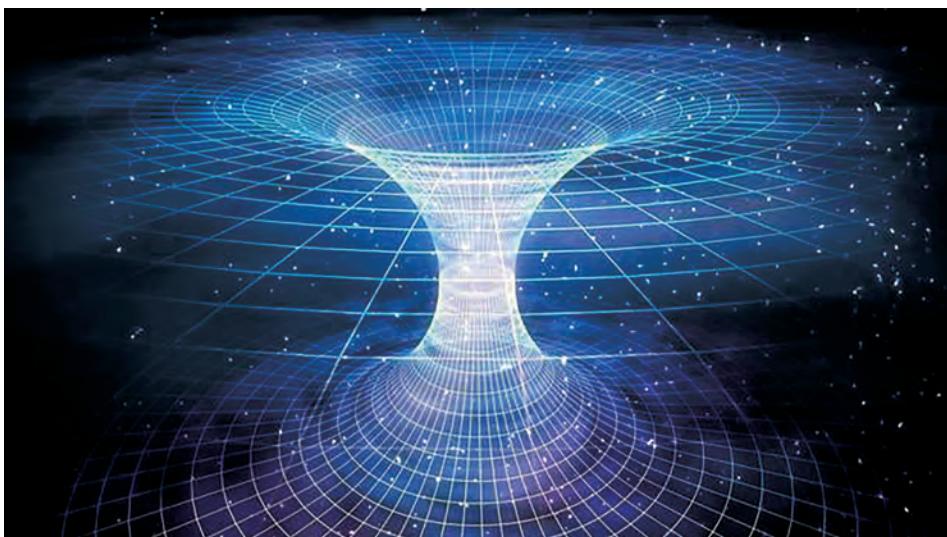


Figura 3. Ilustración artística de un agujero de gusano, un hipotético túnel entre dos regiones del espacio-tiempo.

emitidas por pares de agujeros negros cuando fusionan (realizadas por el observatorio LIGO y otros) se encuentran entre las mayores hazañas científicas de las últimas décadas. Las observaciones continuadas de Sagitario A* y de los agujeros negros en otras galaxias, y el estudio de los efectos que estos crean en su entorno es otra muestra del virtuosismo alcanzado por la astronomía observacional en nuestros días. Mediante campañas coordinadas a nivel mundial, los mayores radiotelescopios de todo el mundo están ya observando la proximidad al horizonte de sucesos de estos astros fascinantes, lo que conducirá en breve a detectar directamente las deformaciones del espacio en su periferia.

■ Clasificación de los agujeros negros

Se suelen clasificar los agujeros negros de acuerdo con su masa en las siguientes categorías:

Agujeros negros supermasivos. Son los que tienen varios millones, o hasta miles de millones de masas solares. Se encuentran en el corazón de muchas galaxias, posiblemente de todas. Un resultado interesante es que las masas de los agujeros negros supermasivos están directamente relacionadas con las masas de las galaxias en las que están alojados. Concretamente, la masa del agujero negro es,

aproximadamente, la milésima parte de la galaxia en la que se encuentra. Esto sugiere que el agujero negro se forma y crece de manera paralela a como lo hace la galaxia en la que habita.

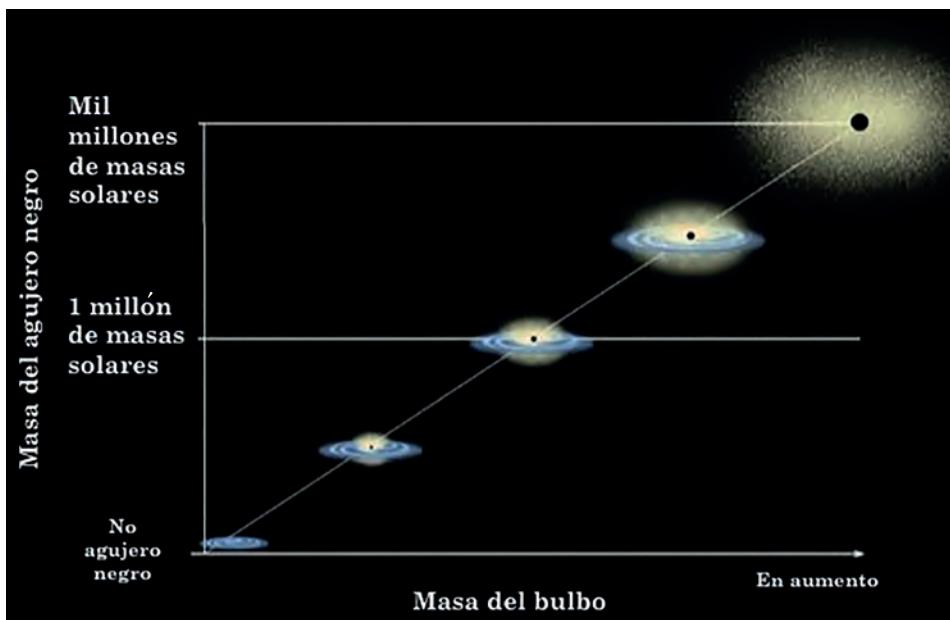


Figura 4. Correlación existente entre la masa de los agujeros negros supermasivos con la masa estelar de las galaxias que los albergan.

Los agujeros negros supermasivos pueden tener masas y tamaños colosales. Por ejemplo, en abril de 2008, se publicó un estudio realizado en la Universidad de Turku (Finlandia) sobre un sistema binario (un “blazar”) llamado OJ 287, en la constelación de Cáncer. Tal sistema parece estar constituido por un agujero negro menor que orbita en torno a otro mayor, siendo la masa del mayor de 18.000 millones de veces la de nuestro Sol.

Otro estudio, realizado en 2011 por N.J. McConnell (Universidad de California, Berkely), demostró que galaxias NGC3842, en el cúmulo Abell 1367 (a una distancia de 331 millones de años luz) o como NGC4889 del cúmulo de Coma (a 336 millones de años luz), tienen agujeros negros de 9.700 millones y 21.000 millones de masas solares, respectivamente. Estos se encuentran entre los mayores agujeros negros conocidos hasta la fecha. Sus tamaños superan en un factor 10 al tamaño del sistema solar.

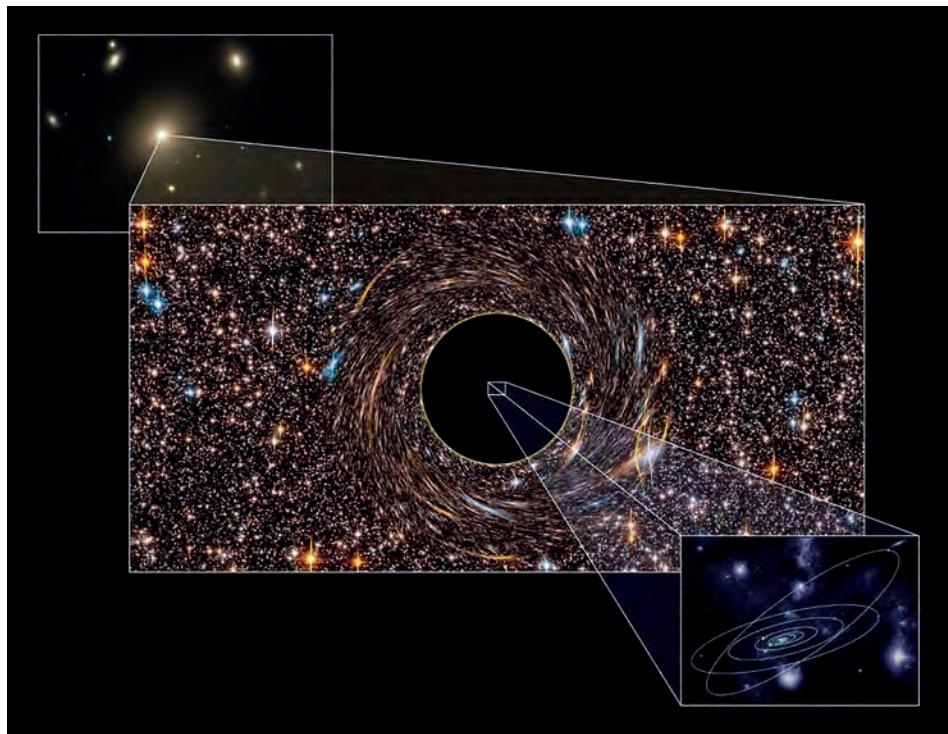


Figura 5. Ilustración de un agujero negro de unos 10.000 millones de masas solares alojado en el centro de una gran galaxia que, a su vez, forma parte de un cúmulo de galaxias. El tamaño de nuestro sistema solar es mostrado a escala | NOAO/P. Marenfeld.

Agujeros negros de masa intermedia. (IMBH) es una clase de agujero negro con una masa en el rango de 100 a un millón de masas solares, significativamente más que los agujeros negros estelares, pero menos que los agujeros negros supermasivos. Pueden ser formados en grandes cúmulos estelares.

Agujeros negros de masa estelar. Se forman cuando una estrella de más de 30-70 masas solares se convierte en supernova e implosiona. Tienen más de tres masas solares. Su núcleo se concentra en un volumen muy pequeño que cada vez se va reduciendo más. Este es el tipo de agujeros negros postulados por primera vez dentro de la teoría de la relatividad general.

Por ejemplo, el agujero negro denominado IC 10 X-1, en la galaxia enana IC 10 situada en la constelación de Casiopea, a una distancia de 1,8 millones de años luz de la Tierra, tiene una masa de entre 24 y 33 veces la de nuestro Sol. Por otra parte, el denominado J1650, ubicado en la constelación Ara (el Altar) tiene una



Figura 6. La galaxia enana IC 10 es un miembro del Grupo Local de galaxias (al que también pertenece la Vía Láctea). En ella se encontró el agujero negro de tipo estelar IC 10 X-1 | Lowell Observatory.

masa equivalente a 3,8 soles y tan solo 24 km de diámetro. Se considera que estas son prácticamente las dimensiones mínimas que puede tener un agujero negro de origen estelar, ya que una estrella que colapsara y produjera un fenómeno de menor masa se transformaría en una estrella de neutrones.

Gracias a las ondas gravitacionales, se conocen hoy numerosos agujeros negros con masas entre varias masas solares y 150 veces la masa del Sol.

Micro agujeros negros. Son objetos hipotéticos, algo más pequeños que los estelares. Si son suficientemente pequeños, pueden llegar a evaporarse en un periodo relativamente corto mediante emisión de radiación de Hawking. Este tipo de entidades físicas es postulado en algunos enfoques de la gravedad cuántica, pero no pueden ser generados por un proceso convencional de colapso gravitatorio, el cual requiere masas superiores a la del Sol.

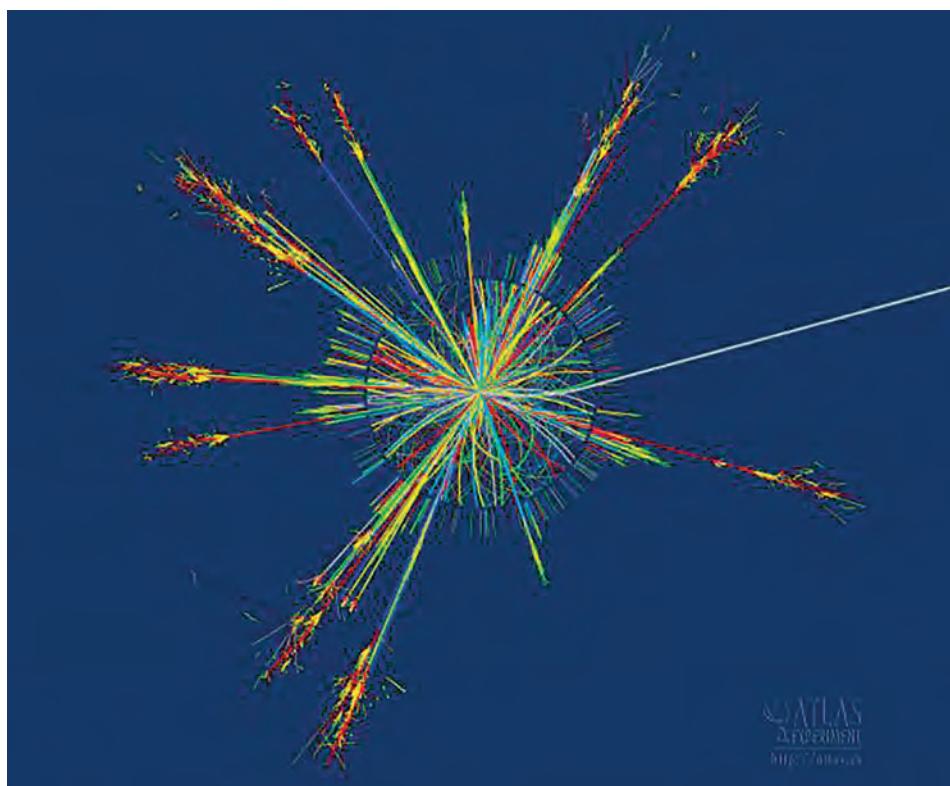


Figura 7. Simulación de un micro-agujero negro para su estudio con el detector ATLAS del CERN | CERN.

■ La primera imagen de la sombra de un agujero negro

En una de las mayores campañas de observación de la Historia de la astronomía, en el año 2017, radiotelescopios de todo el mundo apuntaron coordinadamente hacia la galaxia Messier 87 (o simplemente M87) para obtener una imagen de la sombra y el horizonte de sucesos de un agujero negro que bate todos los récords de nitidez (o resolución angular, en la jerga de los astrónomos).

Como hemos señalado anteriormente, se cree que prácticamente todas las galaxias albergan un gran agujero negro supermasivo en su centro. La masa de tales agujeros negros puede alcanzar millones o hasta miles de millones de veces la masa de nuestro Sol. Por ejemplo, el agujero negro en el centro de nuestra Vía Láctea, conocido como Sagitario A*, tiene una masa modesta de unos 4 millones de soles, mientras que el de nuestra galaxia vecina M87 alcanza los 6.000 millones de masas solares. Este último pertenece por tanto a la categoría de agujeros

negros más masivos de los conocidos (que ya hemos descrito más arriba), los que a veces se denominan ‘ultramasivos’.

Los agujeros negros nos fascinan por sus propiedades extremas y por los efectos dramáticos que ejercen sobre su entorno. Pero su interés no solo reside en esta fascinación pues, debido a sus grandes masas, son los laboratorios ideales donde probar al límite teorías físicas como la relatividad general de Einstein.

Las deformaciones del espacio-tiempo debidas al efecto de la gravedad son muy sutiles en nuestro entorno, pero las masas descomunales de los agujeros negros supermasivos, concentradas en pequeñas regiones, originan deformaciones en el espacio-tiempo y otros fenómenos físicos que se hacen mucho más evidentes en la zona conocida como el horizonte de sucesos. Las nuevas observaciones no solo nos desvelan la estructura de esa región con propiedades sorprendentes, sino que la monitorización de este agujero negro en M87 permitirá observar cómo se comporta la materia en el mismísimo borde del abismo.

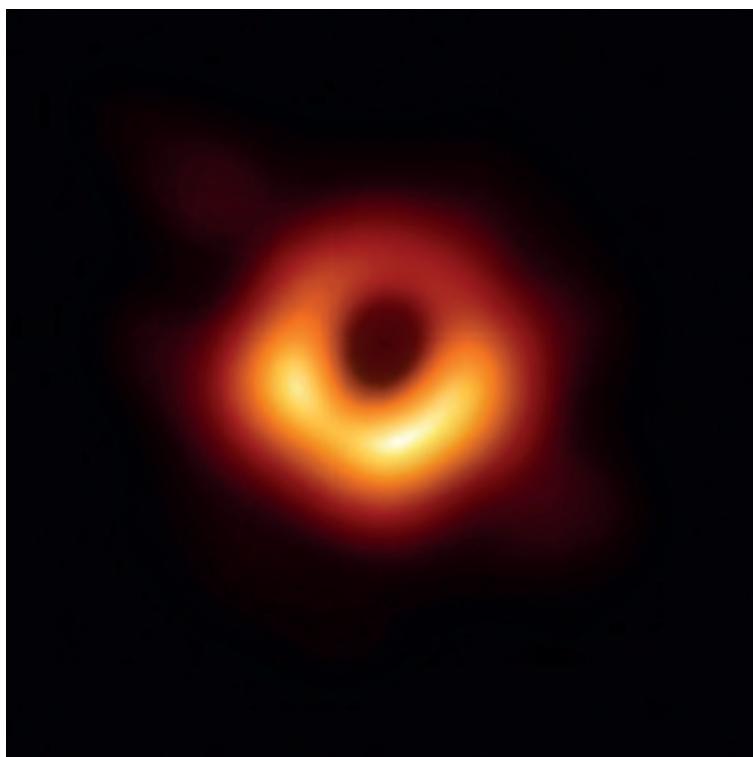


Figura 8. Imagen histórica de la sombra del agujero negro supermasivo en el núcleo de la galaxia M87 | EHT.

Para realizar estas observaciones ha sido preciso poner de acuerdo a los mayores radiotelescopios de altas frecuencias del planeta, superando así enormes desafíos científicos, tecnológicos y de gestión. La observación simultaneada con altísima precisión gracias a los relojes atómicos instalados en todos esos observatorios ha permitido, utilizando técnicas interferométricas, sintetizar un radiotelescopio virtual tan grande como el planeta Tierra.

España es una gran potencia en radioastronomía, bajos sus cielos están instaladas dos antenas parabólicas de entre las más potentes del mundo: la del Instituto Geográfico Nacional (IGN) en Yebes (Guadalajara) y la de Pico Veleta, esta última fruto de la colaboración entre el CNRS francés, la Sociedad Max-Planck alemana y el propio IGN. Además, su comunidad de radioastrónomos repartida entre el IGN, el CSIC y varias universidades es de las más dinámicas de Europa, colaborando muy significativamente en otros grandes observatorios como el de ALMA en Atacama (Chile) y el del IRAM en los Alpes franceses. No es por tanto de extrañar que España haya jugado un papel muy significativo, a todos los niveles, en este proyecto.

■ Efectos de la gravitación



Figura 9. Simulación de nubes de gas orbitando cerca del agujero negro SgrA*, en el centro de la Vía Láctea. Las observaciones muestran que tales nubes se mueven a un 30% de la velocidad de la luz justo sobre la región exterior del horizonte de sucesos | ESO/Gravity/L. Calçada.

Una vez formado, un agujero negro no deja de engullir materia de su entorno, tanto estrellas como nubes interestelares, para ir creciendo. Según son atraídos por la colossal fuerza gravitatoria, si los cuerpos del entorno llegan a esa región denominada 'horizonte de sucesos' ya no podrán escapar de ninguna manera. Es un auténtico punto de no-retorno. En el Observatorio de Paranal (Chile) se acaban de observar tres grandes destellos indicando la caída inexorable de nubes de gas sobre Sagitario A*. Como veremos, el movimiento orbital de las estrellas en torno a Sagitario A*

también se ha observado claramente perturbado por el efecto del agujero negro en perfecto acuerdo con la teoría de Einstein.

Según esta teoría, la monstruosa gravedad de un agujero negro es capaz de distorsionar el espacio y el tiempo en su vecindad creando efectos sorprendentes. Cuanto más cerca está uno a un agujero negro, más lento corre el tiempo. Un viajero cayendo sobre un agujero negro creerá que no acaba nunca de caer pues su discurrir del tiempo se dilata infinitamente. Para un observador exterior, un objeto que pasa cerca del horizonte de sucesos parecerá quedar congelado y no atravesar nunca este punto pues la luz también quedará atraída por el agujero y no alcanzará al observador durante un largo tiempo.

■ Espaguetización

Todos los fenómenos asociados a los agujeros negros son sorprendentes, pero uno de los que más llama la atención es el conocido como 'espaguetización', que tiene lugar cerca de un campo gravitatorio muy intenso. Imaginemos por ejemplo a un desafortunado astronauta que se acerca a un agujero negro aproximando los pies más que la cabeza. La fuerza gravitatoria es mucho más intensa en sus pies que en la parte superior del cuerpo. Se producen unas descomunales fuerzas de marea que deformarán el cuerpo en sentido vertical, estirándolo y alargándolo como si fuese un espagueti.

En la vida real, los astronautas todavía no pueden visitar las proximidades de un agujero negro, pero hay estrellas que pueden circular por el entorno de uno de estos monstruos supermasivos y ser sometidas al violento efecto de la espaguetización. Los estudios teóricos de este fenómeno han mostrado que una parte del material de la estrella desgarrada no es devorada inmediatamente, sino que queda atrapada en un disco rotante alrededor del agujero negro. El disco, en un entorno tan sumamente energético, emite intensa radiación visible y de rayos X, y también ocasiona unos chorros en los que el material fluye, a velocidades próximas a la de la luz, en la dirección perpendicular al disco.

Hace dos décadas que se vienen observando destellos luminosos cuyas características observacionales concuerdan con la espaguetización de una estrella. Tales destellos se conocen como 'eventos de disruptión por mareas' o, en el argot astronómico, TDEs (por las siglas en inglés: *tidal disruption events*). Se ha llegado a construir un catálogo de TDEs que contiene casi un centenar de destellos de este estilo.

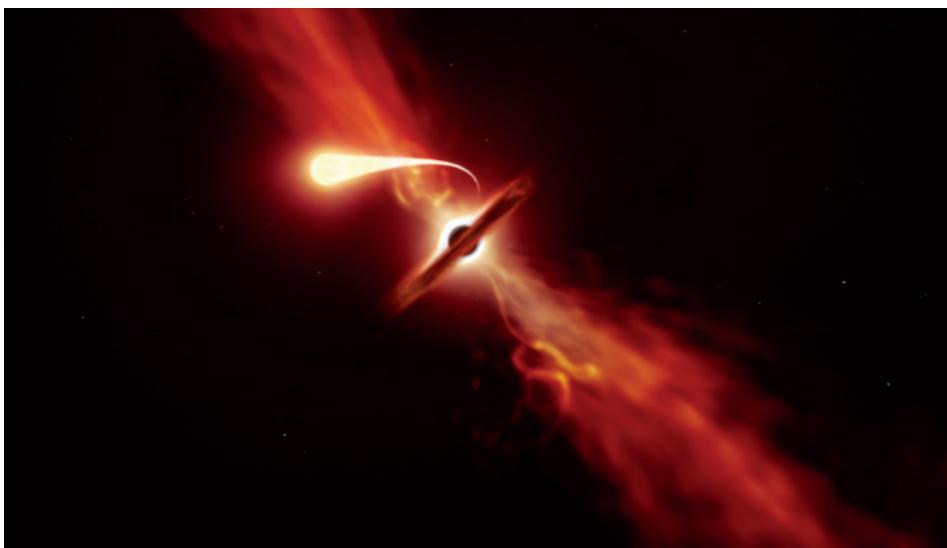


Figura 10. Recreación de la espaguetización de una estrella | ESO/M. Kommesser.

El TDE más cercano de los descubiertos hasta la fecha fue observado en el año 2020 por un equipo internacional de astrónomos liderado por Matt Nicholl, de la Universidad de Birmingham (Reino Unido). El destello, bautizado como AT2019qiz, se localizó en septiembre del año pasado en una galaxia espiral (llamada 2MASX J04463790-1013349) que se encuentra a 215 millones de años luz de distancia. Las observaciones, realizadas principalmente con los telescopios de la organización europea ESO en Chile, detectaron un repentino abrillantamiento en longitudes de onda visibles, ultravioletas, de rayos X y de ondas de radio. El destello se captó desde sus momentos iniciales, lo que ha permitido estudiar el desarrollo del fenómeno con todo detalle.

Del análisis de las observaciones, Nicholl y colaboradores concluyeron que la estrella desgarrada debía de ser similar a nuestro Sol, y que el agujero negro debe de ser un millón de veces más masivo. Durante la espaguetización, la mitad de la masa de la estrella fue eyectada en forma de chorros a velocidades que superan los 10.000 kilómetros por segundo.

No se puede prever cuándo una estrella va a tener la mala *estrella* de ser devorada por un agujero negro para crear así un TDE. Por ello, el estudio de estos fenómenos requiere estar monitorizando el cielo continuamente para su localización. Cuando se descubre uno de estos fenómenos, el equipo descubridor lanza una alerta a la comunidad de astrónomos de todo el mundo para que se apunten todos los telescopios posibles en esa dirección.

Afortunadamente los destellos TDE son tan sumamente brillantes que pueden ser localizados en galaxias muy distantes. Con telescopios de gran campo pueden observarse simultáneamente decenas de miles de galaxias en una sola noche. Comparando de manera automática las imágenes obtenidas una noche con las de la noche anterior pueden localizarse estos destellos que surgen súbitamente, pero pueden llegar a durar meses, aunque atenuándose paulatinamente, según los restos espaguetizados de la estrella se hacen más finos y alargados

Según los autores del estudio, los magníficos datos obtenidos para AT2019qiz hacen de este evento una piedra de Rosetta para interpretar muchos otros TDEs que se detectarán en el futuro. Efectivamente, la puesta en funcionamiento de grandes telescopios panorámicos, capaces de observar regiones del cielo muy amplias en una sola noche, como el telescopio Vera Rubin que se está construyendo en Cerro Pachón (Chile), proporcionarán numerosos descubrimientos de este tipo. El seguimiento de tales eventos con otros telescopios de menor campo, pero de mayor sensibilidad, como el ELT, permitirá obtener todos los detalles de la evolución de los TDE con un exquisito detalle. Y todo esto servirá para seguir refinando nuestro conocimiento sobre todos los asombrosos fenómenos que rodean a los agujeros negros.

■ Teorema sin pelos

También es sorprendente que todos los agujeros negros puedan describirse de manera extremadamente simple, con tan solo tres parámetros: masa, carga y velocidad de rotación. Toda otra información sobre la materia que cayó, o que esté cayendo, se pierde bajo el horizonte de sucesos, una situación que el físico estadounidense, John Wheeler, expresó en forma humorística: ‘los agujeros negros no tienen pelos’, es decir, no poseen más detalles ni información que la proporcionada por esos tres parámetros.

Considerando carga y velocidad de rotación, tenemos la siguiente clasificación para el estado final de un agujero negro:

- El agujero negro más sencillo posible es el agujero negro de Schwarzschild, que no rota ni tiene carga.
- Si no gira pero posee carga eléctrica, se tiene el llamado agujero negro de Reissner-Nordstrøm.
- Un agujero negro en rotación y sin carga es un agujero negro de Kerr.
- Si posee rotación y carga, hablamos de un agujero negro de Kerr-Newman.

■ Genzel y Ghez: virtuosismo observacional

Genzel y Ghez han sido distinguidos con la mitad del Premio Nobel de Física 2020 por “el descubrimiento de un objeto compacto supermasivo en el centro de la Vía Láctea”. Reinhard Genzel (MPE, Múnich) y Andrea M. Ghez (UCLA, Los Ángeles) han estado monitorizando los movimientos de las estrellas próximas a SgrA* durante casi tres décadas. El grupo de Genzel viene utilizando los telescopios de ESO en Chile, mientras que el de Ghez ha realizado sus observaciones con los telescopios Keck en Hawái.

Todos sabemos las dificultades que existen para penetrar en las regiones centrales de la Galaxia y observar las estrellas individuales que allí se encuentran. Las densidades columnares de polvo son tan descomunales en esa dirección que, de cada mil millones de fotones que son emitidos por una estrella en esa zona, tan solo uno de ellos llega a nuestros telescopios. Por eso ambos equipos trabajaron en el infrarrojo cercano (en torno a 2 micras de longitud de onda), donde la extinción visual es un orden de magnitud menor que en el óptico.

Pero la extinción interestelar no es el único problema para observar estrellas individuales cerca del centro galáctico, la turbulencia en la atmósfera terrestre

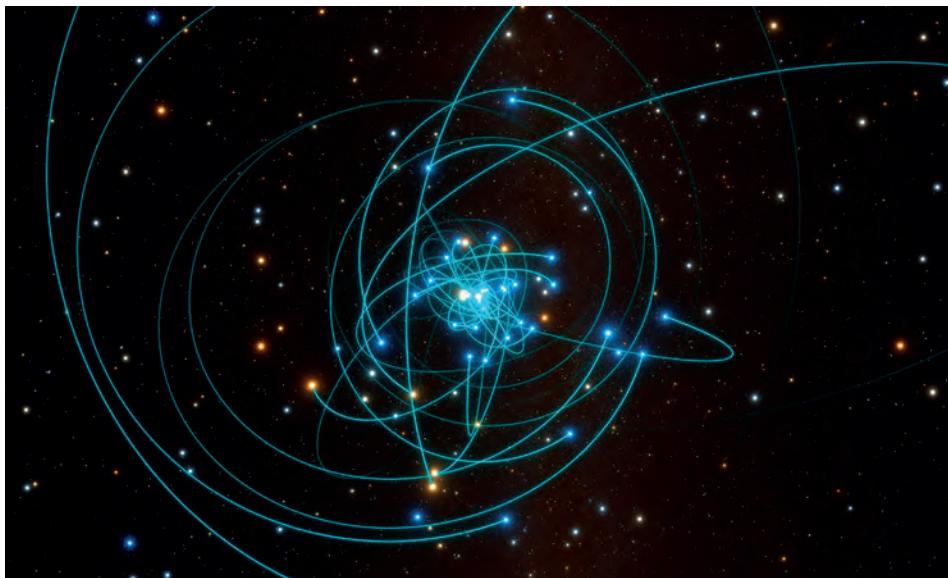


Figura 11. Órbitas de las estrellas en el entorno del centro de la Vía Láctea. Estas estrellas tan solo son observables con detectores infrarrojos de alta sensibilidad | ESO/ L. Calçada.

limita la resolución angular incluso en los telescopios mayores situados en tierra y, por ello, ambos equipos contribuyeron, en los primeros tiempos, a desarrollar la técnica de *speckle* en el infrarrojo.

Para los astrónomos más jóvenes, recordaremos que esta técnica de ‘alinear-y-sumar’ consiste en tomar exposiciones individuales de una décima de segundo de duración, alinear las imágenes espacialmente y combinar todas ellas. Al realizarse con tiempos de exposición tan cortos, las imágenes *speckle* están limitadas a estrellas relativamente brillantes. Genzel la aplicó inicialmente en el telescopio NTT de La Silla (que tiene un espejo de 3,6 metros de diámetro) en los años 1990, pero necesitaba observar estrellas más débiles y con mejor resolución angular.

Las limitaciones del *speckle* pudieron ser superadas con las técnicas de óptica adaptativa que fueron desarrolladas en el último tercio del siglo pasado y que fueron empleadas por los equipos de Genzel (en los VLT) y Ghez (en los Keck) a principios de los 2000. La utilización de una estrella artificial (un láser que excita el sodio de la alta atmósfera) y un espejo secundario deformable permite, realizando iteraciones en bucle, compensar las aberraciones en tiempo real y lograr largos tiempos de exposición. Se pueden obtener así los espectros de las débiles estrellas infrarrojas.

En concreto, Genzel estuvo usando, en el VLT, el instrumento NACO para las imágenes y SINFONI para la espectroscopía, detectando así el movimiento orbital de varias estrellas en torno al centro galáctico. Pronto se hizo famosa entre los astrónomos la estrella etiquetada como S2 por Genzel (SO-2 por Ghez) que, de acuerdo con sus observaciones, describía un recorrido vertiginoso. Su órbita, altamente excéntrica ($e = 0,88$) tiene un periodo de... ¡apenas 16 años! Cuando pasa por el periastro (como hizo en los años 2002 y 2018), esta estrella se encuentra a tan solo 17 horas luz de SgrA*.

Después de un seguimiento de unas dos décadas, ya se había observado más de una órbita completa y las observaciones de los VLT y de los Keck estaban en un acuerdo magnífico. A partir de estos datos, se determinó la masa del objeto central: 4 millones de masas solares. Mediante observaciones radio, el tamaño de SgrA* estaba estimado a menos de una unidad astronómica y su movimiento propio era indetectable. Emanando de SgrA* también se conocían erupciones en rayos X y en el infrarrojo.

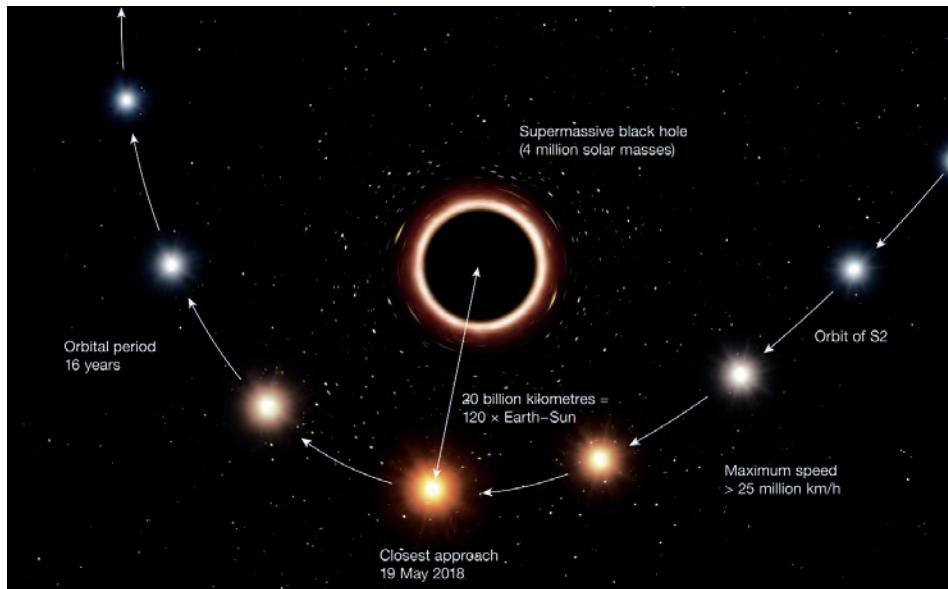


Figura 12. La estrella S2 orbita muy cerca del agujero negro del centro de la Vía Láctea. Cuando pasa cerca del periastro, el intenso campo gravitatorio hace que la luz estelar se haga más roja, un fenómeno predicho por la relatividad general de Einstein | ESO/M. Kormesser.

Todo sumado, la conclusión que se impuso es que SgrA^* es un agujero negro de 4 millones de masa solares (Ghez et al., 2008; Genzel et al., 2010). Las erupciones observadas encajan muy bien en esta interpretación ya que deben de ser debidas a variaciones en la acreción sobre el agujero negro (Genzel et al., 2003).

Genzel impulsó el diseño y construcción del instrumento GRAVITY para el VLTI, que vio su primera luz en 2015. Con 20 microsegundos de arco de resolución, este instrumento nos está revelando detalles exquisitos de la región central de la Vía Láctea. El movimiento de la estrella S2 puede ser ahora detectado de noche a noche y, gracias a la gran masa del objeto central, los efectos relativistas, como la precesión del periastro o el desplazamiento hacia el rojo debido a la gravitación, se manifiestan patentemente. Otras observaciones espectaculares son las de las erupciones, que provienen de fuentes que orbitan a tan solo unos 4 radios de Schwarzschild del agujero negro, es decir, justo en las regiones de la órbita estable más interna.

En resumen, el trabajo de Genzel y Ghez ilustra maravillosamente el virtuosismo alcanzado por las observaciones astronómicas de nuestros días. Óptica adaptativa, interferometría, detectores de bajísimo ruido cuántico, las técnicas más innovadoras han sido puestas al servicio de estas imágenes y medidas, que nos dejan asombrados.

Pero, además, detrás de la tecnología hay unas personas absolutamente sobresalientes. Asistimos a una conferencia online de Andrea M. Ghez organizada por el Instituto de Astrofísica de Andalucía (CSIC) el pasado 29 de octubre y pudimos apreciar desde primera línea su carisma y su dimensión humana. Después de Marie Curie, Maria Goepper Mayer y Donna Strickland, Ghez es la cuarta mujer en recibir este galardón en una disciplina científica, la física, que presenta una de las brechas de género más profundas (los otros 212 laureados hasta ahora han sido hombres).

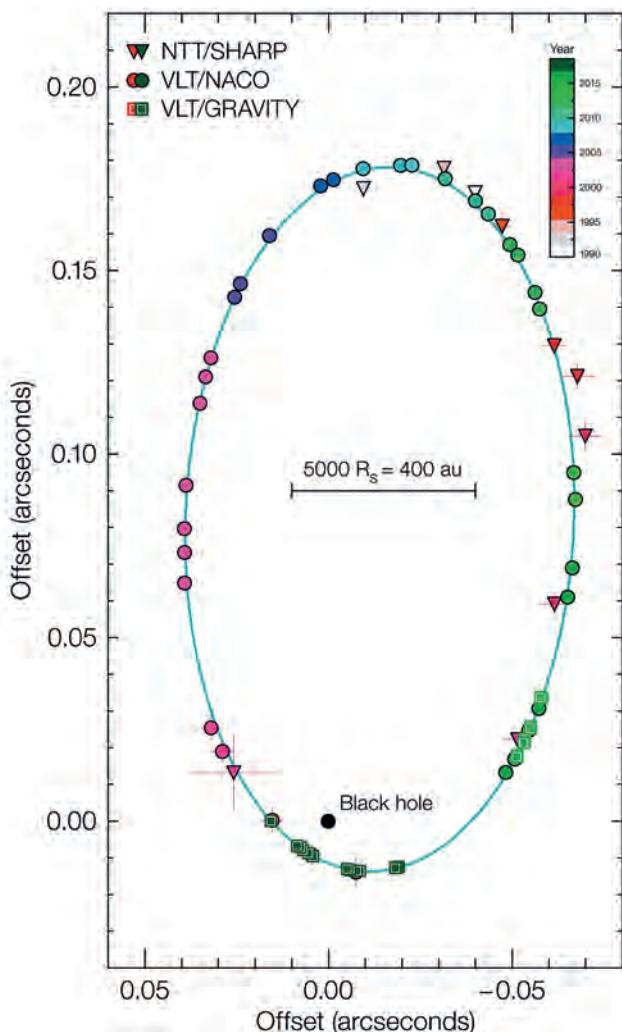


Figura 13. La órbita de la estrella S2 alrededor del agujero negro SgrA* es muy excéntrica y tiene un período de tan solo 16 años. Estas medidas están tomadas a lo largo de 25 años. El máximo acercamiento de la estrella al agujero negro (periastro) se produjo en mayo de 2018 | ESO/MPE/GRAVITY Collaboration.

Yo he tenido la suerte de coincidir con Reinhard Genzel en varias tareas de gestión o de asesoramiento científico. Su personalidad es arrolladora, su entusiasmo y su optimismo contagiosos. Es buen conocedor de la astronomía española y académico correspondiente de nuestra Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Hemos tenido la ocasión de escuchar algunas de sus conferencias en España (por ejemplo, la multitudinaria que impartió en la Fundación BBVA). Sus opiniones han sido determinantes para mantener los observatorios del IRAM (el de Pico Veleta y el de Plateau de Bure) con la instrumentación más puntera del mundo durante décadas.

■ **Roger Penrose: genio heterodoxo**

La otra mitad del Nobel de Física 2020 se ha otorgado a Penrose “por el descubrimiento de que la formación de agujeros negros es una predicción robusta de la teoría de la relatividad general”.

Para comprender la aportación de Penrose que ha motivado este premio, hay que remontarse a un trabajo de Oppenheimer y Snyder (1939) en el que se demostraba que el colapso de una nube perfectamente esférica de materia, bajo la métrica de Schwarzschild, conducía a la formación de una singularidad rodeada por un horizonte que hacía de frontera. Los mismísimos Einstein y Wheeler expresaron dudas sobre si este tipo de colapso podría suceder en el mundo real o si la falta de simetría perfecta, la emisión de ondas gravitacionales, la rotación, o algún otro fenómeno podría evitar la formación de esa estructura compacta, un agujero negro.

Mientras el debate se alargaba, el rápido desarrollo de la radioastronomía tras la Segunda Guerra Mundial condujo a la identificación de unas misteriosas fuentes de ondas de radio que, en el óptico, parecían estrellas muy débiles. En 1963, el astrónomo holandés-estadounidense Marteen Schmidt estimó la distancia y luminosidad de algunas de estas radiofuentes y concluyó que se trataba de galaxias situadas en los confines del universo (Schmidt, 1963). El primer cuásar identificado, 3C273, presentaba un desplazamiento hacia el rojo de $z = 0,158$, lo que indicaba una distancia de 760 Mpc. Su luminosidad era miles de veces mayor que la de la Vía Láctea.

Cuando la naturaleza extragaláctica de los cuásares estaba totalmente aceptada, ya en 1963, Wheeler comentó con Pensore, entonces un joven y brillante matemático (había nacido en Essex en 1931), los cálculos de Oppenheimer y Snyder sobre el colapso gravitatorio. Penrose se puso a analizar el problema tratando de eliminar la hipótesis de la simetría esférica. Para ello desarrolló nuevos métodos matemáticos e introdujo el concepto de ‘superficie atrapada’ (*trapped surface*) para describir al agujero negro por debajo del horizonte. Pronto llegó a la conclusión de que tales superficies atrapadas se formaban también durante el colapso de objetos rotantes (para formar los agujeros negros en rotación que ya había descrito Kerr), y que lo hacían de manera independiente a la geometría del cuerpo que colapsa. Una vez que se forma una superficie atrapada, el colapso ya es imparable. Es decir, Penrose demostró que la formación de un agujero negro era una predicción robusta (e inevitable) de la relatividad general de Einstein (Penrose, 1963; Penrose, 1965).

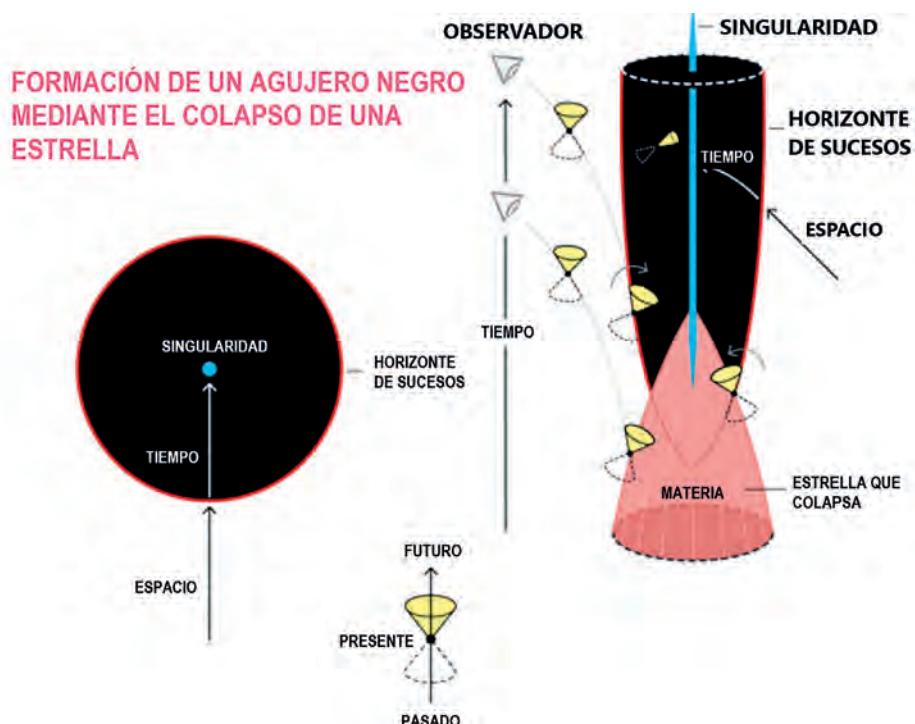


Figura 14. Al colapsar una estrella, se forma un agujero negro que captura todo lo que pasa por su horizonte de sucesos. En el horizonte, el tiempo reemplaza al espacio y el flujo del tiempo arrastra todo hacia una singularidad de densidad infinita donde termina el tiempo. Los conos de luz que atraviesan el horizonte giran hacia la singularidad y ningún observador puede ver cómo los rayos alcanzan el horizonte, ni nada de su interior | nobelprize.org/RB.

Gracias a su fuerte formación en matemáticas, Penrose pudo dar un grandísimo impulso al estudio de la gravedad. Introdujo numerosas innovaciones para visualizar el espacio-tiempo, como las transformaciones conformes, los twistores y los gráficos que hoy son conocidos como 'diagramas de Penrose'. Pero sus trabajos se extienden a muchos otros dominios. Por ejemplo, en los años 1950 popularizó el que es conocido como 'Triángulo de Penrose' que describe la imposibilidad en su forma más pura. Este triángulo y otros trabajos de Penrose inspiraron el del ilustrador M.C. Escher.

El trabajo de Penrose llevó a aceptar ampliamente que los cuásares deben albergar un agujero negro supermasivo en su núcleo, y que su potente radiación podía estar causada por los fenómenos de acreción sobre el objeto compacto. Lynden-Bell (1969) acabaría sugiriendo que muchas galaxias (si no todas) deben poseer un agujero negro central.

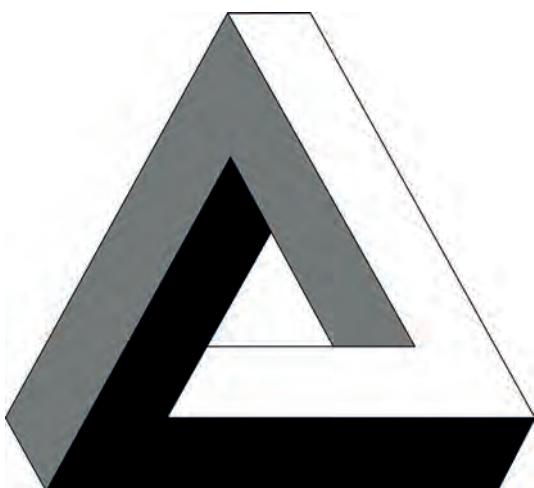


Figura 15. El triángulo de Penrose.

Junto a Hawking, Penrose demostró que estos resultados sobre agujeros negros pueden extenderse al estudio de singularidades cosmológicas, como la del big bang. De hecho, los trabajos con Hawking aportaron mucha más información sobre el comportamiento de tan fascinantes objetos (p. ej.: Hawking y Penrose, 1970). Y creo que es legítimo preguntarse si no habría sido más adecuado haber concedido este Nobel hace unos diez o veinte años, cuando la importancia de estas aportaciones ya

estaba completamente reconocida y, además, Hawking aún vivía. Si hubiese sido así, Hawking habría podido compartir justamente el premio (los Nobel no se otorgan a título póstumo).

Penrose está teniendo una carrera muy larga y fructífera. En sus publicaciones no se ha limitado a artículos científicos, además ha escrito unos libros muy influyentes que han abordado grandes cuestiones de la filosofía de la ciencia. Muchos

de nosotros recordaremos “La nueva mente del emperador” (1989) en el que Penrose argumenta que la mecánica cuántica determina el funcionamiento del cerebro y que la conciencia humana no solo está compuesta de algoritmos y, por lo tanto, nunca podrá ser simulada por una máquina.

En 2004 publicó una obra monumental: “El camino a la realidad”, un volumen de 1.100 páginas que trata de abarcar todos los aspectos del modelo estándar de la física y que aporta su visión personal sobre la unificación de la relatividad general y la mecánica cuántica. No es un libro de lectura fácil.

Más recientemente, Penrose, junto con el físico armenio Vahe Gurzadyan, ha desarrollado la cosmología cíclica conforme (CCC), una teoría heterodoxa que niega la inflación y que pretende demostrar que el universo evoluciona mediante ciclos infinitos. En apoyo de esta teoría, los dos físicos argumentan que, en los mapas de la radiación cósmica de fondo (por ejemplo, los obtenidos por el satélite Planck), pueden reconocerse indicios del universo que precedió al big bang del universo actual. La teoría ha sido recogida en el libro del 2010 “Ciclos del tiempo. Una extraordinaria nueva visión del universo”.

En un plano más personal, me gustaría comentar que siempre me ha fascinado la descomunal figura de Penrose, también su dimensión humanista. Sus reflexiones sobre cuestiones filosóficas que a todos nos interesan rezuman honestidad. Se pregunta el físico, por ejemplo, si el universo puede tener un propósito, o si es un sistema que se limita a funcionar como un gran ordenador en el que el ser humano ha aparecido por algún tipo de casualidad. Penrose intuye que debe de haber algo más profundo en todo esto, pero reconoce que tan solo es una intuición (él se declara ateo).

■ **Conclusión: una edad de oro de la astrofísica**

El Nobel de Física de este año reconoce la importancia de los agujeros negros en la descripción de la gravedad. Y es que el estudio y las observaciones de tan fascinantes astros han abierto una era completamente nueva tanto en la astronomía como en la física. Los observatorios de ondas gravitacionales no dejan de sorprendernos cada día con descubrimientos que permiten estudiar la población de agujeros de masa estelar y sus interacciones. El EHT continúa sus campañas de observación y es de esperar que desvelará en breve nuevos secretos de los objetos supermasivos, incluyendo SgrA*.

Además, junto con los agujeros negros, hay otros resultados astrofísicos (o muy conectados con la astrofísica) que han sido merecedores del Nobel en la última década: la expansión acelerada del universo (2011), el bosón de Higgs (2013), las oscilaciones de los neutrinos (2015), las ondas gravitacionales (2017), el descubrimiento de los exoplanetas (2019) y la cosmología física (2019). Estos resultados, y su reconocimiento por una amplia comunidad científica, en el marco de la física, son una muestra de que la ciencia astronómica se hace cada vez más interdisciplinar y más dinámica. Otros temas, como la astronomía multimensajero, los fenómenos transitorios y la exobiología, están experimentando ahora un auge impresionante.

Nuevamente, y no me cansaré de insistir en ello, debemos felicitarnos por vivir en esta época en que los prodigios del cosmos se nos muestran con un nivel de detalle que primero nos desconcierta, luego nos asombra y siempre nos emociona.

■ Apéndice: biografía de los premiados

Roger Penrose



Roger Penrose nació el 8 de agosto de 1931 en Colchester (Essex, Reino Unido). Es hijo del científico Linel Penrose y de Margaret Leathes, y hermano del físico teórico Oliver Penrose y del ajedrecista Jonathan Penrose.

Penrose pasó la Segunda Guerra Mundial en Canadá, ya que su padre trabajó entonces en London (Ontario). De regreso en Gran Bretaña, estudió en la University College School y en el University College de Londres, donde se graduó con un grado de primera clase en matemáticas. En 1955, cuando aún era un estudiante, reinventó la inversa generalizada de una matriz, también conocida como pseudoinversa de Moore-Penrose. Obtuvo su doctorado en 1958 con una tesis sobre métodos tensoriales en geometría algebraica, bajo la supervisión del geómetra John A. Todd.

En el curso 1956-1957 trabajó como 'assistant lecturer' en el Bedfore College (Londres) mientras desarrollaba tareas de investigación en el St. John's College de Cambridge. Y en 1959-61 estuvo en EE.UU. (primero en Princeton y luego en la Universidad de Siracusa) para regresar después a la Universidad de Londres y al King's College, también de Londres. En la primera mitad de la

década de los años 1960, Penrose desarrolló unos métodos matemáticos que revolucionaron el estudio del espacio-tiempo. En 1965 Penrose probó el primer teorema de las singularidades, que establece que una singularidad gravitacional se forma inevitablemente durante el colapso de una estrella lo suficientemente masiva (proceso en el cual un agujero negro queda formado), y en este trabajo se basó luego el físico Stephen Hawking para demostrar el segundo Teorema de las singularidades, que establece la incompletitud geodésica hacia el pasado de todo espacio-tiempo globalmente hiperbólico en expansión que satisfaga la condición fuerte de energía.

En 1959, Roger Penrose contrajo matrimonio con la estadounidense Joan Isabel Wedge y con ella tuvo tres hijos. Actualmente está casado con la también matemática Vanessa Thomas, con la tuvo otro hijo.

Previamente al Nobel, Penrose había recibido numerosos premios a lo largo de su carrera. En 2017 recibió la Medalla Commandino de la Universidad Urbino por sus contribuciones a la historia de la ciencia. En 2006, ganó la Medalla Dirac de la Universidad de Nueva Gales del Sur. En 2004 la Medalla De Morgan por sus contribuciones a la física matemática, etc. Es de destacar que la Universidad de Santiago de Compostela le concedió el Premio Fonseca en el año 2011.

Reinhard Genzel



Reinhard Genzel nació el 24 de marzo de 1952 en Bad Homburg (Alemania). Hijo del profesor de física del estado sólido, Ludwig Genzel (1922-2003), estudió física en la Universidad de Friburgo y en la Universidad de Bonn, donde hizo su doctorado en 1978 y, en el mismo año, su tesis doctoral sobre radioastronomía en el Instituto Max Planck de Radioastronomía. Trabajó en el Centro de Astrofísica Harvard-Smithsonian en Cambridge, Massachusetts. Fue un Becario de Investigación Miller (Miller Fellow) desde 1980 hasta 1982, y también profesor titular y catedrático en el Departamento de Física de la Universidad de California, Berkeley desde 1981.

Se convirtió en miembro científico de la Sociedad Max Planck en 1986, y director del Instituto Max Planck de Física Extraterrestre en Garching e impartió clases en la Universidad de Múnich, donde ha sido profesor honorario desde 1988.

Desde 1999 también tiene un nombramiento conjunto como profesor titular en la Universidad de California, Berkeley.

Reinhard Genzel es un experto observador en astronomía infrarroja y submillimétrica. Él y su grupo son especialistas en el desarrollo de instrumentos terrestres y espaciales para la astronomía usándolos para rastrear los movimientos de las estrellas en el centro de la Vía Láctea, alrededor de Sagitario A*. Genzel también participa activamente en estudios de formación y evolución de galaxias.

Es miembro de numerosas sociedades científicas, como las Sociedades de Física y Astronomía de Estados Unidos y de Alemania y miembro extranjero (correspondiente) de la Academia de Ciencias de Francia, de la Royal Society de Londres y de la Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales de España.

De entre los premios recibidos, previamente al Nobel, destaca la medalla Albert Einstein, el premio Tycho Brahe de la Sociedad Europea de Física, el Craford de la Academia Sueca de Ciencias y la Medalla Herschel de la Royal Astronomical Society.

Andrea M. Ghez



Andrea M. Ghez nació en Nueva York el 16 de junio de 1965, pero creció en Chicago, donde inicialmente quiso ser bailarina. Sin embargo, los alunizajes la inspiraron para querer ser la primera mujer astronauta. Comenzó el colegio con especialización en matemáticas, pero posteriormente cambió a la física. Obtuvo la licenciatura en física del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) en 1987 y el doctorado en el Instituto Tecnológico de California (Caltech) en 1992.

En el 2004, Ghez fue elegida por la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos. Ha colaborado en una lista notable de medios de comunicación y en documentales producidos por The Learning Channel, BBC y The History Channel.

Andrea M. Ghez, previamente al Nobel, ya había recibido numerosos premios y distinciones, incluidos el *Gold Shield Alumnae* de la Universidad de California en Los Ángeles, el *Amelia Earhart Award*, el *Maria Goeppert-Mayer Award*, el *Premio Annie J. Cannon*, el *Premio Packard*, el *Premio Newton Lacy Pierce*, el *Premio*

Sackler, el *Escudo de Oro a la Excelencia Académica*, el Premio Crafoord y la Medalla de la Lectura Bakeriana.

En el 2004, la revista *Discover* la incluyó en la lista de los veinte científicos de los Estados Unidos que han demostrado un alto grado de comprensión en sus respectivos campos.

Actualmente es profesora en el Departamento de Física y Astronomía de la Universidad de California en Los Ángeles. Está casada con el geólogo Tom LaTourrette y tienen dos hijos.

Como ya se ha mencionado más arriba en este artículo, Ghez es la cuarta mujer que gana el Premio Nobel de Física, frente a más de 200 hombres galardonados.

■ Bibliografía

- Bachiller, R. 2019, *El universo improbable*. Ed. La esfera de los libros.
- Bachiller, R. 2009, *Astronomía: de Galileo a los telescopios espaciales*. Ed. Lunwerg.
- Falcke, H. 2021, *La luz en la oscuridad: los agujeros negros, el universo y nosotros*, Ed. Debate.
- Fernández Barbón, J.L. 2014, *Los agujeros negros*, Ed. Catarata.
- Genzel, R., et al. 2003. *Nature* 425, 6961.
- Genzel, R., et al. 2010, *Rev. Mod. Phys.* 82, 3121.
- Ghez, A., et al. 2008, *Astrophys. J.* 689, 1044.
- Gubser, S.S. & Pretorius, F. 2019, *El pequeño libro de los agujeros negros*, Ed. Planeta.
- Hawking, S.W. 2002, *El universo en una cáscara de nuez*, Ed. Crítica.
- Hawking, S.W. 2011, *Historia del tiempo. Del big bang a los agujeros negros*, Ed. Anaya.
- Hawking, S.W. 2017, *Agujeros negros*, Ed. Crítica.
- Hawking, S. & Penrose, R. 1970, *Proc. of the Royal Society*, 314, 1519.
- Lynden-Bell, D. 1969, *Nature* 223, 5207.

- McConnell, N.J., et al. 2011 *Nature* 480, 215.
- Nicholl, M., et al. 2020, *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* 499, 482.
- Oppenheimer, J.R. & Snyder, H. 1939, *Phys. Rev.* 56, 455.
- Peebles, P.J.E. 1971, *Physical Cosmology*, Princeton University Press.
- Penrose, R., 1963, *Phys. Rev. Let.* 10, 66.
- Penrose, R., 1965, *Phys. Rev. Let.* 14, 57.
- Penrose, R., 2019, *La nueva mente del emperador*, Ed. Debolsillo.
- Penrose, R., 2020, *Ciclos del tiempo: una extraordinaria nueva visión del universo*, Ed. Debolsillo.
- Schmidt, M. 1963, *Nature* 197, 4872.
- Thorne, K.S. 2010, *Agujeros negros y tiempo curvo: el escandaloso legado de Einstein*, Ed. Crítica.
- Valtonen, M.J., et al. 2008, *Nature* 452, 851.

■ Recursos de Internet

Nobel Prize: www.nobelprize.org.

Wikipedia.

Premio Nobel de Química 2020

EMMANUELLE CHARPENTIER Y JENNIFER DOUDNA RECIBEN EL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2020 POR DESCRIBIR “UN NUEVO MÉTODO DE EDICIÓN GÉNICA”: LAS TIJERAS GENÉTICAS CRISPR/CAS



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.

Sebastián Cerdán García-Esteller
Blanca Lizarbe Serra

■ Introducción

Emmanuelle Charpentier (Francia, 1968) y Jennifer A. Doudna (Estados Unidos, 1964) han recibido el Premio Nobel de Química 2020, por el desarrollo de “un nuevo método para la edición de genomas”, compartiendo los diez millones de coronas suecas del premio por mitades idénticas. Es la primera vez en la his-

toria, en que el Premio Nobel es compartido por dos mujeres. Sus nombres se añaden a los de tan solo cinco mujeres más que han obtenido el mismo galardón: Marie Curie (1911), su hija Irène Joliot Curie (1935), Dorothy Crowford Hodgkin (1964), Ada Jonath (2009) y Frances Arnold (2018).



Figura 1. Mediante las “tijeras genéticas” propuestas por las premiadas, los investigadores pueden manipular el genoma de los seres vivos.

constituye un excelente ejemplo de serendipidad científica, donde unos experimentos inicialmente planeados para investigar la inmunidad bacteriana, condujeron a un espléndido avance en un dominio científico previamente imprevisto, como la edición génica. Una breve descripción de la gestación de este descubrimiento ayudará a comprender mejor la enorme transcendencia de la aportación de las premiadas.

Emmanuelle Charpentier era, al comienzo de la década 2010, una microbióloga molecular especializada en los mecanismos de resistencia a antibióticos, la inmunidad de bacterias patógenas y su control genético. Su posición se encuadraba, después de dos postdoctorales en los Estados Unidos, en la precariedad característica europea, con grupos de investigación reducidos, muchas veces gestionados nominalmente por otro investigador responsable de su funcionamiento, cambios de centro de trabajo continuos, y estudiantes motivados y brillantes. Emmanuelle, fue capaz de afrontar todos estos retos y publicó en 2011, mientras estaba en tránsito entre sus empleos en las Universidades de Viena (AT) y Umea (SE),

La contribución de las premiadas ha permitido “editar” el ADN de animales, plantas y microorganismos con relativa facilidad, precisión extrema y coste razonable, algo que ha revolucionado las ciencias de la vida (figura 1). En particular, el método propuesto proporciona nuevas oportunidades para el cultivo de plantas genéticamente resistentes a infecciones, el desarrollo de nuevas terapias en enfermedades oncológicas, cardiovasculares, o neurodegenerativas, y podría hacer realidad, el largamente acariciado sueño de curar las enfermedades hereditarias. Este avance disruptivo y espectacular,

un trabajo en la revista *Nature*. El trabajo incluía a su estudiante de maestría, Elitza Deltcheva como primera autora, ya que fue la única de su grupo que aceptó trabajar en ese tema, pues sus otros estudiantes de doctorado declinaron su oferta “por demasiado arriesgada”. En su trabajo describían pequeños ARNs (24 nucleótidos), que denominaron *tracr*-ARNs, capaces de hibridar con las regiones CRISPR (*Clustered Repeats Interspaced Short Palindromic Repeats*) de *Streptococcus Pyogenes*, silenciando así nuevas invasiones virales. En un café del viejo Puerto Rico, y durante el desarrollo de un congreso de la especialidad en 2011, Charpentier solicitó y obtuvo, la colaboración de Jennifer Doudna, una bióloga estructural consolidada de la Universidad de Berkeley (USA), especializada en ARNs de interferencia. Su colaboración, corta pero intensa, pretendía dilucidar el mecanismo de silenciamiento CRISPR/Cas, en la inmunidad bacteriana. El resultado fue un artículo seminal publicado, en 2012, en la revista *Science*, describiendo la necesidad de incorporar un segundo ARN (ARN “guía”, *guide*-ARN, *g*-ARN) al *tracer*-ARN, para obtener una nucleasa Cas “programable” y activa, dirigida específicamente a su región de corte de ADN. Su aportación mencionaba explícitamente, la posibilidad de utilizar esta nueva herramienta en la edición de genomas “a la carta”, abriendo inmediatamente una explosión de desarrollos y publicaciones que revolucionarían rápidamente la biología y la medicina. Ambas decidieron compartir a partes iguales la autoría senior del artículo. Su aportación fue reconocida, ya en 2015, por la revista *Science* como uno de los avances más disruptivos en biología y premiado con múltiples galardones en 2015-2016 incluyendo, entre otros, el Premio Princesa de Asturias. Después de su enorme aportación, ambas científicas, colaboradoras al principio, pasaron a ser competidoras.

Sin embargo, la historia de CRISPR había comenzado hacía ya más de treinta años. En 1987, Nakata y cols. identificaron, durante la secuenciación del genoma de *E. Coli*, “una serie de secuencias homólogas de 29 nucleótidos, organizadas repetitivamente”, resaltando en su artículo que “la significación biológica de estas secuencias era desconocida”. La contribución del microbiólogo español Francisco Juan Martínez Mojica alcanza una relevancia muy especial en este descubrimiento pues fue él quien, al investigar el genoma de bacterias halófilas y *Archaeas* de las salinas de Alicante, encontró las mismas secuencias repetitivas previamente descritas para *E. Coli*, bautizándolas con el nombre de CRISPR.

Pronto se descubrió, que las secuencias CRISPR estaban asociadas a proteínas con actividad nucleasa (y helicasa) denominadas Cas (CRISPR-associated), constituyendo el sistema integrado CRISPR/Cas. Desde entonces, el papel de este

sistema en la inmunidad bacteriana contra infecciones virales, ha sido rápida, e intensamente, estudiado. Ya en 2012, se habían caracterizado extensivamente CRISPR y los complejos CRISPR/Cas, incluyendo las bases de datos y algoritmos para encontrar y catalogar secuencias CRISPR. Sin embargo, nadie habría sido capaz de intuir, hasta entonces, su enorme potencial en la edición génica. El gran salto se produjo, debido a la colaboración de ambas premiadas, al descubrir que el componente *g-ARN* del complejo CRISPR/Cas podía ser modificado fácilmente para hibridar con cualquier secuencia de ADN, realizando así cortes de altísima especificidad en cualquier secuencia seleccionada de ADN. De hecho, numerosos laboratorios se dieron cuenta inmediatamente de la enorme potencialidad de este método en la edición de genomas, incluso en mamíferos. Así, los tres grupos liderados por George Church, Jennifer Doudna and Feng Zhang, respectivamente, describieron las primeras iteraciones del sistema de edición génica CRISPR/Cas9 en células humanas. El resto, como dicen ellos ahora, “es hoy historia”.

La presente revisión incluye, en términos divulgativos; una perspectiva histórica y conceptual de los antecedentes más importantes de la edición génica, enmarcados en los Premios Nobel anteriores que los permitieron, una descripción abreviada y en perspectiva didáctica, de las metodologías de edición de genomas, en particular del sistema CRISPR/Cas9 y sus aplicaciones, así como una breve descripción de las biografías de las dos premiadas.

■ Antecedentes

Charpentier y Doudna no hubieran podido contribuir su fabulosa tecnología, sin una vasta colección de antecedentes, reconocidos previamente con el Premio Nobel (tabla 1). Brevemente, aunque la edición génica constituye un hito alcanzado en el siglo XXI, sus antecedentes se remontan a la segunda mitad del siglo XX. En este periodo, 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), las contribuciones de Holley, Khorana y Niremberg (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), que describieron los enzimas de restricción bacterianos, capaces de “cortar” el ADN en sitios específicos, y las de Mullis y Smith (Premios Nobel de Química 1993) que permitieron clonar, amplificar y mu-

tar secuencias de nucleótidos mediante sus métodos de Reacción en Cadena de la Polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR) y mutagénesis dirigida. Resulta interesante comentar también, cómo el descubrimiento de los ARN mensajeros (ARN-m) en 1961, por Sydney Brenner, Francois Jacob, y Jim Watson, no mereció el reconocimiento de la Academia Sueca, a pesar su papel central en el dogma de la biología molecular “ADN fabrica ARN y este fabrica proteínas”, si bien todos sus contribuyentes recibieron el Premio Nobel por otras aportaciones relacionadas.

Tabla 1. Premios Nobel relacionados con el desarrollo de la edición de genomas.

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.
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 ADN recombinante y determinación de la secuencia de nucleótidos de los ácidos nucleicos.
1993/Química	K.B. Mullis (USA), Smith (CND)	Polymerase Chain Reaction (PCR) y mutagénesis dirigida de oligonucleótidos y sus aplicaciones a proteínas.
2002/Fisiología y Medicina	H.R. Horwitz (USA), J. Sulston (UK), S. Brenner (ZA)	Regulación genética del desarrollo y muerte celular.
2006/Fisiología y Medicina	Craig C. Mello (USA), Andrew Z. Fire (USA)	Descubrimiento y mecanismos de ARN de interferencia.
2015/Química	T. Lindahl (UK), P. Modrich (USA), A. Sankar (USA)	Estudios mecanísticos de la reparación de ADN.
2018/Química	F. Arnold (USA), G.P. Smith (USA), G. Winter (UK)	Desarrollo de la ingeniería de proteínas.

Los antecedentes más próximos de la contribución de Charpentier y Doudna, involucran las aportaciones de Craig C. Mello y Andrew Z. Fire (Premios Nobel de Química 2006), por su descubrimiento de los ARNs de interferencia, o ARNs con funciones reguladoras, no codificantes, y las de Lindahl, Modrich y Sankar (Premios Nobel de Química 2015), que permitieron conocer los mecanismos de “reparación” del ADN, corrigiendo (más o menos eficazmente) los “errores” producidos durante la replicación y transcripción del código genético. La secuenciación del genoma humano, en 2002, supuso un gran impulso en este amplio campo, aunque su descripción no fue galardonada con el Nobel, quizás por estar reconocida, implícitamente, en varios galardones anteriores. Finalmente, muchos de los abordajes de edición génica, requieren la elaboración de nuevas proteínas de diseño, algo que no hubiera resultado posible sin las contribuciones de Arnold, Smith y Winter (Premios Nobel de Química 2018), a la ingeniería de proteínas.

Conviene resaltar aquí el enorme papel que ha tenido en la historia de la edición génica, el estudio de los mecanismos de inmunidad bacteriana, un campo relativamente lejano al de sus consecuencias actuales más conocidas. En efecto, Arber y sus co-galardonados descubrieron los enzimas de restricción, proponiendo que constituyan el mecanismo ancestral que utilizan las bacterias, para fragmentar e inactivar el ADN de los virus bacteriófagos invasores. Similarmente, las secuencias CRISPR/Cas encuentran su justificación en la manera en que las bacterias, “recuerdan” el ADN de sus invasiones virales previas, integrándolo (total o parcialmente) en su propio genoma, y generando nucleasas CRISPR/Cas capaces de cortar e inactivar el ADN viral de nuevas invasiones del mismo bacteriófago. Ambas circunstancias ilustran claramente, cómo la investigación en un campo muy especializado, y aparentemente alejado de otro mucho más general, puede tener sobre este último, repercusiones imprevistas, decisivas y trascendentales.

■ Metodologías de edición génica

La edición de genomas, ingeniería de genomas, o edición génica, es un tipo de ingeniería genética en la que se “insertan”, “ablanan”, “modifican” o “reemplazan” las secuencias nativas del ADN genómico de un organismo vivo, por secuencias de ADN artificiales. La figura 2 recoge los principales métodos empleados en la actualidad.

Brevemente, todos los métodos de edición génica utilizan diversas enzimas de procesamiento de ADN incluyendo, principalmente, helicasas y nucleasas. Mientras que las helicasas son capaces de destruir los puentes de hidrógeno entre bases apa-

readas, deshaciendo así la doble hélice en dos hebras sencillas, las nucleasas son enzimas capaces de hidrolizar el enlace fosfodiéster de la cadena de nucleótidos, induciendo roturas en una, o en las dos (Double Strand Breaks, DSB), cadenas de ADN. Estas últimas se conocen como “endonucleasas”, si cortan la cadena de ADN en su parte más interna, o “exonucleasas”, si lo cortan en sus partes más distales.

Una vez seccionado, ambas mitades del ADN cortado, pueden recombinarse entre sí para originar una nueva hebra de ADN bícatenario “reparado”, mediante el proceso de recombinación no-homóloga de los extremos previamente cortados (Non Homologous End-Joining, NHEJ). Este proceso de reparación transcurre muy frecuentemente con errores, con lo que puede producir delecciones, o inserciones, inactivando así (knock-out) el gen intervenido. Alternativamente, ambas mitades pueden recombinarse de manera homóloga (Homology Directed Repair, HDR), de manera que una plantilla de “ADN sintético” nuevo, que podría incluir hasta un nuevo gen, puede ser insertada (knock-in) entre las dos hebras cortadas del ADN ancestral.

Los diferentes métodos de edición génica se distinguen entre sí, tanto por las nucleasas empleadas, como por su mecanismo de acción, su facilidad de implementación y también por sus requerimientos económicos.

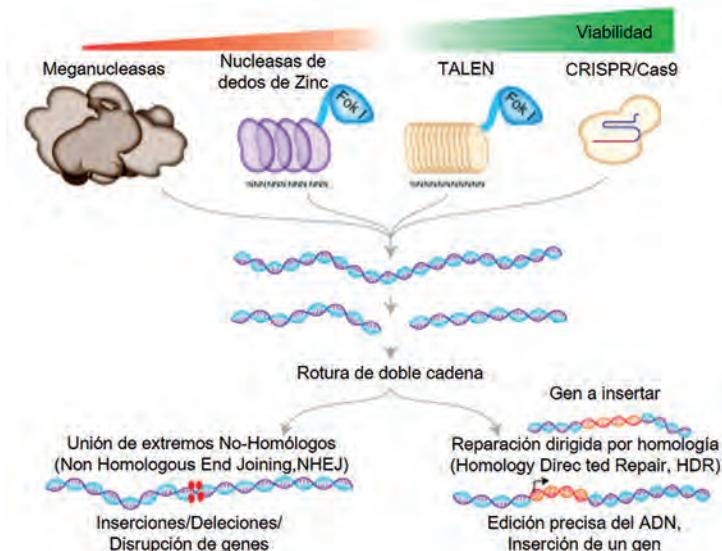


Figura 2. Nucleasas empleadas en la generación de roturas de ADN bícatenario (Double Strand Breaks) y procesos de reparación subsiguiente del ADN “cortado” mediante recombinación no-homóloga (Non Homologous End Joining, NHEJ) y homóloga (Homology Driven Recombination, HDR). Dependiendo del mecanismo de reparación se puede producir la delección de un determinado gen (knock-out), o la inserción de un fragmento de ADN exógeno (knock-in). Su facilidad de implementación es creciente de izquierda a derecha.

Brevemente, el mecanismo de acción de las nucleasas/helicasas incluye primero, el reconocimiento del sitio específico de rotura del ADN y segundo, la separación y rotura de las hebras del ADN “cortado”. Por tanto, las nucleasas suelen contar, con dominios específicos de “reconocimiento” y de “rotura”, respectivamente. Las nucleasas más importantes disponibles actualmente incluyen; las meganucleasas, las nucleasas con dedos de Zn, las nucleasas TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases), las nucleasas asociadas a los sistemas de ARN de interferencia, y los sistemas CRISPR/Cas. Mientras que las tres primeras basan el reconocimiento de la secuencia de ADN diana en interacciones proteína-ADN, la tercera y cuarta lo hacen en interacciones ARN-ARN, o ARN-ADN, respectivamente.

Enzimas de restricción

Aunque no consideradas actualmente entre los procedimientos de edición genética en eucariotas, los enzimas de restricción bacteriana, constituyen muy probablemente, el principal antecedente en la protohistoria de la edición genética. Su denominación se deriva de la disminución (o restricción) que causan en la eficacia de la invasión vírica, en sucesivas generaciones bacterianas. Así, los enzimas de restricción se descubrieron al comprobar que la capacidad infectiva de un virus, sobre una determinada especie bacteriana, dependía de la especie que había infectado previamente. La eficacia de las infecciones (efficiency of plating) sobre una bacteria, se podía restringir hasta 10^{-5} veces, si el virus utilizado la había infectado previamente. Arber y Dussoix demostraron, utilizando el bacteriófago lambda, que era el ADN del fago el que transportaba la huella del huésped previo. El comportamiento “restrictivo” del crecimiento se demostró debido a la actuación de unas endonucleasas de la bacteria, capaces de reconocer y romper selectivamente ciertas secuencias del ADN viral invasor.

Actualmente, se conocen más de 19.000 endonucleasas de restricción, clasificadas en hasta cuatro tipos diferentes, entre las que EcoR1, representa la más conocida. EcoR1 es capaz de cortar selectivamente secuencias ADN bicatenario reconociendo sus secuencias GAATTC (y su complementaria CTTAAG), originando así dos moléculas de ADN fragmentado, complementario en sus “extremos pegajosos” AATT y CTTA (figura 3A). Estos fragmentos pueden volver a pegarse, entre sí o con otros fragmentos de ADN, cortados con la misma endonucleasa, mediante la acción de ADN-ligasas.

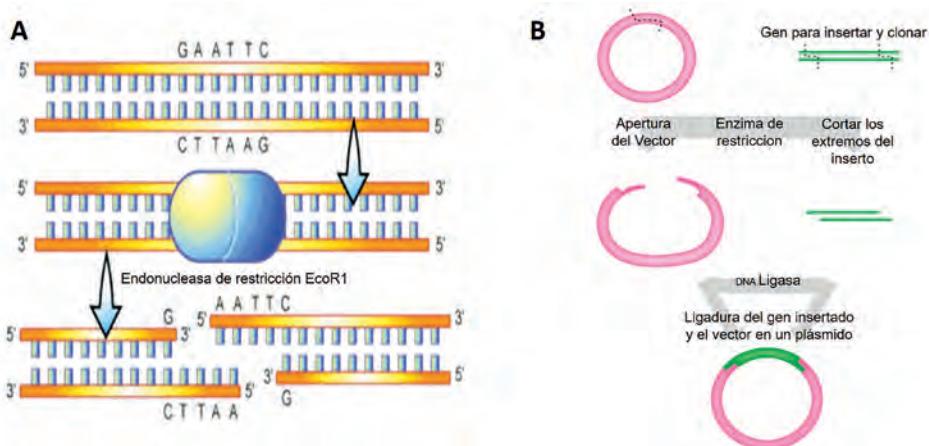


Figura 3. (A) Esquema del mecanismo de acción del enzima de restricción EcoR1. (B) Procedimiento general de clonación de un gen por su recombinación con los “extremos pegajosos” de restricción EcoR1 en un plásmido bacteriano.

Este descubrimiento proporcionó la base de la tecnología de “ADN recombinante”, permitiendo el enorme desarrollo de la ingeniería genética actual. Brevemente, es posible clonar un gen de interés, utilizando EcoR1 para preparar sus fragmentos pegajosos, hibridarlo con un vector de ADN, previamente cortado también con EcoR1, de manera que el plásmido resultante incluya el gen de interés por hibridación del ADN del huésped con los “extremos pegajosos” del vector (figura 3B). El plásmido resultante, puede “clonarse” muchas veces, proporcionando un sistema eficaz de amplificación del gen de interés. Este procedimiento se lleva a cabo utilizando la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) permitiendo preparar, mediante ingeniería genética, enormes cantidades de proteínas recombinantes en sistemas libres de células. El ejemplo más popular de utilización de esta tecnología fue la preparación, ya en 1978, de grandes cantidades de insulina biosintética.

Meganucleasas

Las meganucleasas fueron descubiertas en los años 80 del pasado siglo. Se trata de desoxirribonucleasas oligoméricas (normalmente diméricas) con sitios de reconocimiento de secuencias de ADN muy largos, entre 12 y 40 pares de bases de ADN, que suelen ocurrir solo una vez en cualquier genoma. Por ejemplo, la secuencia de 18 pares de bases reconocida por la meganucleasa I-SceI, requeriría, en promedio, un genoma con veinte veces el tamaño del genoma humano para ser encontrada una vez más, aleatoriamente. El sitio de reconocimiento del ADN en la meganucleasa,

se puede modificar mediante ingeniería de proteínas, por lo que resulta posible, al menos teóricamente, generar una alta variedad de sitios de reconocimiento. Sin embargo, la ingeniería de proteínas involucrada en este proceso resulta muy compleja, económicamente desventajosa y requiere mucho tiempo de implementación. Existen numerosas familias de meganucleasas, entre la que destaca la LAGLIDADG, que indica la secuencia de aminoácidos más conservada en la familia y que incluye las meganucleasas más conocidas I-SceI (Saccharomyces) e I-CreI (Chlamidomonas).

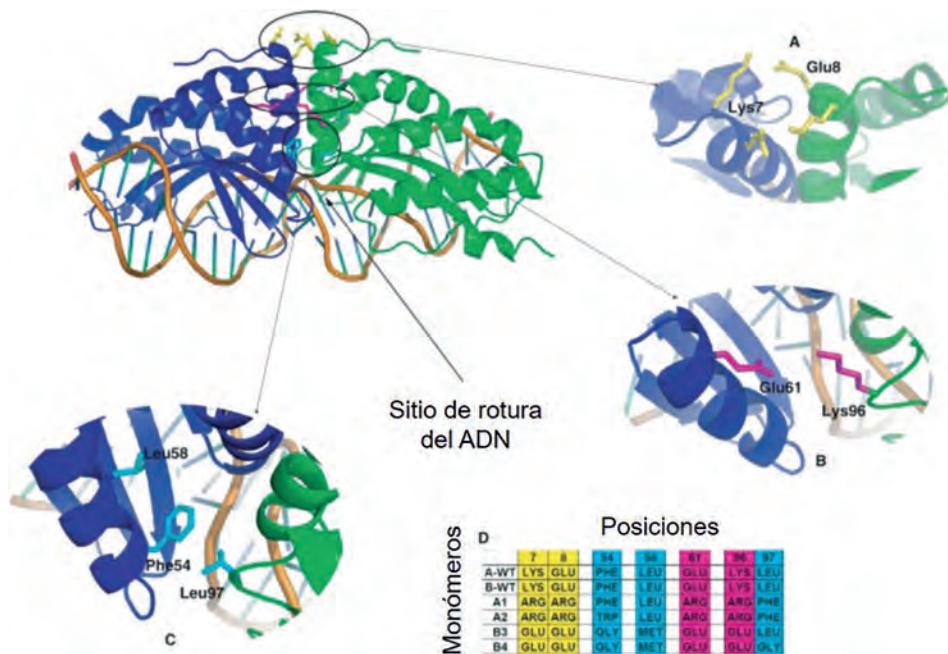


Figura 4. Estructura del complejo meganucleasa I-CreI (PDB: 1G9Y) con su secuencia diana en el ADN. (A-C) Detalles de tres sitios de interacción modificables entre los dos monómeros del homodímero. (D) Interfaces heterodiméricas de diseño, mostrando cambios en la secuencia de aminoácidos en cada sitio relevante de la proteína.

Dedos de Zinc

Los dedos de Zinc son estructuras de coordinación en las proteínas en general, que involucran cisteínas e histidinas y Zn, y que ayudan a estabilizar sus plegamientos secundarios. Así, las nucleasas con dedos de zinc son enzimas de restricción artificiales creadas por la fusión de uno (o más) dedos de zinc de “reconocimiento” de la secuencia diana de ADN, con un dominio de ruptura del ADN, normalmente el enzima de restricción Fok-1. Cada dedo de zinc reconoce específicamente una secuen-

cia de tres nucleótidos, colocándose sobre la hendidura mayor del ADN bicatenario diana. La estructura cristalina de un dedo de zinc revela la presencia de hasta 30 residuos de cisteína e histidina, que proporcionan estabilidad a su estructura $\beta\beta\alpha$. Los dedos de zinc deben dimerizarse para resultar activos, por lo que resultan necesarios al menos dos dedos de zinc y dos Fok1, para inducir un DSB en el ADN bicatenario diana, uno actuando en la dirección 3'-5' y el otro, en el sentido opuesto (figura 5).

Los dominios de reconocimiento del ADN suelen contener entre tres y seis dedos de zinc, y cada uno reconoce un codón (tres pares de bases) lo que permite reconocer secuencias entre 9 y 18 pares de bases, reconociendo normalmente un único sitio de rotura en el genoma.

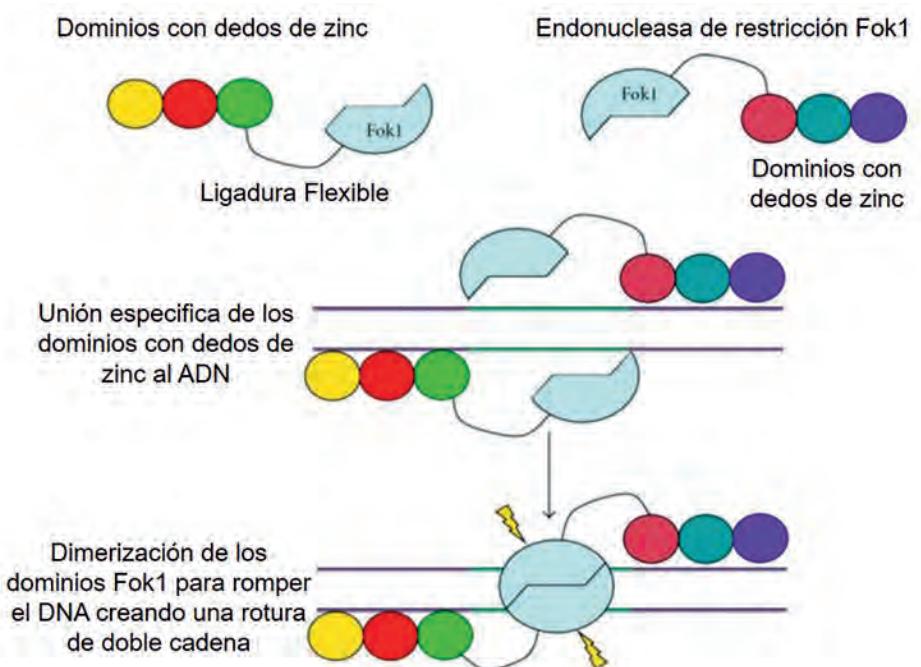


Figura 5. Representación esquemática de la acción de las nucleasas de dedos de zinc.

Se pueden modificar los dedos de zinc mediante ingeniería de proteínas de manera que se unan a secuencias específicas de ADN seleccionadas, por lo que constituyen un sistema versátil de edición génica. Sin embargo, los dedos de zinc no actúan de manera independiente entre sí, y cada uno de ellos ejerce influencia sobre la actividad de sus vecinos, por lo que la especificidad real de los dedos de zinc diseñados y ensamblados, muestra frecuentemente, efectos imprevistos

y cortes en regiones de ADN no deseadas (“off-target”). Por todo ello, su eficacia resulta, muy normalmente, inferior a la esperada.

■ TALEN (Transcripción Activator-Like Effector Nuclease)

El método TALEN se desarrolló con posterioridad a los dedos de zinc, y en la actualidad se considera más eficaz y avanzado que su antecesor en aplicaciones de terapia génica. Su mecanismo de acción para cortar el ADN es parecido al de los dedos de zinc, aunque con diferencias significativas (figura 6). Brevemente, TALENs son proteínas de fusión compuestas de TALE (Transcription Activator-Like Effector) y la nucleasa Fok1. TALE es una proteína de 30-35 aminoácidos que contiene las regiones de reconocimiento y unión al ADN, que se pueden “diseñar” y “variar”, para hacerlos específicos hacia una única secuencia de ADN diana. Cada secuencia de aminoácidos TALEN reconoce un único nucleótido, en vez de los tres reconocidos por los dedos de zinc. La nucleasa TALEN se coloca, como en el caso los dedos de Zn, en el interior de la hendidura mayor de la doble hebra de ADN. Comparados con los dedos de zinc, TALENs están más indicados para utilizaciones terapéuticas por su afinidad 1:1 TALENs-ADN.

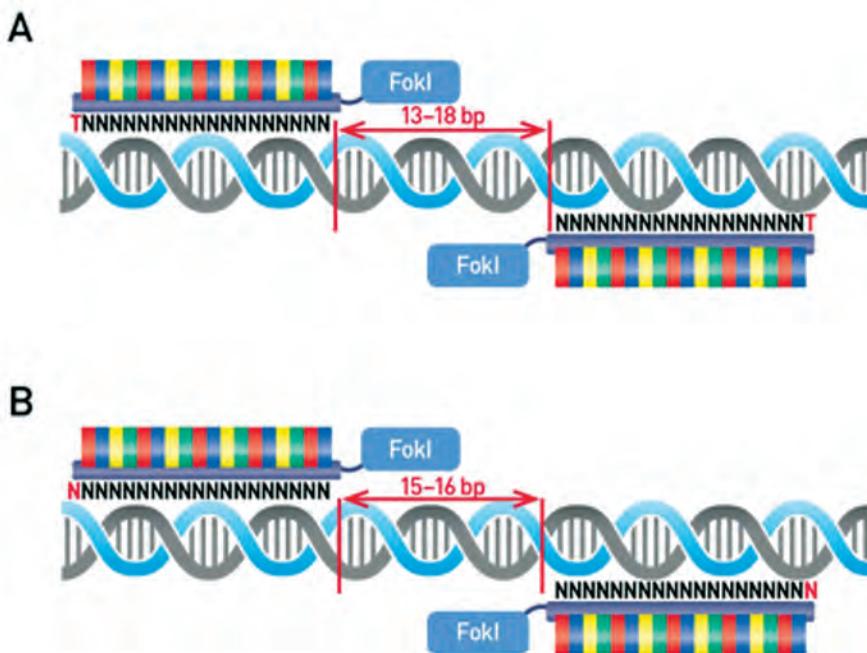


Figura 6. Edición génica mediante TALENs.

■ ARNs de interferencia (ARN-i)

Aunque inicialmente no considerados entre los métodos de edición génica, pues no cortan secuencias de ADN, sino de ARN, los ARNs de interferencia (ARN-i) constituyen, en realidad, auténticas herramientas de edición génica. Brevemente, impiden la traducción de determinados ARNs en proteínas (“silenciamiento”), cortando específicamente sus secuencias, de una manera que puede resultar, además, transmisible por herencia. Se trata de ARNs “no-codificantes”, que no producen proteínas. De hecho, tan solo el 2% del genoma humano codifica los aproximadamente 30.000 genes que originan proteínas, mientras que el resto permanece con función desconocida incluyendo sin duda, la codificación de muchos ARN-i. En la actualidad, se conoce que los ARN-i desempeñan numerosas funciones reguladoras de la expresión génica en las células, presentando numerosas aplicaciones farmacológicas, que incluyen principalmente el silenciamiento de numerosos genes con efectos desastrosos para la salud en infecciones virales (ébola, hepatitis C), y patologías oncológicas, neurológicas, y oftalmológicas, entre otras.

Los ARN-i se descubrieron en los años 80 del pasado siglo, por el grupo de botánicos de Rich Jorgensen, en otro claro ejemplo de serendipia. Los botánicos trataban de acentuar el color púrpura de las petunias introduciendo en su genoma una copia extra del gen de la chalcona oxidasa, el enzima que participa en la producción de las antocianinas, que les dan color. Observaron que, tras la introducción de un nuevo gen de chalcona oxidasa, las flores resultantes tenían colores variados, desde púrpura a blanquecino, implicando que tanto el gen introducido, como su homólogo nativo, habían sido “silenciados” o “suprimidos”. Este hallazgo se denominó “quelling”, “co-supresión” génica, o “silenciamiento génico post-transcripcional”. Los mismos resultados se obtuvieron en *Neurospora Crassa* al introducir copias adicionales del gen que codifica para el pigmento naranja del hongo, observando que los hongos transgénicos perdían su color naranja original, obteniéndose hongos de color blanquecino. Estos resultados fueron ampliados y explicados por Andrew Fire y Craig Mello en 1998, cuando demostraron la existencia del ARN-i, como agente capaz de controlar selectivamente la expresión génica. Brevemente, inyectaron el gen *unc-22*, codificador para la proteína del miofilamento, en las gónadas del gusano *Ceñobarbitis Elegans*. Ya se conocía que la disminución de esta proteína, causaba un aumento en la curvatura del gusano, y su supresión, contracciones evidentes y descontroladas del anélido. Brevemente, observaron que al inyectar ARNs-m monocatenarios para esta proteína (tanto en sus variantes de sentido, como de antisentido) no se obtenía efecto alguno, mientras que cuando

se inyectaba el mismo ARN-m en versión bicatenaria, se obtenía el silenciamiento del gen *unc-22* y el gusano mostraba una motilidad claramente alterada. Demos-traron además que la secuencia del ARN diana, y la del ARN bicatenario (double stranded ARN, ds-ARN) de silenciamiento, debían ser complementarias, aportando así la especificidad necesaria. Sus hallazgos merecieron el Premio Nobel 2006 en Fisiología y Medicina y constituyen el pilar conceptual fundamental que soporta, en gran medida, las contribuciones posteriores de Charpentier y Doudna.

Existen varios tipos de ARN-i entre los que destacan los ARNs interferentes pequeños (Small Interfering ARNs, si-ARNs) y los micro-iARNs. Los si-ARN tienen una longitud de 21 a 25 pares de bases y son producidos a partir de precursores de ds-ARN, de diverso origen. En estos ds-ARNs, la hebra de ARN monocatenario pre-cursor se hibrida sobre sí misma, por la elevada homología de sus regiones, uniendo las dos hebras de la doble cadena de ARN plegado mediante “horquillas (o “hairpins”). Los ds-ARN son seguidamente procesados por nucleasas específicas (ARNsas de tipo III), conocidas como *Dicer*. Los si-ARN resultantes, se incorporan a un complejo conocido como si-ARN-RISC (RNA-Induced Silencing Complex), compuesto por diversas proteínas entre las que destaca la proteína *Argonauta*, nombrada así en memoria de los héroes que acompañaron a Jasón, en la mitología griega, en su busca del vellocino de oro. El acoplamiento de si-ARN a RISC, produce (mediante una helicasa), la separación de las dos cadenas dsARN en cadenas sencillas, de las que tan solo una de ellas, conocida como “guía”, se mantiene asociada al complejo y sirve para identificar la secuencia complementaria del ARN mensajero (ARN-m) diana. Cuando el complejo RISC-si-ARN encuentra su secuencia diana, se produce el corte en el ARN-m diana y su degradación posterior. Conviene resaltar aquí la gran similaridad entre el mecanismo de acción de los complejos si-ARN/RISC y la actividad CRISPR/Cas, que describiremos más abajo (figura 7).

Los micro-iARNs, son similares a los si-ARNs, pero son producidos por una vía de síntesis diferente. Los precursores de los micro-iARN son traducidos de genes nucleares, tal y como se producen los ARN-m convencionales. Estos precursores reciben el nombre micro-ARN primarios (*pri-microARN*) y son procesados en el núcleo por otra nucleasa diferente, conocida como *doshá*. El resultado del proce-samiento por *doshá*, es una cadena de ARN de entre 70 y 100 pares de bases, de estructura compleja, donde partes de la molécula forman una estructura de doble hélice de ARN, unida en su parte superior por “horquillas”, y en su parte inferior por cadenas de ARN sencillo. Esta estructura característica se conoce como estruc-tura “tallo-asa”. Esta molécula posee numerosas burbujas, y varias discordancias

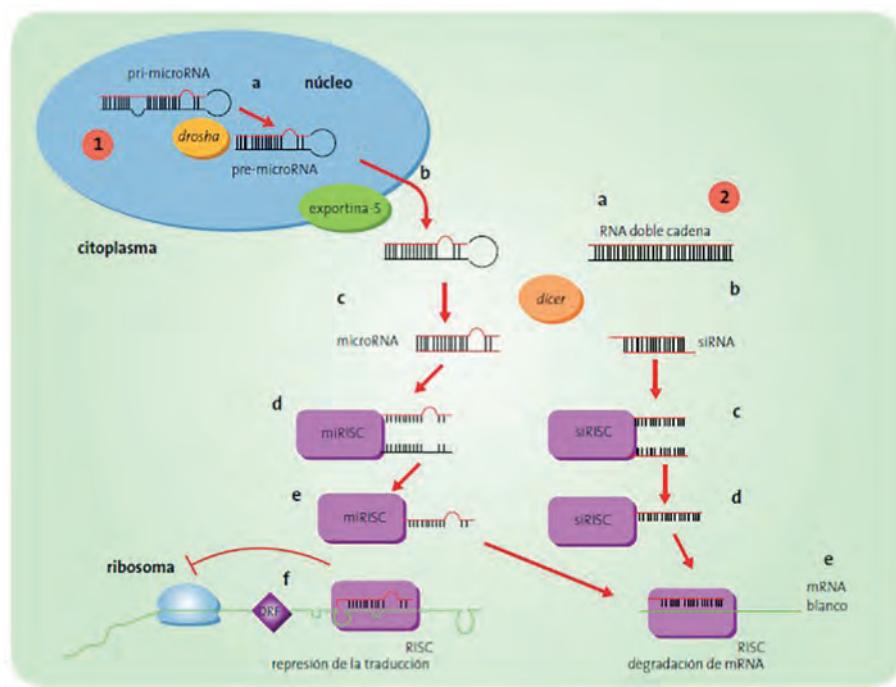


Figura 7. Procesamientos de micro-i-ARN (ruta 1) y si-ARN (ruta 2).

o “missmatches” (zonas dentro de la doble cadena que no pueden hibridarse entre sí). Seguidamente, el pre-micro-iARN es exportado al citoplasma, a través de la exportina-5, y una vez en el citoplasma, el pre-micro-iARN es cortado por la nucleasa *Dicer*, hasta adquirir la estructura del micro-iARN maduro, una molécula de ds-ARN lineal, de entre 21 y 24 nucleótidos. Los micro-iARNs maduros se incorporan entonces a un complejo ribonucleoproteínico (mi-RISC), similar (o idéntico) al si-ARN-RISC, que es capaz de reconocer un m-ARN diana complementario, e inducir su silenciamiento transcripcional. Notablemente, a diferencia de si-ARNs, los micro-ARNs bloquean la traducción de mARNs en proteínas, por lo que el ARN-m diana no es degradado, como en el caso de los siARNs, sino que resulta simple y eficazmente, inutilizado (“silenciado”) para traducirse en proteínas.

De esta manera, el progreso en la compresión de los mecanismos de interferencia en ARN, proporcionó las bases para comprender y utilizar la edición génica en el sistema CRISPR/Cas, proporcionando las ideas seminales sobre la utilización de secuencias “guía” de ARN que utilizaron luego Charpentier y Doudna para localizar y cortar, con nucleasas apropiadas, secuencias específicas de ADN.

■ El sistema CRISPR/Cas

Inmunidad bacteriana

Mientras secuenciaba el genoma de *Streptococcus Pyogenes*, Charpentier descubrió una serie de secuencias homólogas repetitivas CRISPR (28-37 pb), flanqueando regiones variables, conocidas como regiones espaciadoras (del inglés “spacers”, 32-38 pb). Estas secuencias eran muy similares a las descritas por Nakata en *E. Coli*, y Francis Mojica, en bacterias halófilas y *Archaeas*, y estaban consistentemente asociadas a una secuencia de nucleasas conocida como Cas (CRISPR associated) (figura 8).

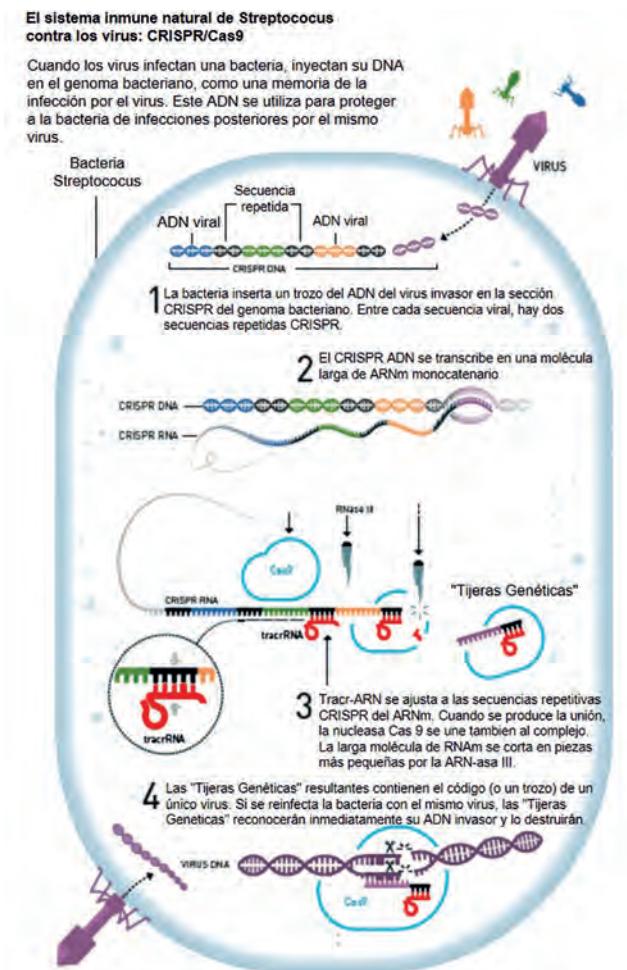


Figura 8. El Sistema de Inmunidad Bacteriana de *Streptococcus pyogenes*.

Existen tres sistemas CRISPR/Cas, I-III, dependiendo de la bacteria hospedadora. *Streptococcus Pyogenes* pertenece al sistema II CRISPR/Cas9. Charpentier identificó pronto que las regiones variables, entre dos secuencias CRISPR, correspondían a secuencias de ADN virales que, básicamente, contenían la historia de las infecciones virales sufridas anteriormente por la bacteria. Este fenómeno se reproducía en un 40% de las bacterias estudiadas y 90% de las *Archeas*, revelando un mecanismo altamente conservado, y potencialmente trascendental, en la naturaleza. Reconoció que podría reflejar un mecanismo de inmunidad bacteriana, donde la bacteria “recordaba” haber sido infectada por un determinado virus y desarrollaba un mecanismo defensivo para impedir nuevas infecciones del mismo virus, estableciendo así una forma de “inmunidad bacteriana”.

Brevemente, después de una infección viral, el ADN (o parte del mismo) del virus invasor se inserta entre dos regiones CRISPR del genoma bacteriano, que determinan su comienzo y final. Las regiones CRISPR, y las secuencias virales “espaciadoras”, se transcriben en una larga molécula de ARN-m monocatenario. Las “tijeras genéticas” CRISPR/Cas actúan entonces. Estas contienen cortas secuencias de ARN (*tracr-ARN*), complementarias a la región CRISPR, que por su homología interna, forman pliegues cerrados por una “horquilla” (“hairpin”) antes de hibridar con el ARN-m. Sin embargo, la mera hibridación CRISPR- *tracr-ARN/Cas*, no es capaz de inducir cortes. Es necesario además, una secuencia “guía” de ARN (*ARN-g*), capaz de reconocer parte (o toda) la secuencia espaciadora deseada, conteniendo el ADN viral. Dado que la secuencia del ADN bacteriano se encuentra metilada, y la del ADN viral invasor no, el complejo *tracr-ARN/g-ARN*, reconoce tan solo la secuencia viral, distinguiéndola así del ADN bacteriano constitutivo. La complementariedad entre *tracr-ARN/g-ARN* y ADN viral invasor, permite la hibridación y la unión de la nucleasa Cas9, rompiendo así la doble cadena del ADN viral invasor. La rotura DSB ocurre cuando el complejo Cas/ARN-g reconoce, en el ADN diana, la secuencia PAM (Protospacer Adjcent Motiv), deshaciendo la doble hélice e hibridando su *ARN-g* con la región complementaria de una de las cadenas de ADN viral. Seguidamente, Cas9 produce la rotura en las dos cadenas. El proceso destruye exclusivamente la secuencia de ds-ADN correspondiente a una sola de las regiones variables, inactivando así el ADN de un solo virus invasor. Si se produce otra infección por el mismo virus, las “tijeras genéticas” CRISPR/Cas reconocen y rompen inmediatamente su ADN, impidiendo su replicación, y deteniendo la infección.

Conviene resaltar aquí, que el mecanismo CRISPR/Cas recuerda mucho al de los *si-ARN* mencionados en la sección anterior, a través de sus nucleasas *Dicer* y *RISC*, con la salvedad de que las nucleasas CRISPR/Cas actúan sobre ADN bicateñario (dsADN), mientras que *Dicer* y *RISC* lo hacen sobre ds-ARN. Quizás, fue esa la causa principal de que Emmanuelle Charpentier, una microbióloga molecular con amplia trayectoria en secuenciación de genomas bacterianos recurriera, en el ya famoso café del viejo San Juan de Puerto Rico, a la colaboración de Jennifer Doudna, una especialista ya consolidada en los mecanismos de interferencia ARN.

Las “tijeras genéticas” CRISPR/Cas9

Quizás la principal contribución de Charpentier y Doudna, fue darse cuenta, que los procesos involucrados en la inmunidad bacteriana, podrían modificarse muy fácilmente, para construir una nueva herramienta de edición génica versátil que, sin duda, revolucionaría la Biología y la Medicina. Sabían que estaban a punto de dar un gran paso, y lo dieron juntas.

Cuando se desea cortar una secuencia determinada de ds-ADN, se construye una corta molécula de ARN, el “ARN guía” (*ARN-g*), que hibrida con la región de ds-ADN diana por pares de bases, según el modelo de Watson y Crick. La nucleasa Cas9 forma un complejo con el *ARN-g*, que dirige la nucleasa específicamente hacia la región de ds-ADN a cortar. El posicionamiento correcto de la nucleasa Cas9 sobre la secuencia diana de ds-ADN, ocurre cuando su *ARN-g* localiza, sobre el ds-ADN diana, una región complementaria, deshaciendo la doble hélice (mediante una helicasa), apareándose base a base con una de las hebras, y cortando después ambas cadenas de ADN.

Una vez realizado el corte, las dos hebras de ADN cortado, pueden repararse a través de procesos de recombinación no homóloga, donde las dos hebras vuelven a combinarse, normalmente con errores o delecciones, o procesos de recombinación heteróloga, donde se puede incluir una nueva secuencia modelo en el dsADN antes de su recombinación. Ambos procesos, pueden conducir, bien a la inactivación y “pérdida de función” de un gen específico (knock-out), o a la introducción de una nueva secuencia de ADN en el genoma primitivo con la consiguiente “ganancia de función” (knock-in). Ambos procesos subyacen; bien a la delección de un gen, que podría ser pernicioso (como por ej. muchos oncogenes ligados al desarrollo tumoral) o bien, a la introducción de un nuevo gen “sano”, abriendo la posibilidad de “curar” muchas enfermedades hereditarias.

Las Tijeras Genéticas CRISPR/Cas.

Cuando los investigadores van a editar un genoma utilizando las "tijeras genéticas", construyen un ARN-guía, que hibrida exactamente la secuencia del ADN donde se producirá el corte. La "tijera" Cas9, forma entonces un complejo con el ARN-guía, que conduce las tijeras hasta el lugar específico del genoma donde se realizará el corte.

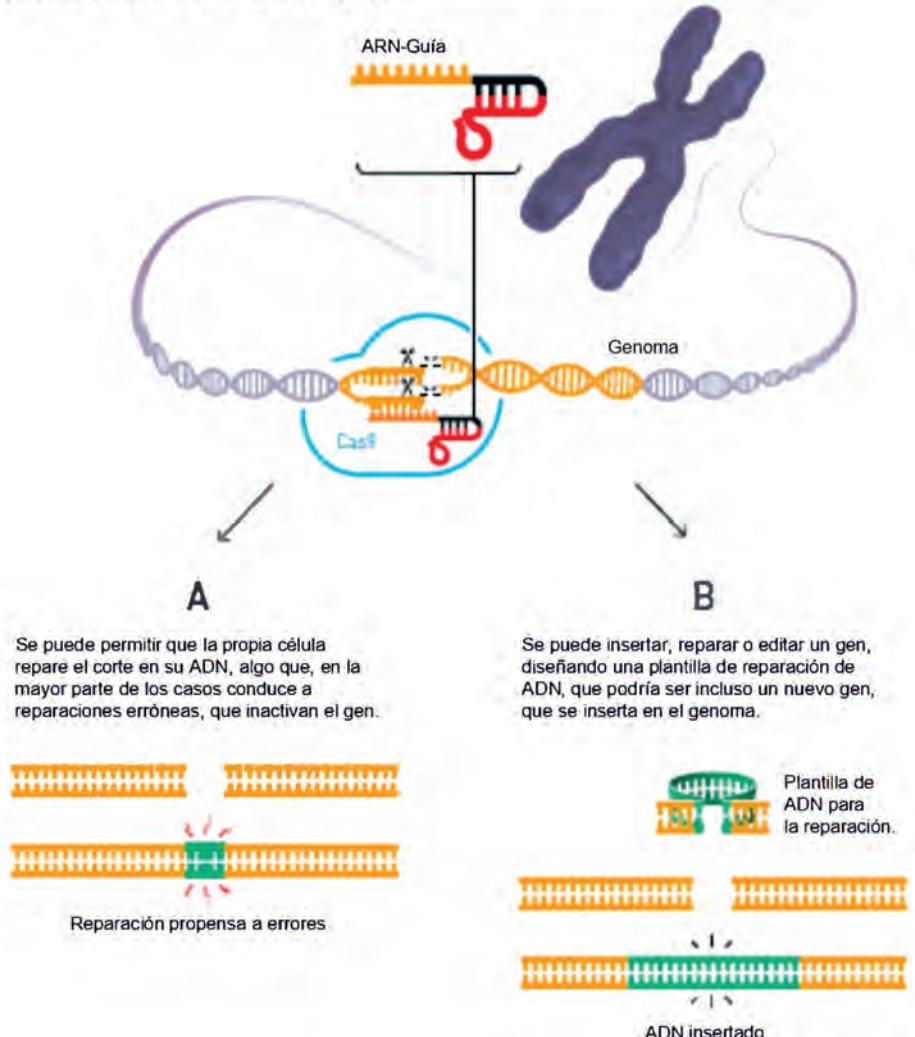


Figura 9. Mecanismo de acción de las "tijeras genéticas" CRISPR/Cas.

La belleza y utilidad del proceso de edición génica CRISPR/Cas radica en que es relativamente fácil de llevar a cabo en cualquier laboratorio de biología molecular, es relativamente barato, y evita la implementación de ingeniería de proteínas (como en los casos de las meganucleasas, dedos de Zinc o TALENS), un proceso especializado, complejo y caro.

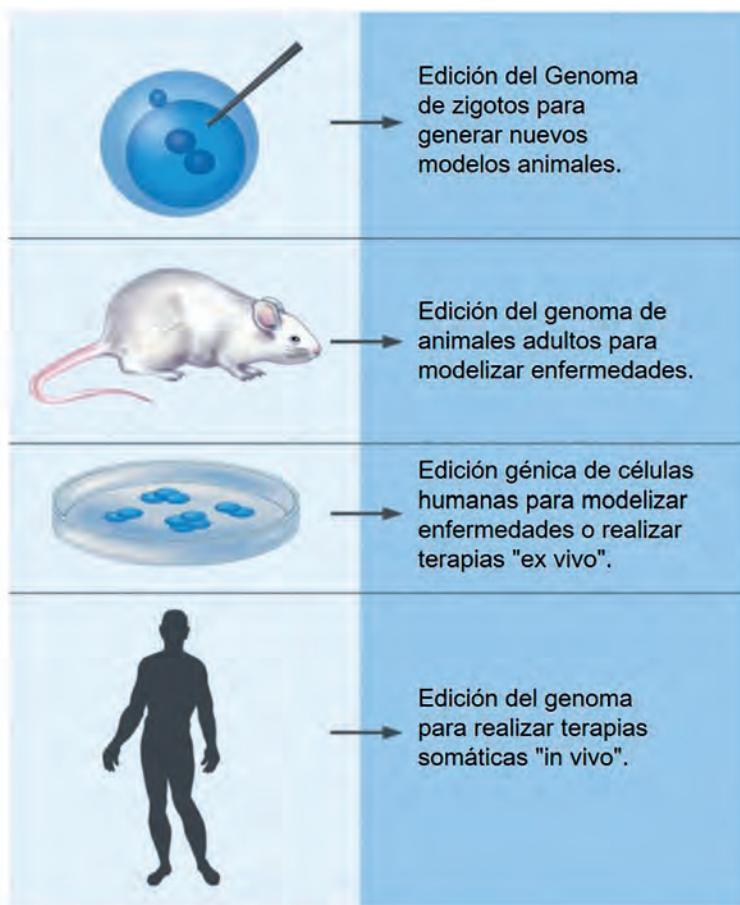
■ Aplicaciones del sistema CRISPR/Cas

La figura 10 resume las principales aplicaciones de esta tecnología en la edición de genomas, tanto en modelos animales, como en seres humanos. Brevemente, es posible editar las células germinales de zigotos animales para generar modelos optimizados integrales (conteniendo la transformación en todas sus células) de una gran variedad de enfermedades hematológicas, cardiovasculares, oncológicas y neurodegenerativas, entre otras. Similarmente es posible editar el genoma de animales adultos con el mismo fin, editar el genoma de células humanas para tratamientos *ex vivo*, o editar el genoma humano para tratamientos de enfermedades somáticas *in vivo*. Sin embargo, las aplicaciones en seres humanos deben considerarse aún con la máxima cautela, por sus importantes limitaciones bioéticas, que podrían llegar a modificar, en el peor de los casos, la línea germinal humana y ser heredados por generaciones futuras. De hecho, todos los especialistas se han impuesto una moratoria estricta en la utilización clínica de CRISPR Cas con embriones humanos, hasta que se puedan evaluar, con más información y criterio, las implicaciones bioéticas fundamentales y los posibles efectos secundarios del abordaje.

Por ello, la mayor parte de los abordajes se han realizado en modelos animales, o incluso en seres humanos, sin involucrar la manipulación genética de la línea germinal. De hecho, los tratamientos CRISPR/Cas9 más desarrollados en la actualidad corresponden a transplantes autólogos, donde se aíslan células del paciente, se cultivan “*in vitro*”, editándolas mediante el sistema CRISPR/Cas9, destruyendo o modificando el gen causante de la enfermedad, y devolviendo las células así tratadas, de nuevo al mismo paciente. Brevemente, la edición de células humanas “*in vitro*” suele incluir la administración del sistema CRISPR/Cas9 adecuado (incluyendo su *ARN-g* correspondiente), en forma de plásmido, a células madre aisladas del paciente. Esto puede llevarse a cabo mediante electroporación, o infectando las células con lentivirus o adenovirus contenido el vector CRISPR/Cas9 y su *ARN-g*. El sistema CRISPR/Cas9 ejecuta entonces las delecciones, o inserciones correspondientes, generando células madre “tratadas” que son devueltas al paciente y van sustituyendo progresivamente a las células enfermas.

Este abordaje ha demostrado efectos terapéuticos muy considerables y constituye la base de las terapias génicas CRISPR/Cas9 más utilizadas en la actualidad. Una descripción detallada de todos los abordajes utilizados no sería compatible con la extensión de esta revisión, por lo que nos limitaremos a describir algunas de las aplicaciones más desarrolladas en el campo de las enfermedades hematológicas, oncológicas o neurodegenerativas proporcionando, al final de este artículo, algunas referencias ilustrativas para completar esta perspectiva.

Aplicaciones de la Edición de Genomas



Musunuru, K. J Am Coll Cardiol. 2017;70(22):2808-21.

Figura 10. Aplicaciones del sistema CRISPR/Cas en la edición de genomas animales y humanos.

Aplicaciones en hematología

La anemia falciforme es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por la presencia de una hemoglobina anormal (hemoglobina S) y de eritrocitos con forma semilunar alargada (falciforme). El trastorno se debe a una única mutación en una de las cadenas de la β -globina, derivada de una sustitución errónea de timina por adenina, que ocasiona un reemplazamiento de glutámico por valina, en la hemoglobina S resultante. La hemoglobina S presenta una capacidad disminuida de transportar oxígeno, un trastorno que se acompaña en los pacientes,

de anemia, hinchazón de manos y pies, crisis dolorosas, infecciones frecuentes y problemas de visión. Hasta ahora, el único tratamiento disponible era el trasplante de médula osea, un abordaje con numerosas complejidades, además de la de encontrar un donante compatible.

Jacob Corn y su grupo, de la Universidad de Berkeley, fueron capaces de diseñar una estrategia CRISPR/Cas9 que corrigió la mutación seminal que origina la enfermedad, mejoró notablemente a la primera paciente, y podría permitir curar la enfermedad. Brevemente, estos investigadores extrajeron células madre progenitoras hematopoyéticas de la sangre de la paciente, editaron su genoma con CRISPR/Cas9 corrigiendo la mutación, y las devolvieron a la paciente, que mejoró su perfil de hemoglobina normal y generó progresivamente una proporción creciente de eritrocitos normales, desapareciendo las crisis dolorosas en, tan solo, algunas semanas. Corn mencionó que “es muy posible que otros investigadores y clínicos puedan usar este tipo de edición del genoma para explorar formas de curar un número elevado de enfermedades”.

Aplicaciones en cáncer

Las aplicaciones CRISPR/Cas9 en oncología son así mismo numerosas con, al menos, once ensayos clínicos actualmente en desarrollo. Siete de estos ensayos abordan la manipulación del sistema de muerte celular programada-1 (PD-1) y su eficacia antitumoral. El sistema PD-1, y sus ligandos (PD1-Ls), son importantes en la regulación negativa del sistema inmunitario, específicamente en las células T. De hecho, la administración de *Pembrolizumab*, un anticuerpo monoclonal contra PD-1, confirmó que el bloqueo selectivo de PD-1 en los linfocitos T, podría aumentar significativamente la supervivencia global de pacientes de cáncer. En consecuencia, PD-1 se ha convertido en una diana atractiva para inmunoterapia, más, con la aprobación reciente de algunos inhibidores PD-1 por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) norteamericana. En coincidencia con estas investigaciones, un equipo chino encabezado por Lu, ha utilizado la tecnología CRISPR/Cas9 para inhibir la expresión de PD-1 en linfocitos T extraídos de un paciente con carcinoma de pulmón de células pequeñas. Después de expandir los cultivos y generar linfocitos T con PD-1 inactivado mediante CRISPR/Cas9, re-inyectaron las células T modificadas en el paciente. Por desgracia, las células T inyectadas no sobrevivieron mucho tiempo en el paciente, y los resultados permanecen aún protegidos. Sin

embargo, este estudio demostró que la utilización de células T editadas *ex vivo*, resulta clínicamente factible y en general seguro en pacientes oncológicos.

Aplicaciones en enfermedades neurodegenerativas

Muchas enfermedades neurodegenerativas se deben a mutaciones y se han realizado importantes esfuerzos para corregir estas, utilizando CRISPR/Cas en modelos animales. Una de las más estudiadas es la Enfermedad de Huntington (Corea de Huntington), aparentemente causada por numerosas repeticiones de tres nucleótidos, CAG, en el primer exón del gen de huntingtina (HTT), lo que termina por producir depósitos cerebrales de esta proteína, y los temblores característicos de la enfermedad. Se piensa por tanto, que la reducción del número de repeticiones puede mejorar la patogénesis de la enfermedad. En este sentido, se han realizado diversos abordajes de reducción de la expresión génica de HTT, y del número de repeticiones CAG en modelos animales, empleando la tecnología CRISPR/Cas. Los resultados han sido muy prometedores, consiguiéndose mejoras en la movilidad y disminución de las contracciones espontáneas.

También se ha investigado la tecnología CRISPR/Cas en modelos animales de Alzheimer. Esta enfermedad cursa, entre otras alteraciones, con la sobreexpresión del gen APP, y del gen de la β -secretasa 1 (Bace 1), que producen la acumulación del péptido β -amiloide en el espacio extracelular. La administración de CRISPR/Cas *g-ARN* contra estos genes, en forma de nanopartículas lipídicas, ha conseguido disminuir la expresión del gen APP, la acumulación de β -amiloide, y mejorar los resultados de tests cognitivos, proporcionando nuevas esperanzas en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, los autores vuelven a mencionar que “la edición génica es un proceso irreversible y, por tanto, se requiere la máxima cautela para evitar efectos no deseados”.

Otras aplicaciones

Notablemente, las aplicaciones de la tecnología CRISPR/Cas no se limitan a la medicina. En particular, destacan sus aplicaciones en agricultura, que han permitido obtener plantas resistentes a infecciones, o variantes deficientes en gluten, con elevado interés en el tratamiento de la enfermedad celíaca.

■ Limitaciones

Las fascinantes aplicaciones del sistema de edición génica CRISPR/Cas no se encuentran libres de limitaciones. En primer lugar, la posibilidad de obtener efectos “off target”, cortando accidentalmente secuencias de ADN “no deseadas”, no resulta despreciable y necesita ser perfeccionado. En segundo lugar, la capacidad de editar simultáneamente múltiples genes, resulta aún compleja y muy difícil, limitando así los posibles tratamientos de enfermedades poligénicas. Finalmente, aun quedan por resolver satisfactoriamente los procedimientos farmacéuticos para dirigir selectivamente los complejos CRISPR/Cas tan solo a sus células o tejidos diana, tratando exclusivamente los tejidos enfermos y evitando dañar los genomas de las células sanas circundantes. Aunque todas estas limitaciones, y sus potenciales soluciones, están siendo intensamente investigadas en la actualidad, los perjuicios de una edición genómica incontrolada, particularmente en la línea germinal, podrían dar al traste, abruptamente, con todas las ventajas evidentes de tan revolucionario sistema. Es por esta razón, que la comunidad científica impuso una moratoria ética en sus posibles aplicaciones clínicas, hasta poder progresar mucho más en la superación eficaz y segura de todas estas dificultades.

En este sentido, resulta especialmente relevante recordar aquí, el caso del investigador chino, He Jiankui, que presentó, alarmantemente y sin permiso alguno, en una mezcla de ambición, premura e irresponsabilidad, los primeros resultados (no revisados por pares) de edición de la línea germinal humana, con el nacimiento de dos niñas, cuyos embriones habían sido “editados” para inactivar su receptor CCR5 y provocar resistencia innata a la infección por el virus del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Esta transgresión de las normas estrictas adoptadas previamente por la comunidad científica, resultó en su repudio institucional, su inhabilitación como científico, y su posterior juicio y encarcelamiento.

■ Conclusión

En resumen, las tecnologías CRISPR/Cas descritas por Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, constituyen la manera más eficiente y asequible de editar genomas en la actualidad. Su aportación ha abierto una nueva era en biología y medicina con innumerables aplicaciones que tan solo estamos comenzando a desvelar. En particular, han permitido la generación de plantas resistentes a infecciones o deficientes en gluten, modelos animales transgénicos con mayor similitud

a las patologías humanas, el tratamiento (aún experimental) de enfermedades hematológicas, oncológicas o neurodegenerativas, y podrían curar, en el futuro, las enfermedades hereditarias. Este espectacular progreso revela, por un lado, la enorme potencialidad del método CRISPR/Cas, y por otro, ilustra los importantes condicionantes éticos que efectan a la manipulación genética de embriones humanos. Resulta ahora, imperiosamente necesario, acumular mayor experiencia y consenso científico antes de abordar sus potenciales aplicaciones clínicas de manera eficaz y segura.

■ Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte con la cobertura de los proyectos S2017/BMD-3688 y SAF2017-83043, financiados por la Comunidad de Madrid y por el Ministerio de Ciencia e Innovación, respectivamente. Los autores desean expresar su agradecimiento a D. Javier Pérez García (CSIC) por la elaboración final de las figuras.

Charpentier, E., Doudna, J. Rewriting a genome. *Nature* (2012) 495:50-1.

■ Biografías abreviadas

Emmanuelle Charpentier (1968, Juvisy-sur-Orge, FR)



Emmanuelle Charpentier ha enfocado la mayor parte de su carrera científica a la comprensión de los mecanismos fundamentales involucrados en las infecciones causadas por bacterias Gram positivas como *Listeria*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Emmanuelle es reconocida principalmente por sus aportaciones al conocimiento del sistema inmune bacteriano CRIPR/C_s9 en *Streptococcus Pyogenes*, que ha proporcionado la base para el desarrollo de las técnicas CRISPR/Cas de edición genética. Por estas aportaciones, recibió el Premio Nobel de Química en 2020 junto con Jennifer Doudna.

Emmanuelle Charpentier estudió bioquímica, microbiología y genética, en la Universidad Pierre y Marie Curie de París (FR) y obtuvo su PhD en microbiología en el Instituto Pasteur de París. Continuó su trabajo postdoctoral en los Estados

Unidos, en la Universidad Rockefeller (NY), en el Instituto Skirball de Medicina Biomolecular (NY), y en el St. Jude Children's Research Hospital de Memphis (TN). Emmanuelle volvió después a Europa para establecer su propio grupo de investigación como profesor adjunto primero, y asociado después en los laboratorios Max Perutz de la Universidad de Viena (AT), donde recibió su habilitación en Microbiología. Seguidamente, fue contratada como profesor asociado en el laboratorio de Infección y Medicina Molecular en la Universidad de Umea (SE). Allí se habilitó en microbiología médica, continuando activa como profesor visitante en esta institución hasta 2017. Entre 2013 y 2015, Emmanuelle fue la Directora del Departamento de Regulación de la Infección Biológica en el Centro Helmholtz de Investigación en Infecciones (Braunschweig, DE), Catedrática de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hannover (DE), y Catedrática "Alexander von Humboldt". En 2015, Emmanuelle fue nombrada Miembro de la Sociedad Max Plank, dirigiendo el departamento de regulación en infección biológica del Instituto Max Plank de Berlín (DE). Desde 2018 es Directora de la Unidad Max Plank de Ciencia de Patógenos, un instituto independiente que ella misma fundó con la colaboración de la Sociedad Max Plank. Junto con Rodger Novak and Shaun Foy, co-fundó CRISPR Therapeutics y ERS Genomics con el propósito de desarrollar la tecnología del genoma CRISPR-Cas para aplicaciones biomédicas o biotecnológicas. Emmanuelle es miembro de numerosas Academias Científicas incluyendo la Academia Alemana Leopoldina, y las Academias Austriaca y Sueca. Ha recibido numerosos premios incluyendo, el Premio Princesa de Asturias 2016 de Investigación Científica y Técnica y el Premio Nobel de Química 2020, ambos compartidos con Jennifer Doudna.

Jennifer A. Doudna (1964, Washington DC, Estados Unidos)



Jennifer Anne Doudna creció en Hilo (Hawaii, USA), se graduó en el Colegio de Pomona (CA, 1985) y obtuvo su doctorado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard (1989). Actualmente es Catedrática Li Ka Shing en el Departamento de Biología Celular y Molecular de la Universidad de California en Berkeley y ha sido investigadora de Instituto Médico Howard Hughes desde 1997. Es también Presidenta y Decana del Instituto de Genómica Innovativa y miembro del Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley, investigadora senior de los Institutos Gladstone y profesor adjunto de farmacología celular y molecular en la Universidad de California en San Francisco.

Jennifer ha liderado, junto con Emmanuelle Charpentier, el desarrollo de las herramientas de edición génica CRISPR/Cas, que utilizan enzimas bacterianas involucrados en la inmunidad microbiana, originando la “Revolución CRISPR/Cas”, ahora considerada como uno de los descubrimientos más relevantes en la historia de la biología. Jennifer ha realizado además importantes contribuciones en biología estructural, celular y molecular, con énfasis en el desarrollo y estructura de ARNs de interferencia. Por todo ello ha recibido numerosos premios incluyendo el Premio Nobel de Química 2020 y el Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2016 (ambos compartidos con Emmanuelle Charpentier), el premio Alan T. Waterman 2000, por su investigación sobre la estructura de una ribozima determinada por Rayos X, y el Premio al avance más rompedor en Ciencias de la Vida en 2015 (también compartido con Charpentier). Además, ha recibido el Premio Gruber de Genética en 2015, el Premio Tang en 2016, el premio internacional Gairdner en 2016 y el Premio de Japón en 2017. La revista Time la incluye (junto con Charpentier), entre las 100 mujeres más influyentes del mundo en 2015.

■ Bibliografía

- Deltcheva, E., Chylinski, K., Sharma, C. *et al.* CRISPR RNA maturation by *trans*-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature* 471, 602–607 (2011). <https://doi.org/10.1038/nature09886>.
- Fernández, A., Josa, S., Montoliu, LI. (2017) A history of genome editing in mammals. *Mamm. Genome* (2017) 28:237-46.
- Fernández-Martínez, L.T., Bibb, M.J. Use of the meganuclease I-SceI of *Saccharomyces Cerevisiae* to select for gene deletions in actinomycetes. *Scientific Reports* 4:7100. doi: 0.1038/srep07100.
- Fernholm, A. Genetic scissors: a tool for rewriting the code of life. The Swedish Academy of Sciences. *Popular Science Background*. <https://www.nobelprize.org/uploads/2020/10/popular-chemistryprize2020.pdf>.
- González-Romero, E., Martínez-Valverde, C., García-Ruiz, C., Vázquez-Manrique, R.P., Cervera, J., Sanjuan-Pla, A. CRISPR to fix bad blood: A new tool in basic and clinical hematology. *Hematologica* (2019) 104(5):881-893. doi:10.3324/haematol.2018.211359.

- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J.A., Charpentier, E. A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science* 2012; 337, 6096, 816-821, doi: 10.1126/science.1225829.
- Joung, J.K., Sander, J. TALENs: A widely applicable technology for targeted genome editing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2013) 14: 49–55.
- Manghwar, H., Lindsey, K., Zhang, X., Jin, S. CRISPR/Cas system: Recent advances and future projects for genome editing. *Trends in Plant Science* (2019) 24: 1102-25. <http://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.09.006>.
- Matteo Cassandri, Artem Smirnov, Flavia Novelli, Consuelo Pitolli, Massimiliano Agostini, Michal Malewicz, Gerry Melino and Giuseppe Raschell. Zinc Finger Proteins in health and disease. *Cell Death Discovery* (2017) 3, doi:10.1038/cddiscovery.2017.
- Motta, B.M., Pramstaller, P.P., Hics, A. A., Rossini, A. The impact of CRISPR/Cas9 technology on cardiac research: From disease modelling to therapeutic approaches. *Stem Cells International* (2017) <https://doi.org/10.1155/2017/8960236>.
- Shin, J.W., Lee, J.M. The prospects of CRISPR-based genome engineering in the treatment of neurodegenerative disorders. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (2018) 11: 1-11. doi:10.1177/1756285617741837.
- Sikandar Hayat, K. Genome Editing Technologies: Concept, Pros, and Cons of various Genome Editing Techniques and bioethical Concerns for Clinical Application. *Molecular Therapy: Nucleic Acids* (2019) 16:326-334.
- Tian, X., Gu, T., Patel, S., Bode, A.M., Lee, M-H., Dong, Z. CRISPR/Cas9-An evolving biological tool kit for cancer biology and oncology. *Nature Partner Journals/Precision Oncology* (2019) 8. <https://doi.org/10.1038/s41698-019-0080-7>.
- Wilson, R.C., Doudna, J. Molecular Mechanisms of RNA Interference. *Ann. Rev. Biophys.* (2013) 42:217-39. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404.

■ Diplomas Nobel



Premio Nobel de Literatura 2020

LOUISE-ELISABETH GLÜCK: LA POETA ÍNTIMA Y AUSTERA



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 Literatura otorgado por la Academia Sueca representa a un hombre joven sentado bajo un árbol de laurel, quien escucha encantado y escribe el canto de una musa. La inscripción dice: *Inventas vitam iuvat excoluisse per arte*, las palabras han sido tomadas de la *Eneida* de Virgilio. El nombre del Laureado se graba debajo de la imagen, y además aparece un texto que dice “ACAD. SUEC.” por Academia Sueca. Diseñada por Erik Lindberg.

Antonio González Bueno

■ Datos para una biografía

Louise-Elisabeth Glück nació en la ciudad de Nueva York, en la primavera de 1943, un 22 de abril; su madre, Beatrice Grosby [Beatrice Glück], era de religión judía y ascendencia rusa; su padre, Daniel Glück, había nacido en el seno de una pareja de judíos húngaros, emigrados a Estados Unidos de Norteamérica, dedicados al comercio de comestibles; él fue la primera generación nacida en territorio americano.

Durante sus primeros años, Louise-Elizabeth Glück creció y vivió en Long Island, bajo la influencia de una madre, amorosa y castradora, de la que buscaba su continua aprobación; ella misma lo describe en ‘Círculo quemado’, uno de los poemas incluido en *Ararat*:

“Mi madre quiere saber / por qué, si tanto odio / la familia, / fundé una y la saqué adelante. No le contesto. / Lo que odiaba / era ser una niña, /

no poder elegir / a quién amar. / No amo a mi hijo del modo en que pensé que le amaría. / Pensé que yo sería / el amante de orquídeas que descubre / trillium rojo creciendo / a la sombra de un pino / y no lo toca, no necesita / poseerlo. Pero soy / el científico / que se acerca a esa flor / con una lupa / y no la deja, / aunque el sol dibuje un círculo / quemado en torno / de la flor. De esta forma / más o menos, / me quería mi madre. / Debo aprender / a perdonarla, / puesto que soy incapaz / de perdonar la vida de mi hijo".

Tuvo dos hermanas; una mayor, que murió poco antes de que ella naciera, cuya figura está presente en muchos de sus poemas; la otra menor, Tereze (1949-2018), vinculada profesionalmente a una entidad bancaria, *Citibank*, en la que ocupó cargos de alta responsabilidad y que también fue autora de ficción.

A su padre, fallecido en 1985, lo define como un hombre apocado que no supo encontrar el camino para hacer realidad sus ansias de ser escritor y que optó por decantarse hacia el mundo empresarial; fundó junto a su cuñado una empresa dedicada a fabricar herramientas de precisión para oficinas, comercializadas bajo la marca X-Acto, lo que permitió que su familia viviera en un ambiente acomodado. A él, a su muerte, le evoca en un poema titulado 'Primer recuerdo', incluido en su libro *Ararat*:

"Hace tiempo, fui herida. He vivido / para vengarme/ contra mi padre, no / por lo que él era, / sino por lo que yo era: desde el comienzo del tiempo, / en la infancia, yo pensaba / que dolor significaba / no ser amada. / Significaba que yo amaba".

La vocación literaria de Louise Glück se fraguó en un ambiente familiar opresivo en el que las letras, tanto su lectura como su escritura, alcanzan un protagonismo liberador. En un poema titulado 'Amante de las flores', incluido en *Ararat* (1990) describirá este microcosmos familiar con los siguientes versos:

"En nuestra familia, todos aman las flores. / Por eso las tumbas nos parecen tan extrañas: sin flores, solo herméticas fincas de hierba / con placas de granito en el centro: las inscripciones suaves, la leve hondura de las letras llena de mugre algunas veces... / Para limpiarlas, hay que usar el pañuelo.

Pero en mi hermana, la cosa es distinta: / una obsesión. Los dominigos se sienta en el porche de mi madre / a leer catálogos. Cada otoño, siembra bulbos junto a los escalones de ladrillo. / Cada primavera, espe-

ra las flores. / Nadie discute por los gastos. Se sobreentiende / que es mi madre quien paga; después de todo, / es su jardín y cada flor / es para mi padre. Ambas ven / la casa como su auténtica tumba.

No todo prospera en Long Island. / El verano es, a veces, muy caluroso, / y a veces, un aguacero echa por tierra las flores. / Así murieron las amapolas, en un día tan solo, / eran tan frágiles...”.

Comenzó a escribir desde muy joven; con tan solo trece años envió a una editorial su primer libro; se lo devolvieron, pero persistió (Ferrero, 2020); desde entonces optó por volcar su observación del mundo, de la naturaleza, de la humanidad, desde su propia experiencia vital, donde el dolor, el desamor y la desilución cobran un protagonismo especial.

Estudió en George W. Hewlett High School, en la ciudad de Hewlett (NY), donde se graduó en 1961. Durante su adolescencia sufrió de anorexia, una enfermedad que estuvo a punto de costarle la vida –a los 16 años casi muere de inanición– y que la condujo a una educación discontinuamente reglada; pasó siete años en psicoanálisis. El psicoanálisis y la literatura la rescataron y ayudaron a dar forma a una obra intimista y reflexiva.

Posteriormente, entre 1963 y 1965, asistió a talleres de literatura y, específicamente, de poesía en el Sarah Lawrence College; concurrió, como estudiante libre, a la Universidad de Columbia, allí conoció a Léonie Adams (1899-1988) y a Stanley-Jasspon Kunitz (1905-2006), poetas que habrían de marcar su producción posterior. No logró finalizar unos estudios universitarios que compaginó con el trabajo como secretaria, la elaboración de su primer poemario, *Firstborn* (1968), y un primer matrimonio, con Charles Hertz, Jr., en 1967, que terminó en divorcio.

A finales de la década de 1960, Louise Glück fue invitada a un coloquio en el Goddard College, en Vermont; allí encontró un sentido de pertenencia y estabilidad que la hizo mudarse de residencia; entre 1968 y 1969 disfrutó de una 'Grant in Poetry' concedida por la Rockefeller Foundation; siguió a esta una beca de escritura creativa, financiada por el National Endowment for the Arts, entre los años 1969 y 1970.

En 1971 recibió el Eunice Tietjens Memorial Prize concedido por la revista *Poetry* y una invitación para impartir clases en el Goodard College de Vermont; allí conoció a su segundo marido, John Dranow, escritor, profesor y empresario, con



Figura 1. Louise Glück en una sesión de lectura poética en casa del novelista Norman Mailer.
Nueva York, 1968 © Getty Images.



Figura 2. Louise Glück en 1977
© Wikimedia Commons con licencia CC.

el que tuvo a su hijo, Noah Dranow, en 1973. Contrajo matrimonio con John Dranow en 1977 y, juntos, emprendieron una actividad empresarial: John Dranow y Francis Voigt, el esposo de la poeta Ellen Bryant Voigt, cofundaron el New England Culinary Institute, un centro privado para la formación de cocineros, del que Louise Glück y Bryant Voigt fueron las primeras inversoras y formaron parte de su junta directiva. Su divorcio con John Dranow afectó su relación comercial, y provocó la destitución de Noah Dranow de sus puestos en el New England Culinary Institute (Rodríguez Marcos, 2020).

En Vermont comenzó a escribir los poemas de su segunda colección, *The House on Marshland* (1975); el poder compartir lecturas y críticas con otros colegas influyó, de manera positiva, en su forma de entender la poesía; hasta el extremo que la autora no se siente especialmente cómoda con su obra primigenia. Entre 1975 y 1976, la Guggenheim Foundation le concedió una de sus 'Fellowship in Poetry'; durante los años 1978 y 1979 disfrutó de una beca como artista individual concedida por el Vermont Council for the Arts y, durante los años 1978 y

1980, volvió a detentar una de las becas de escritura creativa concedida por el National Endowment for the Arts.

En 1980, coincidiendo con la publicación de su tercer poemario, *Descending Figure*, premiado por la American Academy and Institute of Arts and Letters, Louise Glück sufrió, en su residencia de Vermont, un pavoroso incendio en el que perdió gran parte de sus pertenencias. La dura experiencia le llevó a iniciar su siguiente poemario, *Triumph of Achilles* [La victoria de Aquiles] publicado en 1985, por el que recibió el premio del National Book Critics Circle y el Melville Kane Award de la Poetry Society of America.

Los premios y becas se suceden durante la segunda mitad de la década de 1980; en 1986 obtiene el Sara Teasdale Memorial Prize, otorgado por el Wellesley College National y, en 1987, el Boston Globe Poetry Prize; la Guggenheim Foundation vuelve a concederle una de sus becas para poetas, vigente entre 1987 y 1988, y el Endowment for the Arts, otra de sus 'Creative Writing Fellowship', para los años 1988 y 1989.

En 1985, tras el fallecimiento de su padre, comienza a redactar *Ararat*, un poemario que solo dio por terminado un quinquenio después; con él logró el premio nacional de poesía Rebekah Johnson Bobbitt, otorgado por la Library of Congress (1990). Tras finalizar *Ararat* quedó exhausta; Pilar Adón (2020) recuerda que, tras dar a la luz este poemario, "Todo lo que hacía era escuchar *Don Giovanni* en bucle y trabajar en el jardín. Y eso, no poder escribir, para alguien como ella que desde muy niña supo que tenía que ser distinta y que, como obedeciendo a un designio divino, se dispuso a serlo con un fanatismo que derivó en enfermedad, representaba no solo una pesadilla sino también un peligro".

Para una poeta con su sensibilidad, el trabajo en el jardín y la consulta habitual de manuales de jardinería no habrían de ser trabajo vacuo. Las flores cobraron protagonismo y, junto a la puesta de sol, el crepúsculo y los vientos, narraron el proceso de búsqueda de la propia identidad, así se gestó *The Wild Iris* [El iris salvaje] (1992). La idea totémica sobre la que descansa el libro es la del sufrimiento, en sus poemas se exploran los desafíos emocionales, físicos y divinos, de los seres humanos. La génesis de este poemario, en el que se atisba una esperanza de resurgimiento, una vuelta a la germinación tras la muerte, fue muy rápida, en apenas dos meses Louise Glück hizo fructificar los 54 poemas que componen la obra. Esta se hizo acreedora, en 1993, del premio Pulitzer de poesía y del William

Carlos Williams de la Poetry Society of America. El año anterior, en 1992, había recibido el Jerome J. Shestack Prize, otorgado por la *American Poetry Review* y el Bobbitt National Poetry Prize, compartido con Mark Strand (1934-2014); además, había quedado finalista del National Book Award 1992.

Recibió el grado de ‘Doctor of Letters’ por el Williams College (1993), por el Skidmore College (1995) y por el Middlebury College (1996); fue consagrada como ‘Vermont State Poet’, para el bienio 1994-1996; y aceptada como miembro de la American Academy of Arts & Sciences (1993) y de la American Academy and Institute of Arts and Letters (1996).

Louise Glück permaneció en silencio durante estos años hasta que una nueva crisis llegó a su vida. La separación de su segundo marido la llevó a meditar sobre el desamor y los problemas del matrimonio, y volvió a desplegar sus traumas, sus desencantos, sus aversiones, sus desilusiones, sus frustaciones. Y de nuevo la artista se enfundó en su manto de mitología clásica para escribir poemas como ‘La decisión de Odiseo’, que habría de formar parte de *Meadowlands* [Praderas] (1996):

“El gran hombre le da la espalda a la isla. / Su muerte no sucederá ya en el paraíso / ni volverá a oír los laudes del paraíso entre los olivos, / junto a las charcas cristalinas bajo los cipreses.

Da comienzo ahora el tiempo en el que oye otra vez / ese latido que es la narración del mar, al alba cuando su atracción es más fuerte.

Lo que nos trajo hasta aquí / nos sacará de aquí; nuestra nave / se mece en el agua teñida del puerto.

Ahora el hechizo ha concluido. / Devuélvete su vida, / mar que solo sabes avanzar”.

En 1999 vio la luz *Vita Nova* (1999); la obra, de nuevo finalista en los National Book Award 1999, recibió el premio de poesía concedido por los lectores de *The New Yorker*, el Bingham Poetry del *Boston Book Review's*, el Jerome J. Shestack Prize de la *American Poetry Review*, el Ambassador's Award, otorgado por la The English Speaking Union al mejor libro de poesía de 1999 y el premio bianual de poesía Bollingen (2001), otorgado por la Universidad de Yale. Este año de 1999 fue elegida ‘chancellor’ de la Academy of American Poets. Y, en 2000, le fue concedida la medalla de la School of Humanities, Arts and Social Sciences, MIT.

En el otoño de 2003, fue nombrada consultora, para premios poéticos, por la Library of Congress. Andrew Johnston, editorialista de *The New York Times*, escribió entonces:

“La Sra. Glück escribe poemas sorprendentes e irónicos con una voz austera y sin adornos. Una vez la escuché leer su colección *Meadowlands* (1996) y me di cuenta de que su caracterización de *The Best American Poetry 1993*, que editó, podría haber sido una descripción de su propio trabajo: ‘La voz que surge de la página es extrañamente inquieta: seductora, exigente, amargada, ingeniosa’.

Una figura ligeramente espectral, vestida de negro, la Sra. Glück mantuvo cautivo al auditorio con una declamación profesional y sincronizada [...] con la Sra. Glück, uno tiene la sensación de creer que su propia sinceridad puede ser la peor forma de autoengaño. Sus poemas te remiten al mundo un poco más frío pero sagaz, con esa voz suya resonando en tu cabeza.

La voz, con la Sra. Glück, lo es todo. ‘El poema no sobrevivirá con el contenido sino con la voz’, escribió. ‘Por voz me refiero al estilo de pensamiento, al que un estilo de lenguaje nunca sustituye de manera convincente’.

Los poemas de Glück sobreviven, como ella ha sobrevivido, a través de un análisis inquebrantable de su propia vida, no para revolcarse en la autocompasión, sino para luchar por una especie de honestidad intensamente autocrítica”. (Johnston, 2003).

Entre 2003 y 2010 formó parte del jurado de Yale Series of Younger Poets. En 2008 recibió el premio Wallace Stevens, por su maestría en el arte poético, otorgado por la Academy of American Poets.

A Village Life, su siguiente poemario, vio la luz en 2009; la obra fue seleccionada para el Griffin Prize, concedido por el Griffin Trust For Excellence In Poetry, entre los mejores libros de autores no canadienses.

Su obra poética fue merecedora, en 2010, del Aiken-Taylor Award for Modern American Poetry, otorgado por la *Sewanee Review* y la University of the South (Sewanee, Tennessee). Las cinco décadas como poeta fueron recibidas con un volumen compilatorio, *Poems 1962-2012* (2012), premiado por *Los Angeles Times* (2013).

En 2014 vio la luz *Faithful and Virtuous Night*, una obra donde la autora revisa sus propias vivencias desde la perspectiva de la vejez; en ella aborda los temas recurrentes de sus poemas: la duda, el vacío, la soledad, el silencio, el desconsuelo o la muerte, pero lo hace con un estilo más libre que en obras anteriores, carente de métrica, con un buen número de poemas en prosa. La obra fue bien recibida por la crítica; preseleccionada para el premio TS Eliot, recibió el National Book Award 2014.



Figura 3. Louise Glück en los National Book Awards 2014 © Agence France-Presse [AFP].

Su carrera como poeta laureada ha continuado en los últimos años; en 2015 recibió la Gold Medal for Poetry de la American Academy of Arts and Letters y, en 2016, la National Humanities Medal, entregada por Barack Obama, en la 'Casa Blanca'. En 2019, recibió el premio Tranströmer, promovido en memoria del Nobel sueco, fallecido en 2015. Y en 2020 se convirtió en la décimosexta mujer en recibir el premio Nobel de Literatura "Por su característica voz poética, que con su austera belleza hace universal la existencia individual".

Louise Glück es autora de un par de libros de ensayo: *Proofs and Theories: Essays on Poetry* (The Ecco Press, 1994), con el que ganó el PEN Martha Albrand Award para obras de no ficción, y *American Originality: Essays on Poetry* (Farrar, Strauss and Giroux, 2017).

En este momento vive en Cambridge (Massachusetts) y, desde 1984, desarrolla actividad docente como 'Professor (adjunct) of English' y 'Rosenkranz Writer-in-Residence', en el departamento de lengua inglesa del Williams College, en Williamstown, Massachusetts. De forma paralela, desde 2003, imparte clases como



Figura 4. Barack Obama entrega la National Humanities Medal a Louise Glück, White House, 2016.
© Carolyn Kaster / Agence Picture Alliance.

'Writer-in-Residence' en la Universidad de Yale (New Haven, Connecticut); ha sido profesora invitada en la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga), la Universidad de Stanford, la Universidad de Boston, la Universidad de Carolina del Norte, Greensboro y el Taller de Escritores de Iowa, entre otros centros. Federico Díaz-Granados (2020) recoge unas declaraciones suyas sobre la importancia que, para ella, adquiere la docencia:

"Todavía siento que enseñar es lo más milagroso que he descubierto, porque no siempre puedo escribir. Pasan largos períodos y no escribo. Pero siempre puedo enseñar, y siempre encontraré gente que me fascine y que esté haciendo cosas nuevas, que tenga mentes abiertas, que vaya a lugares donde mi mente nunca ha ido..."

Una parte importante de su documentación, generada entre la década de 1950 y 2006 se conserva entre los fondos de la Beinecke Rare Book and Manuscript Library, de la Universidad de Yale; se trata de un amplio conjunto de su correspondencia, manuscritos, cuadernos, documentos efímeros, fotografías y obras de arte que documentan la vida y obra de la poeta. El fondo, ordenado en 31 cajas, encierra correspondencia con los escritores Steven Berg, Robert Pinsky y C.K. Williams, entre otros, así como correspondencia familiar. Sus escritos contienen borradores y textos definitivos aparecidos en los poemarios *Ararat*, *The Wild Iris*,

Meadowlands y *Vita Nova*, además de escritos de otros autores que le son próximos, como Steven Berg, Frank Bidart, Kathryn Davis, Robert Pinsky, Ellen Bryant Voigt y C.K. Williams. Esta documentación, adquirida a *Wylie Agency* por el Edwin J. Beinecke Book Fund, en 2008 y 2017, está enriquecida con ocho piezas artísticas, pinturas al óleo y acuarelas, realizadas por Louise Glück.



Figura 5. Louise Glück en su casa de Cambridge, en 2020. © Katherine Taylor / Reuters.

■ Obra poética

Como otras muchas poetas noveles, Louise Glück comenzó a publicar sus poemas en revistas femeninas; su primera publicación fue en *Mademoiselle*, una revista de moda con una interesante sección literaria por la que han desfilado autores de la talla de Truman Capote, Joyce Carol Oates, William Faulkner o Tennessee Williams. Luego se adentraría en las páginas de *Poetry*, la revista que fundara Harriet Monroe en el Chicago de 1912, *The New Yorker*, *The Atlantic Monthly* y *The Nation*, entre otras revistas y semanarios.

Debutó, en 1968, con *Firstborn* (New American Library, 1968) y pronto fue señalada por los críticos como una de las poetas más destacadas de la literatura contemporánea estadounidense. A *Firstborn* siguieron *The House on Marshland* (Ecco Press, 1975), *The Garden* (Antaeus, 1976), *Descending Figure* (Ecco Press, 1980), *The triumph of Achilles* (Ecco Press, 1985), *Ararat* (Ecco Press, 1990), *The Wild Iris*

[El iris salvaje] (Ecco Press, 1992), *Meadowlands* [Praderas] (Ecco Press, 1996), *Vita nova* (Ecco Press, 1999), *The seven ages* [Las siete edades] (Ecco Press, 2001), *Averno* (Farrar, Straus and Giroux, 2006), *A Village Life* [Una vida de pueblo] (Farrar, Straus and Giroux, 2009), *Poems: 1962-2012* (Farrar, Straus, Giroux, 2013) y *Faithful and Virtuous Night* (2014), hasta alcanzar los catorce poemarios que constituyen su obra impresa.

En 1995 se publicó una compilación de sus primeros poemas: *The First Four Books* (Ecco Press, 1995). La tercera edición anual del *Quarternote Chapbook Series de Sarabande* (2004) editó, en formato de bolsillo, un pequeño poemario constituido por seis partes, titulado *October*, en recuerdo a las víctimas del atentado contra las Torres gemelas, basado en el antiguo mito griego de explorar aspectos del trauma y el sufrimiento:

“Han cambiado tantas cosas. Pero eres afortunada: / arde en ti el ideal como una fiebre / o, más bien, como otro corazón.

Han cambiado las canciones, pero aún son bastante hermosas, la verdad. / Se han concentrado en un espacio más pequeño: el de la mente. / Se han vuelto oscuras de angustia y desolación.

Con todo, las notas se repiten. Flotan de un modo extraño. / Anticipan el silencio. / El oído se acostumbra a ellas. / El ojo se acostumbra a las desapariciones”.

Ivana Romero (2020) rescata, de una entrevista concedida por Louise Glück, durante la campaña promocional norteamericana de su libro *The seven ages* [Las siete edades] (2010) las palabras con las que la escritora definía su forma de escribir:

“Tengo dos métodos de escritura. Uno es el artesanal, donde trabajas las palabras de manera orgánica y tienes la sensación de que estás construyendo el poema de un modo palpable. Otro es escribir muy rápido. Es hermoso pero pierdo la sensación de que el poema es mío: no puedo pensar de dónde vino. Hay en el medio otra posibilidad: revisar una y otra vez los versos, desmontarlos, rearmarlos, pero en un período corto. Y finalmente están los poemas en los que hay palabras recalcitrantes que, siento, podrían haber sido mejores”.

Los poemas de Glück presentan una singular precisión lingüística y un tono oscuro, triste, agónico. En sus inicios fueron versos breves, compactos; posteriormente se han ido expandiendo, esponjándose, pero sin perder la dureza y sencillez

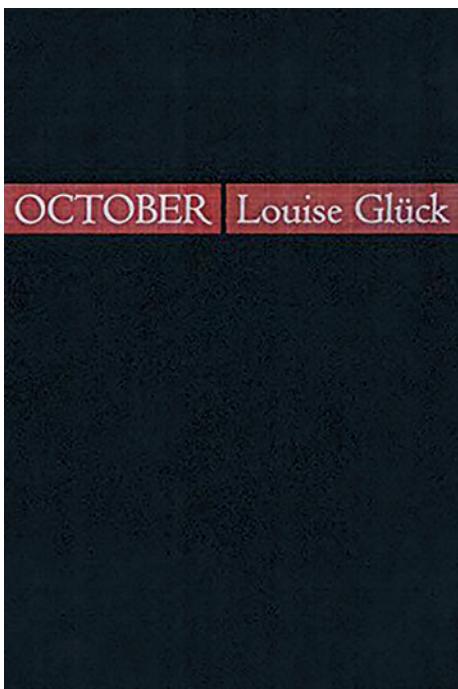


Figura 6. Louise Glück. *October*. Louisville [KY]: Sarabande Books [Quarternote Chapbook Series], 2004.

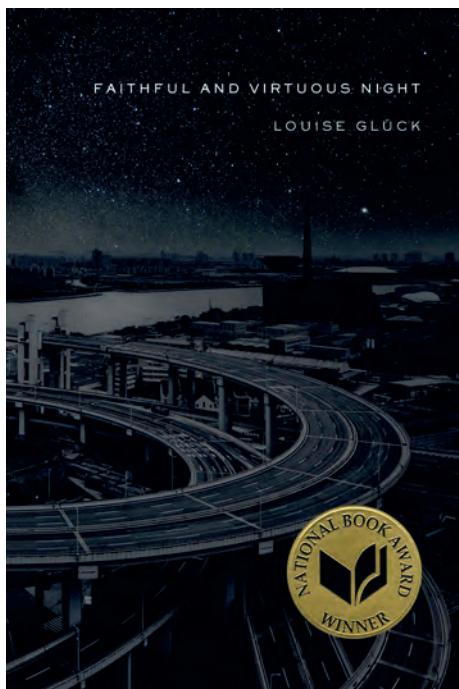


Figura 7. Louise Glück. *Faithful and Virtuous Night*. New York: Farrar, Straus & Giroux, 2014.

que caracterizan toda su obra. Su estilo es libre, no sujeto a métricas ni a técnicas poéticas, con una marcada prevalencia del modo en primera persona, asociado a un tema íntimo que acaba adquiriendo una consistencia universal.

Buena parte de sus poemas tienen un tono autobiográfico, en cuanto que la autora transmite los sentimientos vividos; pero, en ocasiones, se transfigura, convirtiéndose en dioses griegos que transmiten sus sentimientos desde un lejano Olimpo, hasta las flores de su onírico jardín edénico, pocas veces paradisíaco.

En *Ararat* (1990) la poeta nos revela, quizás como en ninguna otra de sus obras, sus más profundos sentimientos familiares; por su poemario transitán los más diversos espectros, tanto personales como espaciales, en una síntesis cuyo tema central es el amor, las diversas formas de amor que han cruzado por su vida y las heridas que estas han dejado en su biografía. La angustia, la ansiedad, la pérdida, el fracaso, las limitaciones humanas, en definitiva, sirven de argumento

para una obra desde la que se transmite una profunda sensación de sufrimiento. Jaime Siles (2020a) ha señalado, en su análisis de este texto, “cierto realismo, en el que la objetividad de la visión deja fuera el lenguaje de las emociones y en el que la persona poemática se comporta con la frialdad de un sociólogo [...] porque lo que algunos de sus poemas critican e interpretan son las disfunciones de su cultura y de su sociedad. El duelo y las relaciones familiares marcadas por el silencio y la rivalidad se muestran presentes como eje del poemario”.

El iris salvaje (1992) es un canto a la esencia de la culpa, un diálogo entre la poeta y un dios que la hace sentir reo de su duda y de su inconsciencia; una reflexión personal sobre la forma dolorosa que adopta la poeta sobre el modo de observar la naturaleza humana y que transmite al lector haciéndole partícipe, testigo mudo, de este diálogo con la divinidad a través del cual explica la sensación del sufrimiento.

Las siete edades (2001) es un recorrido por su propia vida; por la falta de conexión entre la realidad y el deseo, por el distanciamiento entre los mundos real y onírico. Para la autora, el pasado ha dejado de convertirse en un referente para señalar al tiempo como su único argumento; nada puede comprenderse en abstracto, todo requiere de concrección y, por ello, los poemas rezuman lo que la propia autora considera “La profunda intimidad de la vida sensual” y que capta a través del tiempo pasado junto a su abuela y sus primos preparando compotas de ciruelas y damascos. Jaime Siles (2020b) ha definido este libro como “una galería de imágenes, superadoras del carácter parcial que tiene el fragmento y que se concatenan como vida en hipótesis”. Una mirada nostálgica al pasado que no la devuelve a un tiempo remoto sino a un sentido que prefiere olvidar.

En *Praderas* (1996) muestra, de una manera evidente, la influencia de la literatura clásica en la confección de su poemario, donde el mito homérico de Ulises, Penélope y Telémaco se diluye en el propio reflejo de la vivencia de la autora respecto a su disolución matrimonial.

Por la misma senda transita *Vita Nova* (1999), el propio título rememora los cantos de Dante tras la muerte de su amada Beatriz y, como en la obra del florentino, su contenido describe sus experiencias vitales sobre la pérdida y la recuperación que ella vincula al mito de Orfeo y Eurídice.

En *Averno* (2006) es el mito de Perséfone el elegido para trasladar a nuestra sociedad las desavenencias entre una madre y su hijo. “El amado se identificaba con el yo de una proyección narcisista. La mente era una trama secundaria. No hacía más que charlar”.

Su última obra vertida al castellano, *Una vida de pueblo* (2009), refleja el transcurrir, monótono y cíclico, de la vida rural, donde el tiempo parece abolido y cuya propia decadencia es reflejada por la naturaleza que la rodea. No obstante, la autora ha sabido entrever, en este mundo anodino y sencillo, las pasiones humanas, comunes a nuestra propia esencia, que logra sacar al exterior.

En líneas generales, la poesía de Louise Glück se caracteriza por su precisión técnica, la intimidad de su temas, centrados en un microcosmos familiar, en el que busca el núcleo y la razón de los vínculos personales, y su particular abordaje de la soledad; en ‘Lamium’, uno de los poemas que integran *El iris salvaje* (1992) escribe:

“Así se vive cuando tienes un corazón helado. / Como yo: entre sombras, arrastrándose sobre la roca fría, / bajo las copas inmensas de los arces.

El sol apenas me alcanza. / A veces, al comenzar la primavera, lo veo elevarse a lo lejos. / Luego crecen las hojas sobre él, hasta cubrirlo todo. / Siento su brillo entre las hojas, vacilante, / como quien golpea un vaso con una cuchara de metal.

No todos necesitan de la luz en igual medida. / Algunos creamos nuestra propia luz: una hoja plateada / como un sendero que nadie puede recorrer, un lago de plata / poco profundo bajo la oscuridad de los arces.

Pero esto ya lo sabes. / Tú y aquellos que piensan / que viven por la verdad, y en consecuencia, / aman todo lo que es frío”.

Louise Glück crea desde el recuerdo de lo vivido o de lo soñado, desde la hondura de lo personal y el estrecho correlato familiar en el que esta se desenvuelve. Esa introspección, que refuerza su carácter autobiográfico, no la aleja de lo universal, de los problemas eternos de la humanidad que ella, desde su propia experiencia, aborda en un guiño permanente hacia el mundo clásico.

Su poesía se centra en el trauma, la muerte, la soledad, la pérdida, el sufrimiento o las relaciones fallidas. Otro de sus temas recurrentes es el deseo, en sus más diversas formas, desde el amor a la intuición, de la inmediatez sensual a la reflexión. El amor, uno de estos temas constantes en la poesía de Louise Glück,

acostumbra a tomar un giro hacia la destrucción, incluso en los momentos de eclosión del sentimiento; está destinado a no ser compartido, como todo lo que rodea al ser humano, cargado de tristeza y carente de consistencia. En *Las siete edades* incluyó este poema:

“En mi primer sueño el mundo parecía / lo salado, lo amargo, lo prohibido, lo dulce / En mi segundo sueño descendía, / era humana, no veía nada de nada / bestia como soy / debía tocarlo, contenerlo / me escondí en la arboleda, / trabajé en los campos hasta que quedaron yermos / un tiempo que nunca volverá / el trigo seco en gravillas, cajones / de higos y aceitunas.

Hasta amé alguna vez, a mi manera / repugnante, humana / y como todo el mundo llamé a ese logro / libertad erótica, / por absurdo que parezca.

El trigo cosechado, almacenado; seca / la última fruta: el tiempo / que se acumula, sin usar, / ¿también termina?”.

La Naturaleza es otra de sus preocupaciones, a la par que escenario de muchos de sus poemas; resulta evidente en *The Wild Iris* [El iris salvaje] (1992), donde son las flores las que sugieren el diálogo con el lector a través de su propia sensibilidad; pero las flores, muchas veces marchitas, abandonadas u odiadas, están presentes en otros muchos poemarios, desde *The House on Marshland* (1975) hasta *Ararat* (1990), donde se convierten en un ‘lenguaje de duelo’. En ‘El espiño’, perteneciente al poemario *El iris salvaje* declama:

“Al lado tuyo, pero no / de tu mano: así te miro / andar por el jardín / de verano: las cosas / que no pueden moverse / aprenden a mirar. No necesito / perseguirte a través / del jardín; en cualquier parte / los humanos dejan / señal de lo que sienten, flores / esparcidas en el polvo del camino, todas / blancas y doradas, algunas / levemente alzadas / por el viento de la tarde. No necesito / seguirte adonde estás ahora, / hundido en la ponzona de este campo, para / saber la causa de tu huida, de tu humana / pasión, de tu rabia: ¿por qué otra cosa / dejarías caer todo aquello / que has acumulado?”.

Con todo, es en el mundo greco-latino donde Louise Glück encuentra las imágenes universales con las que expresar sus sentimientos: el abandono, el castigo o la traición beben de los relatos de Dido, Perséfone y Eurídice, trasvestidos de su propia experiencia, recreados en nuestro mundo. Así lo expresa en ‘La terquedad de Penélope’, un poema incluido en *Praderas*:

“Un pájaro llega a la ventana. Es un error / considerarlos solamente / pájaros, muy a menudo son / mensajeros. Por eso, una vez / se precipitan sobre el alféizar, se quedan / perfectamente quietos, para burlarse / de la paciencia, alzando la cabeza para cantar / pobrecita, pobrecita, un aviso / de cuatro notas, para volar luego / del alféizar al olivar como una nube oscura.

¿Pero quién enviaría a una criatura tan liviana / a juzgar mi vida? Tengo ideas profundas / y mi memoria es larga; ¿por qué iba a envidiar esa libertad / cuando tengo humanidad? Aquellos / que tienen el corazón más diminuto son dueños / de la mayor libertad”.

Anders Olsson (2020), presidente del Comité Nobel, analiza las fuentes inspiradoras de los poemas de la laureada:

“Todos se caracterizan por la búsqueda de claridad. La infancia y la vida familiar, la estrecha relación con padres y hermanos, es una temática que ha seguido siendo central para ella. En sus poemas, el yo escucha lo que queda de sus sueños e ilusiones, y nadie puede ser más duro que ella para afrontar las ilusiones del yo. Pero incluso si Glück nunca negara la importancia del trasfondo autobiográfico, no debe ser considerada una poeta confesional. Glück busca lo universal, y en ello se inspira en los mitos y motivos clásicos, presentes en la mayoría de sus obras. [...] Revela mucho sobre su propia poesía cuando en sus ensayos Glück cita el tono urgente en Elliot, el arte de la escucha interior en Keats o el silencio voluntario en George Oppen. Pero en su propia severidad y falta de voluntad para aceptar simples principios de fe, se parece más a Emily Dickinson que a cualquier otro poeta [...]”

Louise Glück no solo está comprometida con los errores y las condiciones cambiantes de la vida, sino que también es una poeta del cambio radical y el renacimiento, donde el salto adelante se da desde un profundo sentimiento de pérdida...”.

Como una ‘voz delicada, austera y transparente’, la ha calificado Isabel Navarro (2020); “Una poeta que es la antítesis del escritor omnipotente, del hombre con atributos o de los dioses tronantes que se barajan a menudo para el Nobel de Literatura y cuya voz delicada, austera y transparente se ha colado como una intrusa en el palmarés de un año (el aciago y confinado 2020) que tal vez requería, sobre todo, una literatura de la intimidad” (Navarro, 2020).

Una voz íntima que solo demanda la presencia del lector; no son poemas para multitudes; son cartas escritas a sí misma, sin preciosismos, en ocasiones compuestas a través de personajes interpuestos, en que su propia realidad se hace sistemáticamente presente, en ocasiones cargada de indulgencia, como en estos versos del poema 'Sirena', incluidos en su libro *Praderas* (2017):

“Me convertí en criminal al enamorarme. / Antes de eso era camareña. / No quería irme a Chicago contigo. / Quería casarme contigo, quería / que tu mujer sufriera. / Quería que su vida fuese como una obra de teatro / en la que todas las partes son tristes. / ¿Piensa una buena persona / de esta manera? Me merezco / que se me reconozca la valentía”.

Andrea Aguilar (2020) identifica su poesía como “cerebral y viva, tiene algo de monólogo interior, de conversación, de asombro y pregunta ante el mundo, de mirar las cosas que duelen desde fuera con una distancia irónica, afilada, analítica y, por ello, quizás aún más conmovedora”, y señala que “su lenguaje directo nos habla como si estuviéramos junto a ella conversando, analizando la frase, el problema, el mito, el dolor del corazón o el paisaje. Así, la poeta crea un hechizo complejo, de apariencia engañosamente sencilla”.

La perspectiva feminista está omnipresente en su obra; Diane S. Bonds (1990) ya lo puso de manifiesto al analizar el segundo de sus poemarios impresos, *The House on Marshland* (1975); sirva como ejemplo el poema 'Flores de Naranjo', incluido en *El triunfo de Aquiles*:

“Flores de Naranjo / No es la luna, te lo digo. / Son las flores / iluminando el patio.

Las odio. / Como odio el sexo, / la boca del hombre / sellando mi boca, / –Paralizando mi cuerpo–.

Y el llanto que siempre escapa, / la baja, humillante / –premisa de la unión–

En esta noche, en mi mente / escucho la pregunta y la respuesta que persiguen / fusionándose en un sonido. / Se sobreponen y superponen y entonces / es mezcla dentro de viejos ensimismados, / cansado antagonismo. ¿Puedes ver? / Fuimos hecho tontos. / Y el aroma de las flores de naranjo / encalla a través de la ventana.

¿Cómo podré descansar? / ¿Cómo podré ser feliz / cuando todavía está ahí / ese olor en el mundo?”.

Con todo, no es una poeta al servicio de la causa feminista; tampoco a favor de ninguna otra; al contrario, parece evadir algunos temas comunes a otros coetáneos y coterráneos como la identificación étnica o la afiliación religiosa, como si quisiera huir de una identidad, a la que no quiere representar, para abordar unos problemas en los que la humanidad se sienta identificada, en el tiempo y en el espacio.

Sus poemas tratan del ser humano, de sus sentimientos inmortales: la inseguridad, la culpa, el desamor, la soledad, la frustación o la incertidumbre, definidores de la fragilidad. La ensayista y traductora argentina María Negroni (2020) mantiene que, como otras 'poetas líricas', cultiva un arte más cercano a la plegaria y la invocación que al manifiesto político o a la imagen emocional, pero con una singularidad: "Sus poemas eligen un equilibrio extraño entre la confesión y lo intelectual [...] desarticulan lo biográfico, lo desarman como si quisieran evitar el desamparo engañoso del yo". Por su parte, el crítico Francisco Javier Irazoki (2015) señala, refiriéndose a la edición en castellano de *Vita Nova* (2014) pero que puede hacerse extensible al conjunto de su producción, la contradicción que supone que la autora rechace la claridad y que eleve a la ironía como la forma sublime de la compasión y lo haga de manera sencilla y transparente.



Figura 8. Louise Glück. *El iris salvaje* [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Eduardo Chirinos]. Valencia: Pre-Textos, 2006.

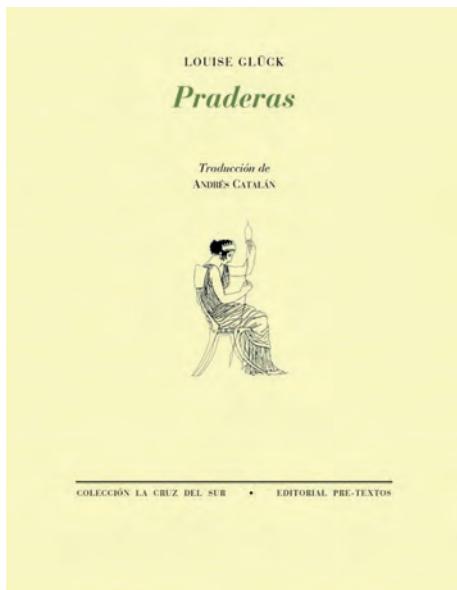


Figura 9. Louise Glück. *Praderas* [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Andrés Catalán] Valencia: Pre-textos, 2017.

Su poesía, calificada como un ‘agnoticismo metafísico’ por Juan Carlos Rodríguez (2020), comenzó a ser traducida, al castellano, por la editorial valenciana Pre-Textos, dentro de su colección ‘La Cruz del Sur’, que oferta textos bilingües en inglés y castellano. Se ocupó de ello, inicialmente, Eduardo Chirinos (2006) y, con posterioridad, Beverley Pérez Rego (2008), Abraham Gragera y Ruth Miguel Franco (2008, 2011), Mirta Rosenberg (2011), Mariano Peyrou (2014), Andrés Catalán (2017) y Adalber Salas Hernández (2020). Tras la noticia de la concesión del Nobel, los derechos de edición de su obra en castellano pasaron a la editorial *Visor Libros* (Madrid). Otros traductores de su obra al castellano han sido José Manuel Arango (1993), Jordi Doce (2015), Cristina Oliveros Calvo (2016) y Reina Echeverría Bobadilla (2020).

También en edición bilingüe, inglés y catalán, vio la luz, en 2017, la *Nit fidel i virtuosa / Faithful and virtuous night*, traducción de Núria Busquet Molist para Edicions del Bruc (La Pobla de Farnals, València, 2017).

Su obra ha engrosado algunas compilaciones de poesía estadounidense contemporánea, publicadas en castellano; entre ellas: *La diferencia entre Pepsi y Coca Cola*, una antología bilingüe seleccionada y traducida por Julio Mas Alcaraz (Madrid: Vitruvio, 2007) y *Poesía selecta*, edición preparada por Beverly Pérez Rego para la colección ‘Luna Nueva’ (Caracas: Universidad Metropolitana, 2008), quien recientemente (Pérez Rego, 2020), definía su poesía en los siguientes términos:

“La poesía de Louise Glück va más allá de la búsqueda de luz e intimidad: es también exploración y reconocimiento de la oscuridad que nos habita en lo aciago que marca nuestras vidas; de lo brutal que se alivia a través de lo cotidiano, el día a día donde nos perdemos y encontramos, sirviéndonos de consuelo. En su intensa introspección, Glück accede a nuevas dimensiones de la vivencia de ese lugar donde transcurre la vida y los seres que la permean: el hogar, los hijos, los amores; los triunfos mínimos, las monumentales pérdidas. Su poesía expresa una conciencia serena de la muerte que llevamos como semblante, expresado a través de lo mítico, que enhebra toda su obra”.



Figuras 10 y 11. Louise Glück en el jardín de su casa de Cambridge, Massachusetts, en diciembre de 2020. Foto Daniel Ebersole.

■ Un discurso intimista

Louise Glück recibió la medalla y el diploma del Premio Nobel en su casa de Cambridge (Estados Unidos), el primer lunes de diciembre de 2020; la pandemia de Covid-19 impidió que la Academia sueca pudiera celebrar la tradicional ceremonia en Estocolmo. No obstante, sí nos legó un breve y personal discurso; en él rememoró los poemas que habían marcado su infancia: 'The Little Black Boy', de William Blake, y 'Swanee River', de Stephen Foster; los asoció al entorno familiar donde tomó contacto con ellos: la casa de su abuela en Cedarhurst, un pueblo en la costa sur de Long Island.

"Me sentí atraída, entonces como ahora, por la solitaria voz humana, levantada en lamento o anhelo. Y los poetas a los que volví a medida que envejecía eran los poetas en cuya obra desempeñaba, como oyente elegido, un papel crucial, íntimo, seductor, muchas veces furtivo o clandestino. No poetas de estadio. No poetas hablando consigo mismos

[...] Los poemas por los que me he sentido atraída más intensamente durante toda mi vida son poemas del tipo que he descrito, poemas íntimos o de confabulación, poemas a los que el oyente o lector hacen una contribución esencial, como destinatario de una confianza o un clamor, a veces como co-conspirador...”.

Poemas que requieren la presencia, íntima y solitaria del lector, como su propia obra; por eso quizás nada tan oportuno como la pregunta que ella misma formula –y responde– en su discurso: “¿Qué le sucede a un poeta de este tipo cuando el colectivo, en lugar de aparentemente desterrarlo o ignorarlo, aplaude y enaltece? Yo diría que un poeta así se sentiría amenazado, superado”.

Relata sus propias vivencias, no cabe duda, pero en su ficción reclama el protagonismo de Emily Dickinson, a quien recuerda de sus lecturas de adolescencia, para generalizar, desde la perspectiva de Dickinson alquimizada a través de su propia experiencia, la sensación de amenaza:

“Estoy hablando de un temperamento que desconfía de la vida pública o la ve como el ámbito en el que la generalización borra la precisión y la verdad parcial reemplaza la franqueza y la revelación cargada. A modo de ilustración: supongamos que la voz del conspirador, la voz de Dickinson, es reemplazada por la voz del tribunal. ‘No somos nadie, ¿quién eres tú? Ese mensaje se vuelve repentinamente siniestro’.

Y vuelve a retomar la escala personal para trasmitirnos su experiencia sentimental en el momento de recibir la noticia de la concesión del Nobel, a la par que reivindica la intimidad e individualidad del lector de sus poemas:

“Aquellos de nosotros que escribimos libros probablemente deseamos llegar a muchos. Pero algunos poetas no ven llegar a muchos en términos espaciales, como en el auditorio lleno. Ven llegar a muchos de forma temporal, secuencial, muchos a lo largo del tiempo, hacia el futuro, pero de alguna profunda manera estos lectores siempre vienen solos, uno por uno.

Creo que al otorgarme este premio, la Academia Sueca está eligiendo honrar la voz íntima y privada, que la expresión pública a veces puede aumentar o extender, pero nunca reemplazar”.

■ Bibliografía

- Abalo, Milagros. 2020. “Louise Glück: la pérdida que traspasa”. *Revista Santiago*, 11/10/2020.
- Adón, Pilar. 2020. “Louise Glück: La poesía como obsesión”. *Letras Libres*, 13/10/2020. [<https://www.letraslibres.com/espagna-mexico/literatura/louise-gluck-la-poesia-como-obsesion>] [consulta: 24/12/2020].
- Aguilar, Andrea. 2020. “Louise Glück: traición, mortalidad y amor”. *El País*, 08/10/2020.
- Bonds, Diane S. 1990. “Entering Language in Louise Glück’s ‘The House on Marshland’: A Feminist Reading”. *Contemporary Literature*, 31(1): 58-75.
- Carabajosa Palmero, Natalia. “Louise Glück: el lenguaje de las flores”. *The Conversation*, 08/10/2020. [<https://theconversation.com/louise-gluck-el-lenguaje-de-las-flores-147803>] [consulta: 24/12/2020].
- Díaz-Granados, Federico. 2020. “Louise Glück, la poesía de un mundo que se cae”. *El Tiempo [Lecturas dominicales]*, 11/10/2020.
- Diehl, Joanne Feit (ed.) 2005. *On Louise Glück: Change What You See*. Ann Arbor: University of Michigan Press.
- Ferrero, Laura. 2020. “Louise Glück, la puerta hacia lo escondido”. *ABC*, 20/10/2020.
- Glück, Louise. 2020. “Nobel Lecture”. <https://www.nobelprize.org/prizes/literature/2020/gluck/lecture/> [consulta: 24/12/2020].
- Irazoki, Francisco Javier. 2015. “Vita Nova”. *El Cultural [El País]*, 09/01/2015.
- Johnston, Andrew. 2003. “Editorial Observer; Poet Laureate: Louise Glück and the Public Face of a Private Artist”. *The New York Times*, 04/11/2003.
- Navarro, Isabel. 2020. “Louise Glück: un Nobel a la epopeya de lo íntimo”. *Condé Nast's Traveler [España]*. 09/10/2020.
- Negrón, María. 2020. “El jardín de Louise Glück”. *Periódico de Poesía [UNAM / México]*, 08/10/2020 <https://periodicodepoesia.unam.mx/texto/el-jardin-de-louise-gluck/> [consulta: 24/12/2020].
- Olsson, Anders. 2020. *Louise Glück. Biobibliographical notes* <https://www.nobel-prize.org/prizes/literature/2020/bio-bibliography/> [consulta: 24/12/2020].
- Pérez Rego, Beverly. 2020. “Beverly Pérez Rego presenta y traduce a Louise Glück”. *Papel Literario [El Nacional]*, 15/11/2020.

- Rodríguez, Juan Carlos. 2020. “Los versos de la contemplación valen un Nobel”. *Vida Nueva*, 3.196: 44.
- Rodríguez Marcos, Javier. 2020. “Louise Glück, Nobel de Literatura 2020”. *El País*, 08/10/2020.
- Romero, Ivana. 2020. “Para conocer a fondo a Louise Glück, la poeta que abre preguntas universales con la sencillez de lo íntimo”. *Clarín* [Buenos Aires], 09/10/2020 [consulta: 24/12/2020].
- Siles, Jaime. 2020a. “Louise Glück, el lenguaje de la fe”. *ABC*, 08/10/2020.
- Siles, Jaime. 2020b. “Vida en hipótesis. *ABC*, 08/10/2020.

■ Obra traducida

- 1993 “Louise Glück poemas” [traducción de José Manuel Arango]. *Poesías* [Medellín], 8 [reproducidos en *Revista Universidad de Antioquia*, 307: [4 p.]. 2012] <https://revistas.udea.edu.co/index.php/revistaudea/article/view/11203/10270> [consulta: 24/12/2020].
- 2006 *El iris salvaje / The Wild Iris* [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Eduardo Chirinos]. Valencia: Pre-Textos. 145 p. [edición original, Nueva York: Ecco Press, 1992].
- 2008 *Ararat* [texto en inglés y castellano; traducción de Abraham Gragera y Ruth Miguel Franco]. [Colección la Cruz del Sur]. Valencia: Pre-Textos. 121 p. [edición original, Nueva York: Ecco Press, 1990].
- 2011 *Averno* [traducción de Abraham Gracera y Ruth Miguel Franco]. [Colección la Cruz del Sur]. Valencia: Pre-Textos. 159 p. [edición original, Nueva York: Farrar, Straus and Giroux, 2006].
- 2011 *Las siete edades / The seven ages* [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Mirta Rosenberg]. [Colección la Cruz del Sur]. Valencia: Pre-Textos, 181 p. [edición original, Nueva York: Ecco Press, 2001].
- 2014 *Vita nova*. [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Mariano Peyrou]. Valencia: Pre-textos. 117 p. [edición original, Nueva York: Ecco Press, 1999].
- 2015 “El pasado” [versión de Jordi Doce]. *Letras libres*, 161: 35.
- 2016 “Corcel” [Poema perteneciente a *The triumph of Achilles* (1985)] [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Cristina Oliveros Calvo]. *Hermeneus: Revista de la Facultad de Traducción e Interpretación de Soria*, 18: 421-423.

- 2017 *Nit fidel i virtuosa / Faithful and virtuous night* [texto en inglés y castellano; traducción de Núria Busquet Molist]. La Pobla de Farnals (València): Edicions del Bruc. 177 p. [edición original, Nueva York: Mac Millan, 2014].
- 2017 *Praderas / Meadowlands*. [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Andrés Catalán]. [Colección la Cruz del Sur]. Valencia: Pre-textos. 152 p. [edición original, Nueva York: Ecco Press, 1996].
- 2020 *Una vida de pueblo / A Village Life*. [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Adalber Salas Hernández]. Valencia: Pre-textos. 180 p. [edición original, Nueva York: Mac Millan, 2009].
- 2020 “Mock Orange / Flores de naranjo” [Poema perteneciente a *The triumph of Achilles* (1985)] [texto bilingüe inglés-castellano; traducción de Reina Echeverría Bobadilla] [<https://arteyculturaenrebeldia.com/2020/10/08/mock-orange-flores-de-naranjo-louise-gluck-version-de-reina-echeverria/>] [consulta: 24/12/2020].

Los poemas incluidos en el texto proceden de las versiones citadas en las referencias que preceden a estas líneas; agradecemos a los traductores su esfuerzo, plenamente conseguido, por habernos acercado al sentimiento de la autora en nuestra lengua materna.

■ Antologías

- 2007 *La diferencia entre Pepsi y Coca Cola: antología de poesía estadounidense contemporánea / The difference between Pepsi and Coke: anthology of modern North American poetry* [selección y traducción de Julio Mas Alcaraz]. Madrid: Vitruvio, 2007. 197 p.
- 2008 *Poesía selecta*. [traducción de Beverly Pérez Rego]. Caracas: Universidad Metropolitana, Colección Luna Nueva, 2008.

Premio Nobel de la Paz 2020

EL PROGRAMA MUNDIAL DE ALIMENTOS DE LA ONU GANA EL NOBEL DE LA PAZ



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.

Federico Mayor Zaragoza
María Cascales Angosto
José Miguel Ortiz Melón

El Premio Nobel de la Paz de 2020 ha recaído en el Programa Mundial de alimentos de la ONU. El Comité Noruego del Nobel decidió otorgar el Premio Nobel de la Paz 2020 a este Programa por sus esfuerzos para combatir el hambre, por su contribución a mejorar las condiciones de vida en las zonas afectadas por conflictos y por actuar como fuerza impulsora en esfuerzos para prevenir el uso del hambre como arma de guerra y conflicto. El Programa Mundial de Alimentos (PMA) es un organismo que depende de Naciones Unidas y se autodefine como la mayor organización humanitaria del mundo. Tiene por objetivo distribuir alimentos para programas de desarrollo, refugiados y personas desplazadas. También proporciona comida en casos de emergencia como desastres naturales o provocados.



Figura 1. Logo del Programa Mundial de Alimentos.

Fundado en 1961, tiene su sede en Roma y se financia únicamente por donaciones voluntarias. Cuenta con miles de colaboradores en todo el mundo y aporta alimentos a decenas de millones de personas en todos los continentes. Los países en conflicto son una de sus prioridades. Según manifiesta el director ejecutivo del organismo, David Beasley, la guerra es al mismo tiempo causa y consecuencia del hambre. “No hay mil maneras de actuar (...) La única manera de terminar con el hambre es poner fin a los conflictos”.



Figura 2. Sede del Programa Mundial de Alimentos en Roma.

Berit Reiss-Andersen, presidenta del Comité Noruego del Nobel anunció el 9 de octubre pasado, que el Premio Nobel de la Paz 2020, recaía este año en el Programa Mundial de Alimentos, la organización humanitaria más grande del mundo que se ocupa del hambre y promueve la seguridad alimentaria. El jurado ha recordado, que la erradicación del hambre es

uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible y que en 2019 había 135 millones de personas en situación de inseguridad alimentaria aguda, “el número más alto en muchos años”, en gran medida, por los efectos colaterales de situaciones de violencia. De hecho, dijeron, “la relación entre hambre y conflictos es un círculo vicioso”.

El Jurado, ha reconocido también que “la pandemia del coronavirus ha contribuido a un drástico repunte en el número de víctimas del hambre”, y que es impresionante la capacidad del PMA para seguir llevando a cabo su trabajo en plena emergencia sanitaria. El propio Comité ha parafraseado a la propia organización apuntando que “hasta que haya una vacuna médica, la alimentación es la mejor vacuna frente al caos”.

Se debe valorar la necesidad de que estas organizaciones reciban los fondos que necesitan. “El mundo corre el riesgo de sufrir una crisis de hambre de

proporciones inconcebibles, si el PMA y otras organizaciones de asistencia alimentaria no reciben el apoyo económico necesario". La necesidad de solidaridad internacional y cooperación multilateral es hoy más evidente que nunca.

■ ¿Qué es y qué hace el Programa Mundial de Alimentos de la ONU?

El Programa Mundial de Alimentos de la ONU [*World Food Programme, WFP*], es un organismo que depende de Naciones Unidas y se autodefine como la mayor organización humanitaria del mundo, que se ocupa del hambre y promueve la seguridad alimentaria. Tiene por objetivo distribuir alimentos para programas de desarrollo, refugiados y personas desplazadas. También proporciona comida en casos de emergencia como desastres naturales o provocados. Cuenta con 17.000 empleados en todo el mundo y aporta alimentos a decenas de millones de personas en todos los continentes. Los países en conflicto son una de las prioridades del PMA pues la guerra es al mismo tiempo causa y consecuencia del hambre según señala el director ejecutivo del organismo David Beasley.

En 2019, el PMA proporcionó asistencia a cerca de 100 millones de personas en 88 países que son víctimas de la inseguridad alimentaria aguda y el hambre.

En el año 2015, la erradicación del hambre se adoptó como uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU y el PMA es el principal instrumento de las Naciones Unidas para lograr este objetivo. En los últimos años, la situación ha empeorado. En 2019, 135 millones de personas padecieron hambre aguda, la cifra más alta en muchos años. La mayor parte de este aumento se debió a la guerra y los conflictos armados.

La pandemia de coronavirus también ha contribuido a un fuerte repunte del número de víctimas del hambre. En países como Yemen, la República Democrática del Congo, Nigeria, Sudán del Sur y Burkina Faso, la combinación de un conflicto violento y la pandemia ha provocado un aumento espectacular del número de personas que viven al borde de la inanición. Frente a la pandemia, el Programa Mundial de Alimentos ha demostrado una capacidad impresionante para intensificar sus esfuerzos.

El vínculo entre el hambre y los conflictos armados es un círculo vicioso: la guerra y los conflictos pueden causar inseguridad alimentaria y hambre, al igual que el

hambre y la inseguridad alimentaria pueden hacer que estallen conflictos latentes y desencadenen la violencia. Nunca alcanzaremos el objetivo del hambre cero a menos que pongamos fin a la guerra y los conflictos armados. El mundo corre el peligro de sufrir una crisis de hambre si el Programa Mundial de Alimentos y otras organizaciones de asistencia alimentaria no reciben el apoyo financiero que necesitan. El Comité Noruego del Nobel ha querido poner énfasis en el hecho de que proporcionar más asistencia para aumentar la seguridad, no solo previene el hambre, sino que también puede ayudar a mejorar las perspectivas de estabilidad y paz. El Programa Mundial de Alimentos ha tomado la iniciativa de combinar el trabajo humanitario con los esfuerzos de paz a través de proyectos pioneros en América del Sur, África y Asia. El PMA fue un participante activo en el proceso diplomático que culminó, en mayo de 2018, con la adopción unánime del Consejo de Seguridad de la ONU de la Resolución 2417, que abordó explícitamente por primera vez el vínculo entre conflicto y hambre. El Consejo de Seguridad también ha subrayado la obligación de los Estados miembros de la ONU de ayudar a garantizar que la asistencia alimentaria llegue a quienes la necesitan y ha condenado el uso de la inanición como método de guerra.

Con el premio de este año, el Comité Noruego del Nobel desea volver los ojos del mundo hacia los millones de personas que padecen o enfrentan la amenaza del hambre. El PMA también desempeña un papel clave en la cooperación multilateral para hacer de la seguridad alimentaria un instrumento de paz y contribuye en gran medida a movilizar a los Estados miembros de la ONU para combatir el uso del hambre como arma de guerra y conflicto. La Organización contribuye diariamente a promover la fraternidad entre naciones a que se refiere el testamento de Alfred Nobel.

Como la agencia especializada más grande de la ONU, el PMA es una versión moderna de los congresos por la paz que el Premio Nobel de la Paz pretende promover. La labor del PMA en beneficio de la humanidad es un esfuerzo que todas las naciones del mundo deberían respaldar.

Históricamente, el PMA fue concebido inicialmente como un programa experimental de tres años. Se planeaba que comenzara sus operaciones en 1963 pero una serie de acontecimientos precipitaron el inicio de las mismas. Un terremoto que sacudió Irán, en septiembre de 1962; un tifón que arrasó Tailandia, en octubre de ese año; y 5 millones de refugiados que abrumaron a la recién independizada Argelia durante el proceso de repatriación, aceleraron su consolidación. Se necesitaba con urgencia asistencia alimentaria y el recién creado PMA fue capaz de suministrarla. Desde entonces nunca ha dejado de hacerlo.

Desde 1996 el PMA está dirigido por una Junta Ejecutiva integrada por 36 Estados miembros. El director ejecutivo es nombrado conjuntamente por el secretario general de la ONU y el director general de la FAO, por un período de cinco años, y está al frente de la Secretaría del PMA. Desde 2017, el estadounidense David Beasley asumió dicho cargo.

Los proyectos de desarrollo constituyen en la actualidad menos del 20% de los programas del PMA debido a la demanda de ayudas de emergencia y de ayuda a refugiados. El PMA trabaja exclusivamente con donaciones de alimentos y dinero.

En el año 2020, el PMA distribuyó 3,5 millones de toneladas de alimentos para ayudar a 80 países con un coste de 1,7 miles de millones de dólares. De estos, el 93% de la ayuda fue donada por los siguientes países:

- Estados Unidos: \$796 millones.
- Japón: \$260 millones.
- Unión Europea: \$118 millones.
- Holanda: \$63 millones.
- Reino Unido: \$60 millones.
- Australia: \$54 millones.
- Canadá: \$52 millones.
- Alemania: \$47 millones.
- Dinamarca: \$42 millones.
- Noruega: \$33 millones.
- Suecia: \$31 millones.
- Francia: \$26 millones.
- Otros: \$125 millones.

El Programa también proporciona el apoyo logístico necesario para llevar alimentos a las personas que más lo necesitan, en el momento preciso y en el lugar adecuado. El PMA aboga para que el tema del hambre sea una prioridad en la agenda internacional, y promueve además políticas, estrategias y operaciones que benefician directamente a los pobres y a los que pasan hambre. Es un hecho reconocido que en el mundo se producen suficientes alimentos para alimentar a todos sus habitantes, pero el problema radica en la baja eficiencia para llevarlos a quienes los necesitan.



Figura 3. Aviones de las Naciones Unidas durante la distribución de alimentos en Sudán.

El PMA tiene un gran poder logístico, y opera con la red de transporte más grande que cualquier otra organización humanitaria. En un día cualquiera, el PMA puede llegar a tener un promedio de 30 buques, 5.000 camiones y 70 aviones que transportan alimentos alrededor del mundo. Cuenta con dos plataformas logísticas, ubicadas en Las Palmas de Gran Canaria (España) y Dubái (Emiratos Árabes Unidos).

El PMA proporciona ayuda a:

- 1) Las víctimas de desastres naturales como el ciclón Sidr en Bangladesh, las inundaciones en Uganda, o los damnificados por el terremoto en Perú o el huracán Félix en Nicaragua en 2007.
- 2) Los desplazados, tanto refugiados como personas que se ven forzados a huir de sus pueblos y villas en países como Haití, Colombia, Sudán y Sierra Leona, a causa de desastres naturales, sequías, inundaciones o conflictos armados.
- 3) Los desposeídos del mundo, atrapados en el círculo vicioso del hambre y la pobreza.
- 4) Las mujeres, son también una prioridad del PMA. La organización considera que la solución para acabar con el hambre y la pobreza comienza por ayudar a las mujeres. Las mujeres no solo son las que preparan la comida sino que también los cultivan y cosechan los productos para la alimentación. No obstante, en muchos países en vías de desarrollo, las mujeres son las últimas en comer y frecuentemente reciben menos alimentos que los demás.

■ El problema en América Latina y el Caribe

Desde la Oficina Regional del PMA para América Latina y el Caribe, en la República de Panamá, se dirigen las operaciones y programas en toda esta región. El director regional es Miguel Barreto y la directora regional adjunta se llama Alzira Ferreira.

En América Latina y el Caribe el hambre todavía afecta a cerca de 53 millones de personas, de las cuales alrededor del 16% son niños menores de cinco años marginados por la desnutrición crónica. La situación se agrava entre grandes sectores de la población, como los grupos indígenas y afrodescendientes, y constituye una de las mayores amenazas para el desarrollo de la región al impedir que la población infantil pueda desarrollar todo su potencial. El PMA ofrece una esperanza de vida y soluciones a estas personas afectadas por el hambre y la pobreza.

■ **Aportación de España al PMA**

España aporta 4,1 millones de euros para asistencia a poblaciones vulnerables a través de este Programa. Aunque el Sahel, Palestina y los refugiados saharauis de Argelia siguen concentrando el grueso del apoyo español, también ha contribuido por primera vez a las operaciones del Programa en el noreste de Nigeria.

El PMA agradece así a España las contribuciones del pasado año para apoyar la asistencia alimentaria a poblaciones vulnerables y financiar los servicios logísticos que permiten prestar asistencia humanitaria en varios países.

“Estamos muy agradecidos por el apoyo constante del Gobierno Español y de sus ciudadanos”, afirmó Chris Kaye, director de asociaciones con los gobiernos, del PMA. “Agradecemos especialmente el apoyo de España a nuestra labor en la transición de las emergencias humanitarias al desarrollo a más largo plazo, así como el apoyo constante a poblaciones sumidas en crisis prolongadas”.

España sigue especialmente comprometida con la población saharaui refugiada en Argelia. En 2018, la Agencia Española de Cooperación Internacional para el desarrollo (AECID) aportó 1,3 millones de euros a la distribución mensual de alimentos que el PMA ha venido proporcionando a los refugiados de Tinduf desde 1986. Diez regiones españolas aportaron 500.000 euros adicionales a través de un fondo común. Las contribuciones españolas continúan apoyando al Sahel, región que preocupa gravemente al PMA, donde el conflicto, la inseguridad y la sequía han conducido a millones de personas a la inseguridad alimentaria. Las poblaciones malienses vulnerables reciben asistencia alimentaria y apoyo nutricional gracias a las contribuciones de España, tanto en Malí (400.000 euros), como en la vecina Mauritania (300.000 euros), donde el PMA asiste a los refugiados malienses. Una contribución adicional de 500.000 euros proporcionará a

Mali apoyo en innovación para nutrición, ayudando a fortalecer la economía local y favoreciendo la colaboración con el sector privado para desarrollar productos alimentarios enriquecidos con vitaminas y minerales asequibles, que se espera que han de reducir la tasa de malnutrición del país.

En el noreste de Nigeria, una región que hace frente a una grave emergencia humanitaria, AECID ha contribuido por primera vez con 500.000 euros destinados a proporcionar transferencias en efectivo a 31.000 desplazados internos en el estado de Borno.

España sigue constituyendo también una importante fuente de apoyo para los palestinos de Gaza, donde el PMA proporciona asistencia alimentaria a la población no refugiada. Una contribución de 300.000 euros permitirá a 24.000 personas adquirir alimentos en mercados locales a través de cupones del PMA.

España contribuye con regularidad a los servicios logísticos que PMA presta a la comunidad humanitaria. En 2018, AECID apoyó las operaciones del Servicio Aéreo Humanitario (UNHAS) en Malí, Mauritania y Níger, concediendo 100.000 euros a cada país. UNHAS facilita el acceso del personal de Naciones Unidas a lugares remotos.

Desde hace años, el PMA es un socio humanitario estratégico para la Cooperación española con el que se trabaja actualmente en contextos como el Sahel, Palestina o los campamentos de refugiados saharauis. El secretario de estado de Cooperación Internacional para Iberoamérica y el Caribe de España, Juan Pablo de La iglesia, manifestó que “aspiramos en este sentido a que la relación y la colaboración entre ambas partes sea sólida y duradera”.

Estas contribuciones al PMA se realizan a través de la AECID, que canaliza donaciones del Ministerio de Asuntos Exteriores, Unión Europea y Cooperación, y las regiones de Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Galicia, La Rioja, Madrid y Murcia, a través de un acuerdo en el que también participa la Federación Española de Municipios y Provincias (FEMP).

Como parte de su infraestructura, el PMA dispone de 5.600 camiones, 20 barcos y 92 aviones que entregan alimentos y dan asistencia de forma constante a los más necesitados. Además, se asocia con más de mil ONGs nacionales e internacionales. En 2018 llegó a recaudar 7.200 millones de dólares y compró 3,6

millones de toneladas de alimentos. El plan estratégico del PMA 2017-2021 se alinea actualmente con la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de la ONU. Esta se enfoca principalmente en dos objetivos: la eliminación total del hambre y la revitalización de las alianzas globales para implementar objetivos de desarrollo sostenible. Solo el año pasado el organismo distribuyó 15.000 millones de raciones de comida y asistió a 97 millones de personas en 88 países. "Si no actuamos ahora, vamos a tener hambrunas de proporciones bíblicas", dijo el director ejecutivo de la entidad David Beasley.

Como ya se ha indicado, el anuncio del Premio Nobel de la Paz 2020 al Programa Mundial de Alimentos de la ONU fue presentado por la presidenta del Comité Noruego del Nobel, el 9 de octubre de 2020. "El PMA como gesto de presentación habría sido un laureado digno de recibir el premio sin pandemia, pero la pandemia y sus consecuencias han aumentado las razones para concederle este galardón". El comité Noruego del Premio Nobel de la Paz reconoció que el hambre es una de las principales causas de los conflictos y que "hay muchas personas que están muriendo de hambre".

El periodista Stig Arild Pettersen que fue entrevistado después de este discurso comentó: "este año el hambre causó la muerte de 6,7 millones de personas en todo el mundo, mientras la epidemia de coronavirus provocó un millón. Si no actuamos ahora, vamos a tener hambrunas de proporciones bíblicas".

Por su parte, David Beasley, el director ejecutivo del PMA dijo en su discurso de aceptación:

"Al despertar esta mañana en esta hermosa ciudad de Roma, es difícil imaginar que alrededor del 400 d.C. esta ciudad experimentó una hambruna masiva que terminó matando a casi el 90% de su población. Ahora los estudiantes de historia asocian algo más con esa fecha antigua: el comienzo de la caída del Imperio Romano. Ahora bien, ¿la hambruna causó la caída? ¿O la caída provocó el hambre? Creo que la respuesta es: ambos.

Al despertar en este mundo rico, moderno y tecnológicamente avanzado, es difícil imaginarnos pasando por una hambruna como esa. Pero mi trágico deber hoy es decir que el hambre está a las puertas de la humanidad, para millones y millones de personas.



Figura 4. El 10 de diciembre de 2020, David Beasley, director ejecutivo del Programa Mundial de Alimentos de las Naciones Unidas, recibe el Premio Nobel de la Paz otorgado al PMA en 2020.

Si no se evita la hambruna en nuestros días, se destruirán tantas vidas y se producirá la caída de muchas cosas que apreciamos. En nombre del secretario general de las Naciones Unidas, António Guterres, nuestra Junta, nuestras agencias hermanas, nuestros increíbles socios y donantes... en nombre de los 19.000 pacificadores del Programa Mundial de Alimentos, incluidos los que vinieron antes que nosotros, y especialmente los que murieron en el cumplimiento del deber y sus familias que continúan... en nombre de los 100 millones de personas a las que servimos... decimos al Comité Noruego del Nobel: gracias por este gran honor. Gracias por reconocer nuestro trabajo de utilizar los alimentos para combatir el hambre, mitigar la desestabilización de las naciones, prevenir la migración masiva, poner fin a los conflictos y... crear estabilidad y paz. Creemos que la comida es camino hacia la paz. Hoy desearía poder hablar de cómo trabajando juntos podríamos acabar con el hambre mundial de los 690 millones de personas que se acuestan con hambre todas las noches. Pero hoy nos enfrentamos a una crisis.

Este Premio Nobel de la Paz es más que un reconocimiento. Es una llamada a la acción. Debido a tantas guerras, al cambio climático, al uso generalizado del hambre como arma política y militar, y a una pandemia de salud global que empeora todo eso exponencialmente, 270 millones de personas están "marchando" hacia el hambre. Si no se satisfacen sus necesidades, se producirá una pandemia

de hambre que empequeñecerá el impacto de COVID. Y si eso no es suficientemente malo, de esos 270 millones, 30 millones dependen de nosotros al 100% para sobrevivir.

¿Cómo responderá la humanidad? Déjeme decirles por qué funciona lo que hacemos en el Programa Mundial de Alimentos.

Primero, la comida es sagrada. Cualquiera que se haya sentado a un Día de Acción de Gracias o una comida festiva, o haya comulgado, haya asistido a un Seder, haya ayunado durante el Ramadán o haya hecho una ofrenda de comida en un templo budista, lo sabe. Y todos los seres humanos, sean personas de fe o no, conocen el poder de la comida no solo para sostenernos, sino para unirnos en nuestra humanidad común.

Esta es la *segunda* razón por la que el Programa Mundial de Alimentos funciona: porque lo que hacemos los 19.000 es un acto de amor. El Dr. King, premio Nobel en 1964, dijo: “El amor es el poder más duradero del mundo”.

Y, como el Dr. King, desde muy joven, aprendí esta enseñanza de Jesús de Nazaret, como él enseñó de la Torá: “Ama a tu prójimo como a ti mismo”. He llegado a comprender que una mejor traducción de lo que Jesús realmente dijo es: “Ama a tu prójimo como a tu igual”. Pensemos por un momento lo que eso significa realmente.

Imaginemos que cada mujer, hombre, niña y niño con los que compartimos este planeta es nuestro igual ... y si los amáramos como tales pensemos lo que eso haría con la guerra, el conflicto, el racismo, la división y la discriminación de todo tipo.

Lo que me calienta el corazón es esto: 100 millones de mis iguales, mis vecinos, recibieron alimentos del Programa Mundial de Alimentos el año pasado y evitamos la hambruna.

Pero lo que me desgarra por dentro es esto: este año que viene, millones y millones y millones de mis iguales, mis vecinos, tus vecinos, están marchando al borde de la inanición. Nos encontramos en lo que puede ser el momento más irónico de la historia moderna: por un lado, después de un siglo de grandes avances en la eliminación de la pobreza extrema, hoy esos 270 millones de nuestros vecinos están al borde de la inanición. Eso es más que toda la población de Europa Occidental. Por otro lado, se calcula en 400 billones de dólares de riqueza en nuestro mundo de hoy. Incluso en el apogeo de la pandemia de COVID, en solo 90 días, se crearon

2.7 billones de dólares adicionales de riqueza. Y solo necesitamos 5 mil millones de dólares para salvar 30 millones de vidas de la hambruna...

Muchos de mis amigos y líderes de todo el mundo me han dicho: “Tienes el mejor trabajo del mundo, salvando la vida de millones de personas”. Y esto es lo que les digo: “No me acuesto de noche pensando en los niños que salvamos, me acuesto llorando por los niños que no pudimos salvar”. Y, cuando no tenemos suficiente dinero, ni el acceso que necesitamos, tenemos que decidir qué niños comen y qué niños no comen, qué niños viven, qué niños mueren. ¿le gustaría ese trabajo?. ¡Por favor... no nos pidan que elijamos quién vive y quién muere!

El espíritu de Alfred Nobel, como está inscrito en esta medalla, “paz y hermandad”. Alimentemos a todos. La comida es camino hacia la Paz.

■ Bibliografía

Folleto del PMA: *Del hambre a la esperanza*. El trabajo del PMA en Amé. El director del PMA utiliza el discurso del Nobel como una llamada a la acción para evitar una ‘pandemia de hambre’.

Nobel <<https://www.nobelprize.org/prizes/peace/2020/wfp/acceptance->>.

Nobel <https://www.nobelprize.org/prizes/peace/2020/press-release/>.

Nobel Lectures, the Nobel Prize Concert, Nobel Week Dialogue, the prize award ceremonies in Oslo and Stockholm and Nobel Peace Prize Forum here at nobelprize.org.

Programa Mundial de Alimentos (PMA) - Discurso de aceptación. NobelPrize.org.

The Nobel Peace Prize 2020. NobelPrize.org.

Wikipedia, Programa Mundial de Alimentos.

Premio Nobel de Economía 2020

EL PREMIO DEL SVERIGES RIKSBANK PRIZE EN CIENCIAS ECONÓMICAS EN MEMORIA DE ALFRED NOBEL HA CORRESPONDIDO A PAUL R. MILGROM Y ROBERT B. WILSON POR MEJORAS EN LA TEORÍA DE LAS SUBASTAS E INVENCIONES DE NUEVOS FORMATOS



El anverso de la medalla del Premio Nobel de Economía, 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 12 de octubre de 2020, la concesión del Premio Nobel de Economía a los ciudadanos norteamericanos Paul R. Milgrom y Robert B. Wilson, por las mejoras que habían generado en sus investigaciones sobre la teoría de las subastas.

Este galardón se financia por el Banco de Suecia con una dotación de diez millones de coronas suecas, y tiene su origen en el compromiso de la Fundación del Nobel, en 1969, para conmemorar los trescientos años de vida de la institución, y fue entregado el 10 de diciembre, en un acto presidido por el monarca sueco.

Este año, como consecuencia de la pandemia, los Premios han sido entregados en los países de origen de los galardonados. En el caso del de Economía, en una sesión virtual en Palo Alto, California.

Los galardonados ya habían sido reconocidos, entre otros, por la Fundación BBVA en su programa “Fronteras del Conocimiento”, en su quinta y octava edición, respectivamente.

■ La posición de la Academia sueca

El presidente del Comité del Nobel, Peter Fredriksson, el día en que anunciaba la concesión, destacó que el tema de las subastas estaba en el mundo desde hace 2.500 años, en la civilización babilónica y, desde entonces, se encuentra en todas partes afectando a la vida cotidiana de personas y entidades.

Igualmente, que generan beneficios a vendedores, compradores y contribuyentes de todo el mundo.

Los análisis realizados por los investigadores se realizan en un entorno de cierta complejidad y dificultad en pro de reproducir los movimientos estratégicos de los diferentes postores, en base a la información disponible, tomando en consideración lo que estiman conocen otros postores.

Aunque, como es lógico en el entorno académico, los trabajos de Milgrom y Wilson han ido más allá de la Teoría de Subastas, extendiéndolos a la Teoría de Juegos, sobre cuestiones relativas al valor de la reputación y sobre el modo en que puede ayudarse a grupos orientándoles al desarrollo de la cooperación en actividades sociales. (1)

■ Los galardonados

El primero de ellos, **Paul R. Milgrom**, ciudadano norteamericano, nacido en Detroit, Michigan, en 1948, Licenciado en Matemáticas por la Universidad de dicha

ciudad y, posteriormente, especializado en Estadística, y doctorado por la Universidad de Stanford.

Su actividad docente se inicia en la Universidad de Northwestern, Illinois, en la que alcanzó el grado de Catedrático. Posteriormente, trabajó en la de Yale, volviendo a Stanford en 1987, centro en el que continúa.

Milgrom ha sido muy reconocido no solo por sus investigaciones en el tema de las subastas, sino por su capacidad para el diseño de los mercados; la elaboración de proformas de contratos e incentivos; la economía industrial; la de las organizaciones, finanzas y temas muy relacionados, como reconocía el Comité del Nobel, con la Teoría de Juegos.

Por su parte, **Robert B. Wilson**, también norteamericano, nacido en Geneva, Nebraska, en 1937, licenciado y doctorado en Matemáticas por la Universidad de Harvard, en la que realizó, igualmente, el Master en Business Administración.

Wilson ejerce la docencia en Stanford, y sus principales investigaciones se centran en las interacciones estratégicas; en las cuestiones relativas a situaciones en las que los agentes económicos tienen información limitada y desigual acerca del entorno en el que se desenvuelven los negocios.

Desarrolló la Teoría de las Subastas relativas a objetos con un valor común, un valor cierto de antemano, pero que, al final, es el mismo para todos. Por otra parte, ha mostrado por qué los postores tienden a realizar ofertas por debajo de su mejor estimación del valor común, preocupándose por lo que se denomina “maldición del pagador”, es decir sobre el hecho de pagar demasiado.

Los galardonados han coincidido en la búsqueda de modelos de gran impacto: el logro de la simplicidad en el acceso a los procesos de subastas; cumplir los objetivos que se señalaron al bien subastado, en particular, en el caso de entidades de gestión pública, con mayor trascendencia de la que se observa en procesos estrictamente privados.

En este sentido, la ayuda en la elaboración del pliego de condiciones que promovió el Gobierno norteamericano para la subasta de las frecuencias radioeléctricas, correspondió a Milgrom, por la confianza en la objetividad que tendría el contenido de su propuesta.

Las investigaciones sobre las subastas continúan la línea iniciada por Lloyd S. Shapley (Premio Nobel de Economía en 2012, por sus estudios de la teoría de las asignaciones estables y el diseño de los mercados), que generó y dio nombre a varios teoremas, algoritmos e índices relacionados con las subastas y contratos mercantiles, como forma de oficializar acuerdos entre proveedores y clientes de transacciones económicas. (2)

Wilson, por su parte, ha contribuido a la mejora del rediseño de los mercados, en especial, el eléctrico, a través de la introducción de tarifas multidimensionales, y con ello, contribuido a financiar inversiones para la mejora de la capacidad eléctrica, y reducir, consiguientemente el coste para los usuarios.

Ambos aconsejan la utilización de contratos normalizados que neutralicen o, al menos, reduzcan los riesgos de aquellos, de forma que fueren eficaces en cualquier campo de aplicación, para que derechos y obligaciones de una transacción entre proveedor y cliente, consigan equilibrar sus aspiraciones.

■ Posición de los académicos

Es bien cierto que de los 86 Premios hasta ahora concedidos, 45 han recaído en profesores norteamericanos distribuidos entre los diferentes centros de investigación existentes en el país. Y ello obedece a una razón esencial: que, desde el final de la Segunda Guerra Mundial, el país tiene una gran tradición, sensibilidad y recursos para apoyar a las personas que se dedican a investigar hechos relevantes para los agentes económicos.

Y como decía uno de los críticos habituales en este tipo de circunstancias, “las pujas, bien lo valen”, como forma de homenaje a los que han sido galardonados. (3)

Juan José **Ganuza**, por su parte, Catedrático en la Universidad Pompeu Fabra, al analizar las contribuciones científicas de los galardonados, resalta el valor que estas investigaciones trasladan a la mejora de la vida de los ciudadanos.

Milgrom y Wilson fueron pioneros e hicieron posible que los gobiernos de sus países contribuyeran a la mejora de la competencia, en especial, en los mercados eléctricos, telecomunicaciones y petrolíferos, destacando que el principio fundamental de las subastas es que quien puja puede obtener más beneficio con la

licencia, por lo que suele ir a las manos del que mejor puede explotar el negocio. Es una asignación eficiente, mientras, y a la vez, genera mayor recaudación para el sector público que les solicitó el asesoramiento. (4)

El diario **El Economista**, por su parte, considera que los investigadores vienen estudiando las aplicaciones prácticas de sus descubrimientos por todo el mundo y en contenidos muy diversos. Sobre Milgrom reconocen que formuló un Teoría General de las Subastas que no solo permite trabajar con valores públicos sino también cuestiones privadas, que pueden variar de un postor a otro.

Y de **Wilson**, cómo sus trabajos han mostrado cómo los postores racionales tienden a colocar sus ofertas por debajo de su mejor estimación del valor común, y siempre preocupados por la maldición del ganador, es decir, por ofrecer demasiado y, además, perder. (5)

Jiménez Botías, por su parte, califica muy favorablemente las mejoras conseguidas para la Teoría de las Subastas, en especial, por el diseño de nuevos formatos para las licitaciones y, adicionalmente, que utilizando dicha Teoría, intentan comprender los resultados de las diferentes reglas de licitación y su traslado a los precios finales. (6)

Jorrín, considera que la concesión a Milgrom y Wilson por sus contribuciones a la teoría de subastas y la invención de nuevas formas de subastas, son una rama fundamental de la teoría de juegos.

Considera en su exposición que, en un mundo tan digitalizado, las subastas constituyen un importante mecanismo de asignación de recursos: operaciones de compraventa; concesión de derechos de emisión de gases contaminantes; emisiones de deuda; gestión de la liquidez de los bancos centrales e incluso compras a través de Internet, tratando siempre de rentabilizar al emisor como para limitar las emisiones o moderar los recursos monetarios en circulación.

En los años noventa habían diseñado una serie de protocolos para las subastas cuya aplicación se ha extendido a muchos países del mundo. Y ello ha permitido el acercamiento al logro de la transparencia en las pujas, que permite a los subastadores mejorar la competencia y ajustar los precios.

De manera particular alude a las subastas conocidas como “múltiples rondas simultáneas ascendentes” (en inglés, SMRA), cuando el bien o servicio que se subasta se divide en licencias diferentes con lo que se ofrece la opción de centrarse en una, o en varias de ellas. En este formato de subasta no se entrega el lote a la mejor oferta, sino que se permite una ronda adicional para cerrar cada uno de los lotes, permitiendo a los compradores la opción por mejorar su oferta, descartarla o elevar la oferta en otro lote. Con ello se permite al vendedor maximizar el precio de cada uno de los lotes y, a los compradores, diseñar la estrategia en pro del mejor rendimiento para su inversión. Y, de paso, se descarta el formato de las subastas denominadas en “sobres cerrados”, en la que los compradores asumían un mayor riesgo en las pujas, que podrían conducir a la llamada “maldición del perdedor”, aquella que sucede al comprador con mayor optimismo que, al asignar un precio mayor al lote, pueda terminar perdiendo dinero. (7)

Santacruz inicia su intervención señalando “que ni las urgencias del momento, las modas, ni tan siquiera ciertos temas políticamente correctos” han sido olvidados por la Real Academia de Ciencias de Suecia al otorgar el Nobel a personas dedicadas a una investigación aplicada con relevancia tanto social como en el caso de las políticas públicas. Es el caso de Milgrom y Wilson, dedicados al diseño de mecanismos para la toma de decisiones, individuales y sociales, como son las subastas.

Estima Santacruz que, además, que no solo se dedicaron a las subastas, sino a explorar los mismos fundamentos de la economía de mercado: contratos, instituciones, derechos de propiedad, información y valoración objetiva de bienes y servicios en los mercados. Y que no es, como se ha dicho, que sea un Nobel orientado particularmente hacia la Teoría de los Juegos, “ya que, si así hubiera sido, habría habido un galardonado más: John Robert, coautor con Milgrom en una vieja polémica con la Escuela de Chicago” relativa a los incentivos que podrían obtener los monopolistas instalados en un mercado que puedan bloquear la entrada a nuevos competidores.

Por otra parte, “alude al importante problema de la información, al que considera como un factor más de la producción, en la que en los últimos años se vienen creando mecanismos que, bajo una correcta definición de los derechos de propiedad y unas claras reglas de juego, permitan conocer las preferencias de los consumidores por determinados bienes y servicios y, como es lógico, cuánto estarían dispuestos a pagar por él”.

Para ello considera imprescindible considerar los elementos necesarios para una buena decisión: “correcta definición de los derechos de propiedad; amplitud de la información y su público conocimiento; la existencia de “información privilegiada” que afecta a los precios de mercado; el valor subjetivo y el valor de mercado; las subastas, que, gracias a un determinado diseño, puedan revelar las verdaderas preferencias y valoraciones de los participantes, en especial, cuando el sector público es regulador y/o ordenador del mercado”.

En definitiva, valora positivamente que la Academia Sueca haya otorgado un Nobel a un campo tan rico como necesario, la Economía de la Información, que tan buenos servicios puede generar en licitaciones del sector público. (8)

Benavides resalta en su comentario la importancia del tema de las subastas, a las que los galardonados han dedicado gran parte de su carrera académica e investigadora, en la que el avance de teoría y práctica de estos procesos depende de la creatividad de quienes lideran su desarrollo.

Para ello, realiza una clasificación arbitraria de las modalidades básicas de las subastas según fueren de sobre cerrado, de mejor precio, y de segundo mejor precio; así como las que cuentan con participación abierta y visible, con precios que pueden subir (inglesa) y las que deben bajar (holandesa). Normalmente, el público está más familiarizado con las subastas de sobre cerrado de mejor precio, que usa la mayoría de las licitaciones públicas, y las abiertas de precio ascendente o descendente.

Por otra parte, nos recuerda Benavides que las subastas se realizan desconociendo las valoraciones individuales de los demás jugadores; sobre el número de estos y, en ocasiones, con incertidumbre sobre el valor del objeto subastado. Los postores racionales desean obtener el mayor valor esperado de su participación, objetivo que, a veces, se cambia por el de ganar, algo que puede suceder si el proponente no es el dueño del dinero invertido ni sufre las consecuencias de comprar a pérdida.

Finalmente, las subastas han sido un campo de amplia innovación en los últimos años, y aunque los resultados globales obtenidos son satisfactorios, en ocasiones se llega a un difícil equilibrio entre profundidad analítica, potencia de los resultados y capacidad inmediata de solucionar la asignación en situaciones cada vez más complejas, en las que la venta de paquetes de objetos múltiples, la impa-

ciencia durante el proceso, la aversión al riesgo o el tipo de participante que concurre a ellas, condicionan sustancialmente la racionalidad de su utilización. (9)

El doctor **Concha Vergara** estima que lamentablemente, los beneficios de las investigaciones de los galardonados no han beneficiado a toda la sociedad, sino a los grandes consorcios capitalistas. Estima, igualmente, que se ha comprobado en subastas realizadas en países de Asia, Latinoamérica y África, las subastas traían vicios de origen: generalmente, la obtención de información previa a través de prácticas de corrupción. (10)

El profesor **Domínguez Martínez**, director del Proyecto Edufinet, por su parte, destaca que la aportación no es otra cosa que la consideración de la Economía como si fuera una Ingeniería. Y que el Análisis Económico ha establecido que, mediante un adecuado diseño de los procesos de subasta, pueden lograrse ganancias tanto para subastadores como pujantes, hecho que permite conciliar objetivos aparentemente contradictorios. En definitiva, que los premiados han actuado tanto como investigadores como consultores, aspecto que, decimos nosotros, es de una gran relevancia en el entorno de nuestra alma mater. (11)

El Licenciado **González Karam** estima que el Manual “The Theory of the Syndicates” ejerció una gran influencia entre los estudiantes de Economía Financiera y Contabilidad, en especial, cuando toman decisiones y asumen riesgos de participación en las subastas a modo de la denominada Eficiencia de Pareto. (12).

Y, por su parte, **Álvaro Lodares**, nos asegura que ha sido un Premio Nobel sin sorpresas, ya que tanto Milgrom como Wilson eran favoritos desde hace años. Y que una de las mayores críticas a la Teoría de las Subastas es que, a menudo, propone mecanismos óptimos que parten de complicadas estructuras de información, sin olvidar que sus obras han mejorado considerablemente la concepción que de esta se tenía hasta el momento presente. (13)

José Barta, experto en Estrategia de Mercado, estima que las investigaciones de los premiados dejan al descubierto una asignatura pendiente del sector inmobiliario español. Sin embargo, valora que se les reconocieron grandes éxitos en las denominadas Subastas de Rondas Múltiples Simultáneas, que ayudaron a las autoridades norteamericanas a mejorar sus ingresos en algunas en las que se aplicaron, como la referida a la licitación de la venta de frecuencias de radio a operadores de telecomunicaciones. Y, por otra parte, que han evitado los problemas de

algunas subastas judiciales, eliminando las ventajas de los “subasteros”, aunque no mejoró la información aportada, al tiempo que eliminó el principal aliciente de una subasta: la sucesión de pujas con la consiguiente mejora del precio final. (14)

■ **El Premio, desde la perspectiva de los medios informativos**

Para **Alcelay** y otros comentaristas, los galardonados han ido mucho más allá de investigar sobre las subastas. Basándose en la Teoría de los Juegos, extendieron su campo de actividad a otras áreas de la vida económica y social. Una de ellas, la estimación del valor de la reputación y sobre el modo en que puede ayudarse a grupos humanos a través de la orientación, a la cooperación, sin olvidar cuestiones concretas como, por ejemplo, determinar la lógica de la decisión de hacer regalos. (15)

Álvaro Sánchez valora particularmente que la Real Academia de Ciencias de Suecia haya reconocido que sus investigaciones han revolucionado este campo a través de la creación de un marco más eficiente para compradores y vendedores, consiguiendo maximizar los ingresos de las arcas públicas en los mercados eléctricos, telecomunicaciones y petróleos. El diseño de las subastas ha sido copiado, por su calidad, en otros lugares, como en el caso de España en el período 2016-2018 para las del mercado de la electricidad.

Estiman, igualmente, que estamos ante unos expertos que son considerados como “gigantes de la economía”.

Y, por último, que con esta concesión se consolida el dominio norteamericano en los agraciados por el Nobel. A fecha de hoy, han sido 45 ciudadanos del país del total de 86 que se concedieron desde su inicio en 1969. La Real Academia estima que las inversiones en ciencia e investigación contribuye de una manera decisiva a que los científicos radicados en su territorio sean mayoritariamente reconocidos. (16)

Clark, por su parte, hace historia de la evolución de los modelos de subastas que, a partir de 1994, entran en una fase de perfeccionamiento, incluso, antes de la aparición del medio Internet, para tras ello, se ampliara ostensiblemente la validez e importancia de dichos modelos. Cuando una persona abre su ordenador

personal, los anunciantes ocupan un espacio importante, precisamente, por el anuncio de una subasta.

Y ello es de tanta actualidad que, hasta la asignación de frecuencias radioeléctricas, como ya se ha dicho, o la asignación de cuotas de emisión de anhídrido carbónico, será crucial en los próximos años. (17)

La cadena **BBC** también se hizo eco de la concesión del Nobel al tema de las subastas. Porque están en todas partes, y se usa por el público de manera habitual para compras y ventas de artículos en sitios populares de internet.

Se refiere a Wilson como el iniciador de las subastas denominadas de “valor común”, valor que se desconoce de antemano pero que tiene el mismo referente para todos los participantes. Y que ayudan a explicar cómo los postores racionales deberían hacer sus ofertas para maximizar el conocido como “valor esperado”, mientras evitan ser damnificados por la denominada “maldición del ganador” que ocurre cuando el ganador de una subasta termina ofreciendo mucho más de lo que vale el objeto subastado, y termina perdiendo. (18)

Y el diario económico **Cinco Días**, recoge la opinión de Göran Hansson, secretario general de la Academia sueca, que considera que los galardonados han sido reconocidos por sus mejoras en la teoría de las subastas, así como la invención de nuevos modelos de estas, que han ayudado a facilitar las transacciones difíciles de vender por métodos tradicionales. Es el caso de las frecuencias del espectro radioeléctrico.

La Academia explica que la gente vende siempre bienes o servicios al mejor postor, o las compra al que hace la oferta más barata. Actualmente, los objetos de alto valor cambian de mano diariamente a través de las subastas, ya sean de tipo doméstico, objetos de arte, antigüedades, valores mobiliarios, minerales y energías, sin olvidar las que promueven las entidades públicas.

Wilson desarrolló la teoría para las subastas de objetos con un valor común, mientras que Milgrom formuló una teoría más general para las subastas, que no solo permitía valores comunes, sino también valores privados que pueden variar de un oferente a otro.

Nos recuerda el rotativo que las investigaciones de los galardonados han podido incorporar progresivamente a las subastas temas como las franjas horarias de aterrizaje en los aeropuertos o, las aludidas frecuencias radioeléctricas y, en general, para subastar muchos objetos interrelacionados simultáneamente, en nombre de un vendedor que esté motivado por un amplio beneficio social en lugar de un ingreso máximo, hecho especialmente destacado por el portavoz de la Academia. (19)

El diario **El Mundo** reconoce que los galardonados fueron distinguidos por su trabajo innovador y utilizado, particularmente, en las subastas para la asignación de las frecuencias radioeléctricas, así como otras invenciones de nuevos formatos para ellas.

Se destaca que el origen de estas investigaciones se sitúa en Wilson, que fuere director de la tesis doctoral de Milgrom, defendiendo ambos el protocolo de subasta que utiliza la Comisión de Comunicaciones norteamericana para distribuir las frecuencias celulares de las compañías telefónicas.

Según Google Scholar, las publicaciones de Milgrom han sido citadas en más de 53.000 ocasiones, ocupando puestos editoriales en revistas como *American Economic Review*, *Econometrica* y *Journal of Economic Theory*, siendo, además, miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, así como de la Academia Americana de Artes y Ciencias.

En referencia a Wilson, destaca su tesis sobre la Investigación Operativa y la programación cuadrática secuencial; su investigación sobre el diseño de tarifas no lineales y la autoría del manual mundial de referencia en este tema “Non linear pricing” donde profundiza sobre los múltiples casos bajo los que las empresas pueden, a través de la discriminación de precios, segmentar los mercados utilizando precios no lineales, y siempre buscando la aplicación práctica de sus investigaciones. (20)

Finalmente, **Teitelbaum**, en un comentario a las pocas fechas del anuncio de los nombres de los galardonados, estimó que la Fundación del Nobel había compensado a los guardianes académicos del sistema capitalista. Que, como novedad, habían introducido modelos matemáticos que ayudarían a lograr el precio de equilibrio. Que sus conclusiones son ajenas a la explicación de cómo funciona la economía real, sin aportar nada a lo que se conoce como economía política. (21)

■ Las principales apuestas de concesión

Santacruz se refiere a los posibles candidatos al Nobel, antes de su concesión, en un momento crucial como el que atravesamos con ocasión de la gran pandemia del Covid-19, pandemia que podría llevarse no menos del 5% de la riqueza mundial.

Y nos recuerda los apuntes de la publicación “Clarivitates Analitics” en la que se ofrece algunos de los que principales seguidores del Nobel consideran seguros candidatos:

- El contraste Dickey-Fuller, con el que parece puede conocerse si una magnitud depende o no de lo sucedido en período anterior.
- Los investigadores David Dickey y Wayne Fuller, relacionados, igualmente, con la anterior investigación.
- Igualmente, Philips-Perron, que con su aplicación pueden detectar cambios estructurales en los patrones de conducta de las series de datos, hoy aplicándose en la economía medioambiental y climática, así como en los mercados financieros.

Steven T. Barry, James A. Levinson y Ariel Parker, creadores del método BLP, que permite estimar la demanda de un bien o servicio a través de una combinación de grandes bases de datos, utilizando variables en términos de probabilidad, tanto para las cantidades demandadas como de sus precios.

Claude Goldin, de la Universidad de Harvard, estudiosa de los efectos de la maternidad sobre la carrera profesional de las mujeres, la desigualdad salarial de las políticas de igualdad, y temas conexos, etc. (22)

La Real Academia Sueca no tuvo a bien reconocer la apuesta de Clarivitates, como es habitual en su independencia tradicional de criterio. No hemos de olvidar que su Comité Técnico consulta a unos tres mil expertos, de los que preselecciona entre 250-300 de ellos, número que se eleva a la Fundación del Nobel que, finalmente, vota al ganador o ganadores.

Todo ello podría permitir que, algunas de las personas citadas en este capítulo, sean reconocidas y galardonadas en próximas convocatorias.

■ Consideraciones finales

En primer lugar, hemos de destacar que la orientación de la Academia se ha polarizado en galardonar a investigadores que analizan temas muy concretos de la vida económica. Es una diferencia importante con lo que sucedió en los primeros años de los Nobel de Economía: Frisch, Tinbergen, Samuelson, Friedman, etc., destacaron por su contribución al conocimiento de problemas generalmente de tipo macroeconómico y conceptual. En los años siguientes fueron combinándose las distinciones a economistas teóricos con los que realizaban aportaciones muy concretas a alguna faceta particular de la ciencia económica.

Está generalizada la positiva valoración que la mayor parte de los analistas que hemos incluido en este trabajo hacen de la concesión a Milgrom y Wilson, expertos matemáticos en su origen, pero que reorientaron su actividad investigadora al desarrollo de aplicaciones prácticas a problemas habituales entre los agentes económicos. Este es el caso de las **subastas**, unas operaciones cada vez más numerosas en todo tipo de entornos, ya sean promovidas por instituciones públicas como por empresas privadas. Dichas subastas contribuyen a generar para los actores una cualificada información del bien o servicio del que se trata, en especial sus características, valores y precios, haciendo que los que participan en ellas vean garantizados sus derechos y obligaciones en la elección que considerada más adecuada a sus intereses. Si en el caso de las primeras, la obtención del precio de equilibrio ha permitido a los consumidores importantes economías y garantías de la calidad del servicio que reciben. Y, en el caso de las privadas, porque la formación de los precios sigue una lógica económica que facilitará la transparencia en operaciones ulteriores.

Como sostenía la Academia, las subastas están en la vida desde tiempos remotos e, incluso, en el Derecho Romano ya se utilizaban para la defensa de las propiedades del Estado. Posteriormente, fue utilizada en los procedimientos de apremio, puesto que era un método adecuado para convertir en dinero los bienes que generaba la operación de embargo. En el caso español, hay muchos tipos de subastas, bien sean las judiciales, reguladas por la ley de Enjuiciamiento Criminal; las que se conocen con el nombre de convenios de colaboración; las utilizadas en las ventas con ayuda de especialistas en un sector determinado, el inmobiliario, por ejemplo; las que realizan entes públicos, la Agencia Tributaria, Seguridad Social, Comunidades Autónomas, Diputaciones, Ayuntamientos, etc. Que permiten subastar todo tipo de bienes, ya sean viviendas, locales comerciales, medios

de transporte, solares, fincas rústicas, objetos de arte, maquinaria, etc. Todo un amplio espectro en el que la subasta encuentra su medio habitual.

Han sido valiosas las aportaciones del estamento docente nacional, si bien, en comparación con anteriores ocasiones, han denotado menor interés por los temas de las subastas. La pandemia que atravesamos y otras cuestiones colaterales de corte sociopolítico, pueden justificar esta abstención.

Evidentemente, existen algunas contradicciones en las valoraciones que realizaron alguno de los tratadistas. Ello es lógico en un mundo en el que son muchos los que opinan sobre los criterios que utiliza la Fundación Nobel al elegir a sus galardonados. Pero hemos de asumirlo como algo positivo en los que el contraste de pareceres está en la esencia del adecuado progreso de la investigación.

Reiteramos un breve comentario sobre la posición de Hayek, reconocido economista de la Escuela austriaca, que se mostraba contrario sobre la concesión del Premio a una persona concreta. El mismo fue reconocido con el galardón en 1974 y no sería justo calificarle negativamente por las valoraciones que previamente había realizado.

En definitiva, estamos ante una aportación que será muy bien recibida por los agentes económicos y por el conjunto de la sociedad: genera información cualificada sobre la estructura de las transacciones comerciales; facilita las operaciones con medios y protocolos sencillos; racionaliza los precios de bienes y servicios y, en definitiva, constituyen un motivo de reconocimiento para Milgrom y Wilson que, con otros investigadores de temas conexos, y el apoyo de medios instrumentales como Google, Yahoo y Microsoft, han posibilitado operaciones muy importantes tanto en los mercados de valores como en los publicitarios.

Finalmente, debemos expresar nuestro reconocimiento y gratitud a la Fundación Ramón Areces que, desde hace años, pone a disposición del público las aportaciones de los investigadores en los campos específicos de los Premios Nobel. Con su edición permite acceder a muchas personas interesadas en los avances de las ciencias, noticias a las que no llegan siempre las de los medios de comunicación.



Paul. R. Milgrom



Robert B. Wilson





■ Referencias bibliográficas de los galardonados

Agradecemos a la Biblioteca de la Universidad Autónoma de Madrid el haberlos facilitado algunos de los títulos directamente relacionados con las investigaciones de Milgrom y Wilson sobre la Teoría de las Subastas, que se relacionan seguidamente:

- “Economía, organización y gestión de la empresa”, Milgrom, P.R. y John Roberts. Ediciones Ariel. 1993.
- “Dynamics of social, political, and economic institutions”, Avinash K. Dixit. Eva M. Meyersson Milgrom; Milgrom, P.R. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011.
- “Matchings with contracts”, Hatfield, J.W; Milgrom, P.R. Nashville: American Management Association. 2005-2008. Vol. 95.
- “The limited influence of unemployment on the Wage Bargaining”, Hall, Robert E.; Milgrom, P.R. The American Economic Review. 2008. Vol. 98.

- “The surveys: auctions and entry deterrence”, Wilson, R.B. Stanford University. 1990.
- “Two algorithms:stable equilibria and multiproducts tariffs”, Wilson, R.B. Stanford Institute. 1990.
- “Capacity pricing”, Shmuel R. Oren.; Robert Wilson; Stephen Smith. Stanford California. 1982.
- “Bargaining with private information”, Kennan, John; Robert B. Wilson. Stanford California. 1990. (23)

Estamos seguros que con esta relación estarán en condiciones de acceder a estas y otras investigaciones de naturaleza similar.

■ Bibliografía

- (1) Fredriksson, Peter. Presidente del Comité de la Fundación Nobel. Estocolmo, 10 de octubre de 2020.
- (2) Morales-Arce, R (2020) Premio Nobel de Economía 2019. Fundación “Ramón Areces”. Cascales Angosto, Mayor Zaragoza y Ortiz Melón. Madrid, 2020. Página 208.
- (3) Carbó, Santiago. (2020). Catedrático de Fundamentos del Análisis Económico. Universidad de Granada.
- (4) Gana, Juan José (2020). Páginas económicas de *El País*. Madrid, 12 octubre 2020.
- (5) El Economista. EFE. Diario económico. Madrid, 12 octubre 2020.
- (6) Jiménez Botías, Max. “*El Periódico*”. Barcelona, 12 octubre 2020.
- (7) Jorrín, J.G. “Milgrom y Wilson ganan el Nobel de Economía por sus estudios de las subastas”. @jgjorrin.
- (8) Santacruz Cano, J. Un Nobel merecido para la Economía de la Información, Madrid, 12 octubre 2020.
- (9) “Subastas: la ingeniería para la economía”. Benavides Estévez, Juan. Investigador de Fedesarrollo y Profesor de la Universidad de Los Andes. Bogotá y Cartagena. Colombia, 16 octubre 2020.
- (10) Phd Vergara Concha, Mario. *Noticiero Digital*. Chile, 14.10.2020.

- (11) Domínguez Martínez, J.M. Catedrático Hacienda Pública. Universidad de Málaga. Proyecto Edufinet. Málaga, 3.11.2020.
- (12) Ldo González Káram. *El Heraldo SLP*. México.
- (13) Lodares, Alvaro. *Estrella Digital*. 8.12.2020.
- (14) Barta, José. *Idealista News*. 19.11.2020.
- (15) Alcelay, S. Diario *ABC*. Madrid, 13.20.2020.
- (16) Sánchez, Álvaro. Diario *El País*. Madrid, 12.10.2020Clark, Timothy. AFP. Madrid, octubre 2020.
- (17) Clark, Timothy. AFP.
- (18) BBC News Mundo. 12.10.2020.
- (19) “Milgrom y Wilson ganan el Nobel de Economía 2020 por la invención de nuevos formatos de subastas”. Diario *5 Días*. Madrid, 12 octubre 2020. CEST.
- (20) Diario “*El Mundo*”. “Paul R. Milgrom y Robert B. Wilson, Premio Nobel de Economía 2020”. Madrid, 12 de octubre 2020.
- (21) Teitelbaum, Alejandro. *Rebelión*. 19.10.2020.
- (22) Goldin, Claude. Clarivitates. Harvard University.
- (23) Biblioteca. Universidad Autónoma de Madrid.
- (24) Anexo: los Premios Nobel de Economía 1969-2020.

■ **Anexo: los Premios Nobel de Economía 1969-2020 (24)**

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 **Bertil G. 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 Harsanyi** (Hungría), **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** (Canada). 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 **Cristopher 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 relativas a los efectos económicos del cambio climático.
- 2019: **Banerjee, Abhijit** (India); **Duflo, Esther** (Francia) y **Kremer, Michel** (USA). Por su aproximación experimental al alivio de la pobreza global.
- 2020: **Milgrom, Paul R.** (USA) y **Wilson, Robert B.** (USA). Por sus investigaciones sobre la teoría de las subastas.

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



| FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES