

Septiembre de 2014

Número 181

Publicación trimestral

SEBBM



**Vida
artificial**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

SEBBM
SEBBM

La SEBBM contribuye al progreso de la ciencia

Con un crecimiento continuado neto de 50 socios al año, que se traduce en más de 3500 socios actuales, 20 grupos científicos y 1000 inscritos a cada uno de nuestros congresos, promovemos la sociedad basada en el conocimiento.

Pero no estamos solos...

LOS SOCIOS PROTECTORES CONTRIBUYEN AL PROGRESO DE LA SEBBM

asebio

BIO-RAD

eppendorf

Fisher Scientific
Part of Thermo Fisher Scientific



gsk
GlaxoSmithKline

M
MEDICAL HILLTOPS

PanReac
AppliChem
ITW Reagents

Promega

Roche

SIGMA
Life Science

VIAJES
El Corte Inglés

WALDNER

porque son de los nuestros*

* «Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán categoría de socios, podrán participar y votar en las asambleas generales y recibir la misma información y publicaciones que los socios ordinarios (...)

Más información sobre la figura de socio protector en comunica@sebbm.com o llamando al 93 231 12 00

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

SEBBM

Número 181 – Septiembre 2014

SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.

© SEBBM. Los artículos y colaboraciones reflejan la opinión de sus autores y no necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza la reproducción del contenido, siempre que se cite la procedencia.

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

Rodríguez San Pedro, 2. 2ª Pl.
Dpcho 210 – 28015 Madrid
Tel.: 91 561 33 81 – Fax: 91 561 32 99
e-mail: sebbm@sebbm.es
http://www.sebbm.es

Editor: Miguel Ángel de la Rosa

Editor honorario: Joan J. Guinovart

Editor adjunto: Joaquim Ros

Consejo editorial: Miguel Ángel de la Rosa,
Joan J. Guinovart, Xavier Pujol,
Federico Mayor Menéndez,
Jaume Estruch, Joaquim Ros,
Vicente Rubio

Director: Xavier Pujol Gebellí

Secciones:

Crítica de libros: Juli Peretó

Ciencia en autonomías: José María Vega

Educación universitaria: Ángel Herráez

Sociedad: César de Haro

Coordinación del número 181:

Francesc Posas

Publica: Rubes Editorial, S.L.

Sicilia, 253, 6º 4ª – 08025 Barcelona

Tel.: 93 231 12 00 – Fax: 93 231 12 01

e-mail: rubes.editorial@rubes.es

Publicidad: comunica@sebbm.com

ISSN: 1696-473X

Depósito legal: B-2470-99

Impresión: Gráficas Rey

Edición digital: www.sebbm.com/revista



TRIBUNA

Del diagnóstico a la acción	2
Federico Mayor Menéndez	

EDITORIAL

La carrera científica	3
Miguel Ángel de la Rosa	

DOSSIER CIENTÍFICO

Vida artificial	4
Francesc Posas	

Vida real, vida artificial	5
Ricard Solé y Francesc Posas	

La biología sintética como fuente de vida artificial	10
Javier Macía Santamaría	

Hacia una biología alternativa	15
Carlos Rodríguez Caso	

ENTREVISTA

Sydney Brenner	
«La educación es la única manipulación posible para mejorar al ser humano»	19
Xavier Pujol Gebellí	

POLÍTICA CIENTÍFICA

El desembarco de la financiación colectiva de la ciencia	23
Xavier Pujol Gebellí	

¿Fiscalizar a cualquier precio?	26
Enrique J. de la Rosa	

A FONDO	29
----------------------	----

REFERENCIAS	30
--------------------------	----

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Más cine, por favor	32
Ángel Herráez	

CIENCIA EN AUTONOMÍAS

La ciencia en el País Vasco: en el camino de serlo	37
Begoña Ochoa	

SOCIEDAD

Premios SEBBM 2014 (resúmenes)	42
---	----

Otros premios	45
----------------------------	----

Distinciones	45
---------------------------	----

La SEBBM participa en la Semana de la Ciencia de Madrid	45
--	----

Young Scientist Program (YSP) 2015 en Brasil	45
---	----

RESEÑA

Los desafíos sociales del siglo XXI y la biología	46
José Pío Beltrán	

Cuando literatura y ciencia encajan	47
Paola Marco i Casanova	

CATABOLITOS	48
Néstor Macià	

Del diagnóstico a la acción

Federico Mayor Menéndez

Los medios de comunicación nos recuerdan con frecuencia que numerosos temas candentes (degradación del medio ambiente, enfermedades infecciosas emergentes, acceso a nuevos medicamentos...) requieren decisiones basadas en criterios científicos. Es importante, por tanto, que existan (y se utilicen) los procedimientos de consulta adecuados entre los gobiernos y la comunidad investigadora, y también que los propios científicos puedan hacer oír su opinión en aquellos temas que lo demanden.

Las sociedades científicas pueden desempeñar un papel relevante en ambas vertientes. Un buen ejemplo a escala internacional son FEBS y EMBO (que celebran estos días en el congreso conjunto de París su 50 aniversario), que han tenido un notable impacto en el diseño de políticas científicas europeas y en difundir entre los ciudadanos los avances de la bioquímica y la biología molecular.

Como hemos reiterado muchas veces desde la SEBBM, la importancia de la I+D para el bienestar y el desarrollo económico de las naciones precisa un apoyo estratégico a largo plazo por parte de las

Administraciones Públicas, con amplio consenso político. Esta es precisamente una de las conclusiones del recientemente publicado «Informe de expertos internacionales sobre el Sistema español de Investigación e Innovación», encargado por el Ministerio de Economía y Competitividad. Otros apartados del mencionado informe se refieren a los necesarios cambios en la estructura de la carrera investigadora y a las reformas que permitan una mayor autonomía de gestión a universidades y organismos de investigación. Por otra parte, el «Informe Cotec 2014 sobre Tecnología e Innovación en España» destaca como muy preocupante el aumento de la edad media de nuestros investigadores y el que nuestro país continúe alejándose en sus indicadores de I+D de países de referencia en Europa, que durante estos años de crisis económica no han disminuido, sino aumentado, su inversión en investigación.

Debemos revertir cuanto antes estas tendencias. Es hora de transitar desde los diagnósticos a los tratamientos. Aunque en las últimas semanas se han producido acontecimientos positivos, como la resolución de diversas convocatorias del Plan Nacional y el lanzamiento de las próximas, siguen haciendo falta medidas de

calado que permitan recuperar la confianza de la comunidad científica y poner las bases para un ritmo de crecimiento sostenido y sostenible de nuestro sistema de I+D.

Aprovecho esta Tribuna para agradecer a los miembros del Comité Organizador del XXXVII Congreso SEBBM en Granada su esfuerzo para que todos los asistentes al mismo podamos disfrutar estos días de septiembre del programa científico que han preparado, así como de las actividades satélite y de divulgación previstas en el magnífico entorno de esta ciudad. También para reconocer a los miembros de la Comisión de Admisiones y de la Junta Directiva que terminan ahora sus funciones, por su dedicación y por la excelente tarea realizada. Muchas gracias en particular a Enrique de la Rosa, Marta Cascante y Juan Luis Ramos como responsables durante estos últimos cuatro años de Grupos científicos, Cónsules y Patrocinadores, respectivamente, y a Isabel Varela Nieto, secretaria saliente, que entre otras muchas cosas ha impulsado de forma decisiva nuestras actividades de divulgación. La SEBBM seguirá contando con el consejo y buen hacer de todos ellos. #

FEDERICO MAYOR MENÉNDEZ ES PRESIDENTE DE LA SEBBM

SOCIOS PROTECTORES

ASEBIO

Príncipe de Vergara, 55, 5º B
28006 Madrid
Tel.: 91 210 93 10

Bio-Rad Laboratories, S.A.

Caléndula, 95, Ed. M - Mini Parc II
28109 Alcobendas
(Madrid)
Tel.: 91 590 52 00

Eppendorf Ibérica, S.L.U.

Avda. Tenerife 2 - Edificio 1
28703 San Sebastián de los Reyes
(Madrid)
Tel.: 91 651 76 94

Fisher Scientific

Luis I, 9
28031 Madrid
Tel.: 91 380 67 10

Fundación Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía, MEDINA

Avda. Conocimiento, s/n.
Parque Tecnológico Ciencias de la Salud
18100 Granada
Tel.: 958 99 39 65

GlaxoSmithKline

Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)
Tel.: 91 807 40 00

La carrera científica

Miguel Ángel de la Rosa

A finales de mayo, la revista *Quo* presentaba la primera selección española de la ciencia, selecto grupo de trece científicos entre los que se encontraban algunos de los socios de SEBBM más prestigiados. En el acto de presentación, que tuvo lugar en la sede central del CSIC, se hizo hincapié en el conjunto de valores que comparten futbolistas y científicos. En efecto, esfuerzo, vocación, constancia, entrega o dedicación son palabras que asociamos con normalidad al éxito en el deporte y en la ciencia, y no cabe duda de que son los principios que imperan en el ámbito deportivo... ¿pero de verdad son estos los valores que se premian y estimulan en nuestros laboratorios?

En toda carrera deportiva el objetivo es llegar a la meta y, si es posible, llegar el primero. Atendiendo a tan obvia premisa, es asimismo obvio que la única fórmula de éxito es el trabajo continuo y la capacitación, es decir, el desarrollo de las aptitudes tanto innatas como adquiridas del corredor hasta llegar a alcanzar el plus diferencial del ganador.

Todo esto parece una perogrullada, como tan de Pedro Grullo es decir que el espíritu deportivo y el juego limpio se basan

en que todos los concursantes deben competir en igualdad de condiciones, o sea, igualados en la línea de salida... ¿Y si Pedro Grullo nos dijera que las carreras deben finalizar con todos los concursantes igualados en la meta, que no en la salida? Nadie dudaría en responderle con asombro y energía al otrora también llamado Pero que está contraviniendo el más elemental *principio de la contradicción*, una de las leyes clásicas del pensamiento lógico: «*nadie puede creer al mismo tiempo y en el mismo sentido una proposición y su negación*». ¿Se imaginan a Fernando Alonso en plena competición sin competir, en plena carrera sin correr, esperando en la pista a los rezagados para cruzar todos juntos la línea de llegada?

Al igual que hablamos de «carrera deportiva», con frecuencia nos referimos a la «carrera académica», o a la «carrera científica». La competición con otros laboratorios por conseguir un descubrimiento concreto es usual en la arena internacional y en buena medida se asemeja a la competición deportiva. Es la lucha de los más preparados y esforzados por llegar primero a la meta. ¿Por qué, sin embargo, no impregnan nuestras aulas y laboratorios el espíritu de superación que domina el ambiente deportivo? ¿Por qué asimilamos con normalidad el concepto de élite

en el deporte y no en la ciencia? España apostó hace años por las élites deportivas, siendo hoy modelo y envidia del mundo, mas no por las élites académicas. ¿Se imaginan que hubiera sido al revés?

Sería encomiable que la Universidad y, en conjunto, el sistema español de ciencia y tecnología se rigieran por las mismas reglas que el deporte, esto es: cuidar sus respectivas canteras de jóvenes, seleccionar y promover a los mejores, ofrecerles un ambiente óptimo de trabajo y diseñar una trayectoria de futuro bien definida... sin contravenir el antes citado *principio lógico de la contradicción*. El espíritu que impera en los Centros de Alto Rendimiento (CAR), complejos deportivos diseñados para asistir en forma integral a los deportistas de élite con modernas técnicas de apoyo, deberían ser el ejemplo a seguir por los *campus* universitarios y los institutos de investigación. Todo ello, por supuesto, asumiendo la competición en igualdad de condiciones, es decir, partiendo de un sistema efectivo de equiparación social e igualdad de oportunidades, así como de selección y promoción de los más capacitados y esforzados.

¿Marcará la selección de *Quo* el punto de partida para la creación de auténticos CAR de la ciencia española? #

MIGUEL ÁNGEL DE LA ROSA ES EDITOR DE SEBBM

SOCIOS PROTECTORES

Merck Millipore

Bioscience Division
BP 307 -
78054 St Quentin en Yvelines
Cedex
France

Panreac - AppliChem

Polígono Pla de la Bruguera
C/ Garraf, 2
08211 Castellar del Vallès
(Barcelona)
Tel.: 937 489 400

Promega Biotech Ibérica, S.L.

Avda. de Bruselas, 5, 3ª planta
28109 Alcobendas
(Madrid)
Tel.: 91 490 45 42

Roche Applied Science

Avda. de la Generalitat, s/n
08190 Sant Cugat del Vallés
(Barcelona)
Tel.: 93 548 40 00

Sigma-Aldrich Química S.A.

Ronda de Poniente, 3
28760 Tres Cantos (Madrid)
Tel.: 91 657 49 96

Viajes El Corte Inglés

Teniente Borges, 5
41002 Sevilla
Tel.: 954 506 605

Waldner

Ciudad de Frias, 17. 28021 Madrid
Tel.: 917 232 433

Vida artificial

Francesc Posas

El término *vida artificial*, acuñado en 1986 por Christopher G. Langton, refiere a un gran abanico de posibilidades que van desde modelos matemáticos que simulan células, tejidos u organismos a la bioquímica y biología molecular que hay detrás de esos posibles modelos teóricos. A pesar de que esto pueda parecer ciencia ficción, en muchos aspectos, y gracias a lo que se conoce como la biología sintética, ya estamos muy cerca de poder crear, manipular y diseñar células y organismos con nuevas propiedades y características a partir de elementos conocidos. Este número especial de la *SEBBM* sobre vida artificial incluye tres artículos del grupo de Sistemas Complejos (Universitat Pompeu Fabra) en los que se hace una reflexión de lo que es y lo que puede significar la vida artificial, así como lo que implica recorrer el camino hacia ella.

En el primer artículo, Ricard Solé nos presenta una visión amplia del concepto de vida artificial. Aquí se describe cómo la manipulación de sistemas vivos, junto con la posibilidad de recrear física o virtualmente las grandes transiciones de la evolución, está abriendo camino a una nueva forma de comprender la vida. En este artículo se discute el papel del ordenador y el de la generación de sistemas

artificiales en los avances en el laboratorio a través de la biología sintética. Cómo esta nos permite manipular células vivas y su papel en la redefinición de las fronteras entre disciplinas. Este campo no se propone tan solo comprender la biología en toda su complejidad, sino también emplear todo aquello que esta nos ofrece a nivel celular y molecular para diseñar, construir y programar nuevas formas de vida y, además, abre la posibilidad de recrear o reinventar la evolución.

Cuando evocamos lo que puede significar vida artificial acuden a nuestra mente imágenes de algún tipo de dispositivo electrónico o robot capaz de emular el comportamiento humano. Sin embargo, en el segundo artículo, Javier Macía Santamaría nos presenta una alternativa a la denominada vida artificial. Esta es el diseño y creación de nuevos organismos a partir del ensamblaje de diferentes partes o elementos procedentes de otros organismos vivos, definiendo así la nueva disciplina de la biología sintética. Estos organismos modificados dan lugar a nuevos organismos capaces de responder a determinados estímulos de una forma programada, controlada y fiable. Esto incluye desde protocélulas a la creación de células a partir de un DNA exógeno. Aquí se menciona que, sin duda, la biomedicina será una de las áreas que mayores beneficios obtendrá de estos nuevos

avances, con aplicaciones en terapia génica o la regeneración de tejidos.

En el tercer artículo, Carlos Rodríguez Caso plantea la necesidad de generar una biología alternativa en el desarrollo de nuevas formas de vida artificial. A partir de la creación de moléculas con una química distinta, ortóloga, a nuestra genética. La base de este conocimiento se basa en la xenobiología, una disciplina a caballo entre la química, la biología y la astrobiología. La aplicación de este conocimiento se plantea desde la biología sintética como una solución para la construcción de sistemas genéticos bioseguros. Esta nueva biología se basa en la capacidad de crear sistemas alternativos tanto de replicación como de transcripción y traducción.

En conclusión, este dossier monográfico nos muestra un espectro de la vida artificial y su relación con la biología sintética que, sin duda, abre las puertas a un nuevo mundo en la biología. #

.....
Francesc Posas

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE SEÑALIZACIÓN CELULAR, UPF
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
UNIVERSITAT POMPEU FABRA,
BARCELONA

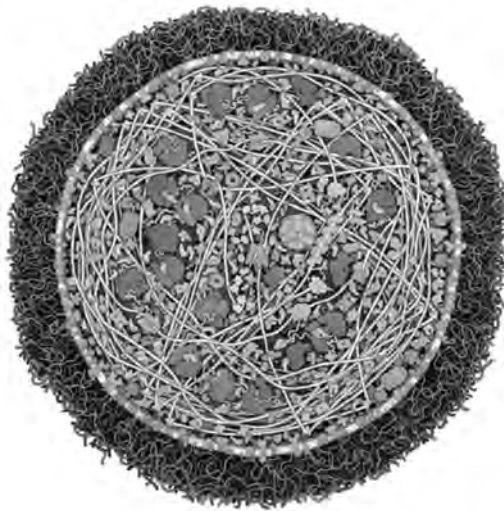
Vida real, vida artificial

Ricard Solé y Francesc Posas

La manipulación de sistemas vivos, junto con la posibilidad de recrear las grandes transiciones de la evolución mediante el empleo de robots u otros sistemas de simulación artificial, está abriendo camino a una nueva forma de comprender la vida a la vez que la reinventamos.

El historiador de la ciencia George Dyson escribió en una ocasión: «Hay algo en las máquinas abandonadas que evoca una mezcla de miedo y esperanza. Cuando una máquina se detiene, nos enfrentamos con lo que quiera que sea que separa la muerte de la vida». Dyson reflexionaba en su ensayo acerca de la historia reciente de los ordenadores, su rápido ascenso como tecnología dominante desde los años cincuenta del siglo pasado y el papel que estos han desempeñado en nuestra percepción de la vida o la mente. Pero los antecedentes se remontan al siglo XVIII, en pleno auge de construcción de autómatas mecánicos, capaces ya entonces de tocar el violín o la flauta. En aquella época las máquinas con apariencia humana eran acogidas con una mezcla similar de asombro y aprensión. Un magnífico autómata inventado por el francés Jaquet-Droz escribía con impecable caligrafía: «Pienso, luego existo». En una gira por España, el ingeniero y su máquina terminaron pasando (juntos) por la cárcel, al considerar las autoridades que aquella creación mecánica era una terrible herejía. El asombro y la magia de los autómatas nunca se han apagado, al igual que las

profundas implicaciones que generan. El filósofo Ludwig Wittgenstein se preguntaba: «¿Podría una máquina pensar? ¿Podría sentir dolor?». Las preguntas siguen abiertas, aunque tal vez las respuestas estén pronto a nuestro alcance.

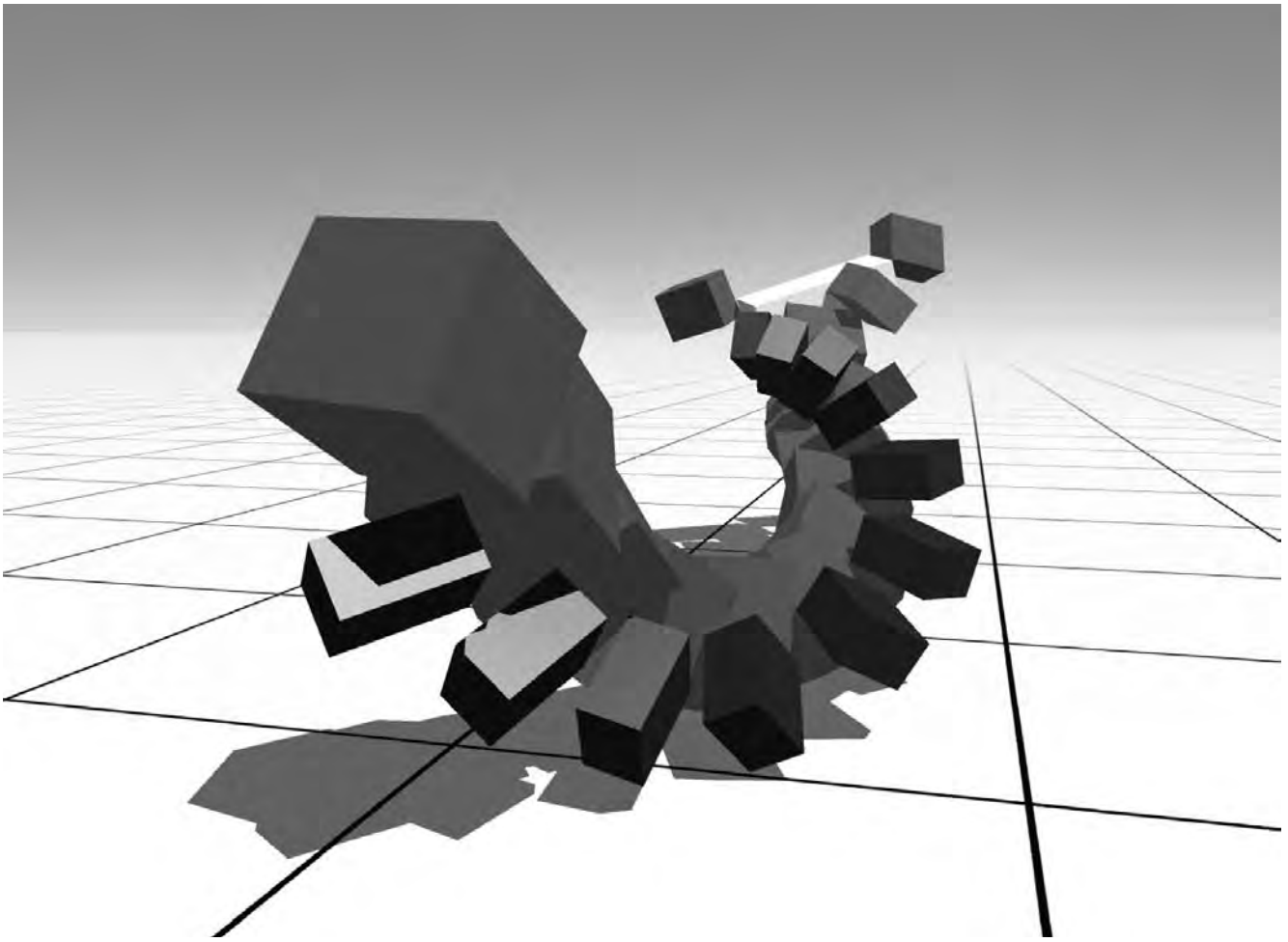


Incluso las células más simples, como *Mycoplasma genitalium*, presentan una enorme complejidad estructural y funcional. Los científicos están intentando reducir su complejidad al mínimo empleando técnicas moleculares y computacionales.

Fuente imagen: Cortesía de R. Goodsell.

Pocos estudiosos de la mente dudan de que un robot adquiera algún día concien-

cia de sí mismo. Ya existe un robot que se reconoce a sí mismo en un espejo, pero ninguno es capaz de interrogarse acerca de su propia existencia. Cuando eso ocurra, empezaremos a comprender la naturaleza de la conciencia humana, que en muchos sentidos es un gran misterio. Llegará el día en el que una célula sintética sea creada en el laboratorio, generada a partir de elementos químicos inertes, tal vez alejada de la química de lo vivo. Por primera vez estaremos recreando procesos que no se han dado en nuestro planeta desde que la vida emergió en este, hace miles de millones de años, y a partir de ahí podremos empezar a responder a la pregunta de cómo se originó la vida. Tal vez seamos capaces también de modificar nuestras propias células para reparar errores asociados a enfermedades, o incluso para frenar los procesos de envejecimiento, desafiando algunas ideas preconcebidas sobre la inmortalidad. La posibilidad de reprogramar células y que estas nos permitan escapar del control de la termodinámica y el decaimiento constituye todo un cambio de paradigma. Aún desconocemos hasta dónde podemos llegar, pero hay pocas dudas de que bastante lejos.



La simulación de procesos de evolución mediante selección natural en el ordenador permite obtener criaturas virtuales como la que se muestra en esta imagen, generada mediante el programa Stellar Alchemy. Aunque existen diferencias importantes entre los organismos generados de esta forma y sus contrapartidas naturales, las similitudes son también muy notables, sugiriendo la posibilidad de principios universales.

► Vida artificial: del ordenador al laboratorio

Una buena parte de los avances que acabamos de apuntar han ocurrido gracias al empleo de sistemas de simulación: el ordenador, en el que introducimos las leyes y parámetros que consideramos esenciales para comprender un fenómeno, se convierte en un laboratorio virtual. Así se trabaja en la actualidad en multitud de campos del conocimiento, y el resultado de los modelos (que pueden operar en una escala de millonésimas de segundo a miles de millones de años) nos permiten poner a prueba nuestras teorías. En ocasiones, como son el origen del universo o la evolución de la vida, no hay otra alternativa, ya que se trata en ambos casos de fenómenos únicos, que podemos inten-

tar reproducir dentro de la máquina que los simula. Si somos afortunados, los ecosistemas y universos sintéticos que evolucionen en este mundo virtual nos darán claves cruciales para comprender la evolución de nuestra biosfera.

«Llegará el día en que una célula sintética sea creada en el laboratorio, generada a partir de elementos químicos inertes, tal vez alejada de la química de lo vivo.»

En uno de los primeros experimentos llevados a cabo por Thomas Ray, un ecólogo que quería entender el origen de

la enorme diversidad de la selva tropical, se encontró con que, de forma espontánea, una población de criaturas virtuales evolucionaba de una forma muy similar a lo que vemos en la naturaleza: aparecían así parásitos, el sexo o la cooperación en una secuencia vertiginosa. El trabajo de Ray fue uno de los pioneros en el campo entonces emergente de la vida artificial, que ya desde el principio (en los años ochenta) planteó la cuestión de cómo decidir si un proceso que imita la vida en el ordenador puede ser considerado como «vivo».

¿Qué lecciones hemos aprendido de este trabajo y sus desarrollos posteriores? Que tal vez algunas de las cosas que vemos en nuestra biosfera sean inevitables y que cabe esperar que aparezcan también en otros mundos más allá de

nuestro sistema solar. Existe además otra forma de simulación de la realidad: la construcción física de sistemas artificiales. Los robots, desde los primeros autómatas programables de Leonardo da Vinci, nos han servido de simulacros artificiales de nosotros mismos, y son el ejemplo más evidente, pero el desarrollo de la denominada *biología sintética* nos permite manipular células vivas y está redefiniendo las fronteras entre disciplinas.

Este campo no se propone tan solo comprender la biología en toda su complejidad, sino también emplear todo aquello que esta nos ofrece al nivel celular y molecular para diseñar, construir y programar nuevas formas de vida. Aunque muy cercana a una nueva ingeniería que nos recuerda (no por casualidad) la película *Blade Runner*, la biología sintética es también una nueva forma de comprender lo natural y sus límites empleando aquello que la propia biología ofrece pero superando algunas barreras. Podemos combinar componentes procedentes de reinos totalmente distintos, creando quimeras que incluyen por ejemplo piezas de bacterias, células humanas y virus. Quimeras que, como las de la antigua mitología, hasta ahora solo habitaban nuestra imaginación. Mediante esta aproximación, abrimos las puertas a una biología alternativa.

En un extremo del repertorio de cosas que surgirán de este campo, destaca la obtención de una célula artificial o, dicho de otro modo, la creación de vida en el laboratorio. Este descubrimiento nos permitirá cruzar por fin a través de esa dimensión desconocida que separa lo vivo de lo no vivo, un lugar del que aún desconocemos casi todo. Pero los científicos que trabajan en este campo tienen la impresión de que nos acercamos con rapidez al objetivo final. La ambición de esta meta queda reflejada en una anécdota reciente. Cuando un periodista le preguntó al biólogo Craig Venter (uno de los participantes en esta búsqueda) qué pensaba acerca de que algunas personas creían que jugaban a hacer de Dios, respondió: «¿Quién dice que estamos jugando?».

Los pasos dados en esta dirección han sido muchos durante la última década. ¿Cuál es la clave? El mundo de la química ofrece multitud de ejemplos extraordinarios, de estructuras y procesos complejos, pero ninguno de ellos, hasta ahora, contiene esa extraña propiedad de

los sistemas vivos: la capacidad para autorreplicarse de forma indefinida. Este problema ha fascinado a filósofos y científicos por igual a lo largo de siglos y los estudios de laboratorio han ido avanzando lenta pero inexorablemente hacia una mejor comprensión de las condiciones que necesitaremos para alcanzar la autorreplicación espontánea. Algunos modelos matemáticos y de simulación por ordenador que indican con claridad que son físicamente posibles y viables desde un amplio conjunto de combinaciones. Este resultado nos dice algo importante: sugiere que la vida celular primitiva no debió ser un fenómeno totalmente improbable. Un buen argumento que nos anima a pensar que no estamos solos en el Universo.

Aunque la célula artificial está aún por venir, los avances en el diseño de células que llevan a cabo tareas determinadas por el experimentador han sido imparables. La biología sintética está aún en su infancia, pero ya empieza a ofrecer algunas proyecciones de lo que puede dar de sí. Mediante técnicas de ingeniería genética, y combinando componentes que proceden de cualquier dominio de la vida, podemos hacer que una célula responda a estímulos nuevos, produzca sustancias que jamás ha generado o se comunique de maneras hasta ahora inexistentes. Podemos reactivar genes que estaban inactivos y hacer que la célula se vuelva esencialmente inmortal. Podemos hacer que una célula identifique a otra (tal vez una célula tumoral, una célula de un tejido concreto o una célula como ella misma) y como resultado sea capaz de enviar señales que cambien su estado o el de las demás.

En este escenario cabe la posibilidad —aún en desarrollo— de reconocer células enfermas y destruirlas. En nuestro laboratorio de la Universitat Pompeu Fabra, empleando una idea puramente teórica que había explorado con mi colega Javier Macía diez años antes, y colaborando con el laboratorio de señalización celular de la UPF dirigido por Francesc Posas y Laia de Nadal, fuimos capaces de desarrollar los primeros ordenadores celulares compuestos por distintos tipos de células, diseñadas para comportarse como un pequeño dispositivo de toma de decisiones. Estos sistemas permitirán construir en el futuro sistemas vivos capaces de detectar diversas señales, valorar su importancia relativa y ejecutar el programa que se les ha introducido para responder

El Turco o la presunta máquina pensante



El más famoso de los autómatas mecánicos fue el *Turco*, un formidable artefacto capaz de derrotar a oponentes de gran categoría en el juego del ajedrez. Construido en 1770 en Austria por el barón von Kempelen, fue anunciado por su creador como el invento que superaría todas las cosas vistas hasta aquel momento. No es extraño que su presentación en sociedad causara un revuelo enorme, cuyo eco nunca se apagó del todo. Su existencia sugería posibilidades extraordinarias para una máquina, tal vez incluso la posesión de inteligencia, que de algún modo residía en los engranajes mecánicos de su interior.

Desafortunadamente, era un fraude: en su interior, tal como predijo, entre otros, el gran Edgar Allan Poe, que asistió a varias demostraciones públicas del *Turco*, había un humano que manejaba el autómata. La presunta máquina pensante —que alcanzó los 84 años de «edad» antes de desaparecer devorada por un incendio— jugó a lo largo de su vida con personajes tan famosos como Napoleón Bonaparte, Benjamin Franklin o Charles Babbage, quien diseñó el primer ordenador mecánico de la historia.

Poe en particular sospechó del autómata porque, en varios sentidos, sugería rasgos demasiado humanos. Así por ejemplo, las partidas empezadas por el oponente de la misma forma podían ser contestadas por el presunto autómata en formas diversas, lo que estaba en contradicción con un mecanismo puramente automático. Pero su influencia fue también positiva: Charles Babbage, impresionado aunque escéptico, consideró tras su partida con el autómata la posibilidad de crear una máquina pensante.

de forma adecuada. Dado que muchas enfermedades son complejas y son causadas por una pérdida del equilibrio celular que suele afectar a distintas partes del sistema, es posible que, para restaurar este equilibrio, sea preciso introducir en nuestro cuerpo un circuito capaz de restaurar el orden perdido, como ocurre por ejemplo en la diabetes de tipo 1, en la que estamos investigando en la actualidad. Entre tanto, otros investigadores han conseguido desarrollar prototipos de circuitos genéticos capaces de identificar células tumorales y desencadenar un ataque dirigido contra estas, células capaces de sintetizar moléculas de utilidad médica, y también se están explorando posibles diseños de organismos capaces de sintetizar combustibles nuevos.

► Autómatas inteligentes

En el otro extremo del amplio abanico de los sistemas vivos, la mente humana, el lenguaje y la conciencia representan un

En la actualidad, estamos en un momento de desarrollo tecnológico que ya ha hecho realidad la máquina que juega al ajedrez, hasta el punto de vencer a los grandes maestros, pero ya ha ido mucho más allá. Los avances en inteligencia artificial, las redes neurales sintéticas—cada vez mayores y más complejas— y una neurociencia que cada día revela nuevas facetas del sistema nervioso y los mecanismos del pensamiento, están permitiendo que nos acerquemos a aquellas zonas del mapa del conocimiento que hasta hace poco eran *terra ignota*.

¿Estamos lejos de la conciencia artificial? Sin duda, pero como suele ocurrir con todas las grandes revoluciones, hay pasos intermedios que anuncian un cambio y que nos sorprenden. Tomemos por ejemplo los experimentos llevados a cabo en un laboratorio de Suiza, bajo la dirección del investigador italiano Dario Floreano, uno de los padres de la llamada robótica evolutiva. Esta disciplina, que inspiró a Michael Crichton para escribir su novela

«Cuando al biólogo Craig Venter un periodista le pregunto ¿qué pensaba acerca de que algunas personas creían que jugaban a hacer de Dios?, este le respondió: ¿Quién dice que estamos jugando?»

reto ingente. Estamos aún lejos de comprender incluso el cerebro de un vertebrado simple. ¿Cómo podemos pensar en ir más allá? Pese a las enormes dificultades (incluso en el planteamiento de las preguntas clave) el reto no ha detenido a los investigadores.

La simulación lleva aquí mucha ventaja a la experimentación, aunque ambas han avanzado a la par a lo largo de décadas de intenso trabajo y han hecho de la neurociencia una ciencia de sistemas por excelencia. Entre los campos que se van desarrollando en paralelo, ha surgido entre otros la disciplina de la robótica evolutiva, que nos proporciona todo un universo alternativo para recrear los posibles pasos seguidos por la evolución en el camino de una mente compleja. También aquí tenemos un precedente histórico sorprendente, aunque tramoso.

Presa, estudia el comportamiento de robots capaces de evolucionar su hardware y resolver problemas complejos. Los robots de este experimento fueron colocados en un espacio en el que había dos tipos de elementos: fuentes de carga y de descarga. Las primeras eran zonas en las que los robots podían recargar sus baterías, mientras que en las segundas sufrían una descarga. Los robots, además de motores para moverse, iban equipados de dos tipos de luz, roja y azul, que inicialmente no tienen utilidad alguna. Con el tiempo, los robots empiezan a orientarse en su mundo y a descubrir que deben buscar las fuentes de alimentación y evitar las de descarga, y una forma de lograr rápidamente lo primero y facilitar lo segundo es cooperar.

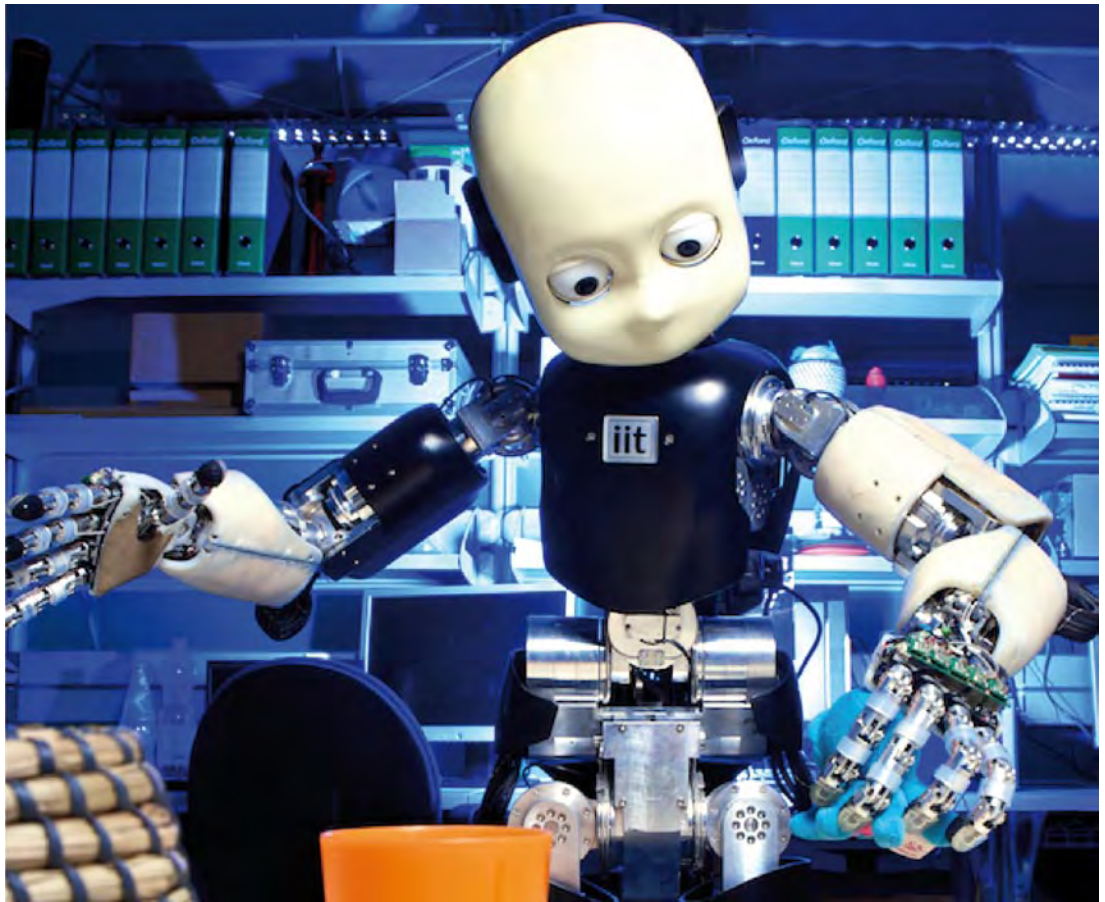
Los robots desarrollan estrategias de cooperación basadas en emitir luces azules

cuando se encuentran cerca de las fuentes de carga y rojas en caso contrario. Al detectar esta señal emitida por un robot que ha encontrado un lugar en el que recargarse, otros robots se acercarán a la señal, pero se alejarán si es una luz roja de advertencia. Al cabo de un tiempo, esta situación en la que ayudar a los demás beneficia a todos (algo muy común en la evolución de la vida) surge algo nuevo, inesperado y... muy humano.

Algunos robots desarrollan la mentira como estrategia. ¿Por qué? Cuando los robots reconocen una luz cercana que les indica a dónde deben ir, ocurre a menudo que se forma un atasco: los robots colocados alrededor de la fuente de energía impiden a los que llegan tarde alcanzar su objetivo. ¿Qué hacer entonces? Los mentirosos simplemente mienten: llaman a los demás a caer en una trampa (señalando como buena una fuente de descarga) o evitando que se acerquen al objetivo deseado (marcándolo como peligroso). Si añadimos a este ejemplo el de los primeros robots que inventan su propio lenguaje y una proto gramática a medida que aprenden a reconocer y «comprender» su medio externo, como demostró hace años Luc Steels, investigador ICREA de la Universitat Pompeu Fabra, nuestra imaginación puede empezar a volar sin problemas.

► Recreando la evolución

La posibilidad de recrear sistemas vivos desde mundos artificiales, ya sean estas simulaciones por ordenador, robots capaces de aprender o células y tejidos manipulados mediante técnicas de ingeniería genética, transforma enormemente nuestra forma de acercarnos a los grandes cambios experimentados por la vida a lo largo de la historia de la biosfera. Las denominadas *grandes transiciones* (como las definieron Eörs Szathmary y John Maynard-Smith) incluyen el origen de la vida, del código genético o la multicelularidad, alcanzando más arriba de la escala el lenguaje, la cooperación o la conciencia. Existe una tradición importante dentro de la biología evolutiva que ha intentado explicar algunas de estas transiciones mediante modelos matemáticos. La inestimable ayuda de la filogenia molecular ha arrojado luz acerca de la ordenación temporal de estos cambios y ha aportado claves sobre sus posibles causas. En la actualidad podemos hablar de las grandes transiciones sintéticas, en



Los robots con capacidad de aprender y adaptarse, como el iCub que se muestra en la imagen, permiten recrear algunos de los procesos naturales asociados a la aparición del lenguaje. Algunos investigadores han sugerido que otros fenómenos como la conciencia podrían surgir de manera espontánea, una vez ciertos umbrales de complejidad cognitiva sean superados.

Fuente imagen: Cortesía del Instituto Italiano di Tecnologia (iCub).

las que colocaríamos todos los ejemplos de generación de complejidad a partir del empleo de sistemas de vida artificial. La vida protocelular obtenida a partir de la química, sistemas unicelulares forzados a cooperar mediante la manipulación de la comunicación celular o lenguajes artificiales generados por redes neuronales constituyen ejemplos de cómo estas grandes transiciones pueden obtenerse en nuestros laboratorios, ya sea recreando el pasado o reinventando la evolución.

El físico John Wheeler dijo en una ocasión que «habitamos una isla en mitad de un océano de ignorancia. A medida que aumenta nuestro conocimiento, también lo hace la costa de nuestra ignorancia». Durante siglos, esta costa no ha dejado de crecer, y su arena ha sido pisada a menudo por filósofos, que han trazado parte de su perfil. Pero la posibilidad de cruzar fronteras que nos ofrece la vida artificial nos ha acercado como nunca antes a las respuestas, ahora desde la ciencia. En esta

costa cambiante, los científicos han ido reemplazando (a veces complementando) a los filósofos, en gran medida gracias a la creación de sistemas sintéticos, generando en el camino nuevas preguntas.

En el largo recorrido que nos separa de conocer la naturaleza de esa vida alternativa, descubriremos tal vez que no somos tan singulares y que las reglas de construcción de la vida poseen propiedades universales. Pero también podemos encontrar nuevos caminos nunca seguidos por la vida tal como la conocemos. Si es así, cabe preguntarse si nuestra biosfera es uno de muchos posibles multiversos vivos que podrían existir. #

.....

Ricard Solé

DIRECTOR DEL LABORATORIO DE SISTEMAS COMPLEJOS, UPF
PROFESOR ICREA
UNIVERSITAT POMPEU FABRA,
BARCELONA

Francesc Posas

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE SEÑALIZACIÓN CELULAR, UPF
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
UNIVERSITAT POMPEU FABRA,
BARCELONA

► Bibliografía

- Solé R.: *Vidas sintéticas*. Barcelona: Tusquets, 2013.
Schuster P.: How does complexity arise in evolution? *Complexity* 1996; 2: 22-30.
Smith J.M., Szathmáry E.: The major transitions in evolution. Oxford: Oxford University Press, 1995.
Macfá J., Solé R.: How to make a synthetic multicellular computer. *PLOS ONE* 2014; 9: e28148.

La biología sintética como fuente de vida... artificial

Javier Macía Santamaría

A pesar de sus limitaciones técnicas y del reto que supone superarlas, la biología sintética se ha revelado como una prometedora vía para la creación de nuevas formas de vida artificial. ¿Hasta dónde será posible avanzar por este camino? ¿Cuánto de lo que hoy está en el campo de la especulación será una realidad mañana?

La creación de vida artificial ha sido una de las grandes cuestiones que siempre ha fascinado a la humanidad desde sus orígenes. Generalmente, cuando pensamos en vida artificial, acuden a nuestra mente imágenes de algún tipo de dispositivo electrónico, robot u ordenador, capaz de emular el comportamiento humano tanto en el aspecto motriz como en el intelectual y emocional. Un requisito que implícitamente asumimos es la existencia de alguna clase de conciencia, como la que desarrolla el mítico ordenador *HAL* en *2001, Odisea en el espacio*. Sin embargo, la creación de vida artificial no tiene por qué estar ceñida a estas premisas.

Una forma alternativa para la consecución de lo que denominamos *vida artificial* se basa en la creación de nuevos organismos a partir del ensamblaje de diferentes partes procedentes de otros organismos vivos previos. El caso extremo de este escenario fue planteado en 1818 por Mary Shelley al publicar su obra maestra de la literatura gótica *Frankenstein o el moderno Prometeo*. En ella, de forma preclara, la autora presenta los experimentos del Dr. Victor Frankenstein, quien ensamblando partes de cuerpos de distintas procedencias, es capaz de crear una nueva forma de vida que sin lugar a dudas podemos calificar como

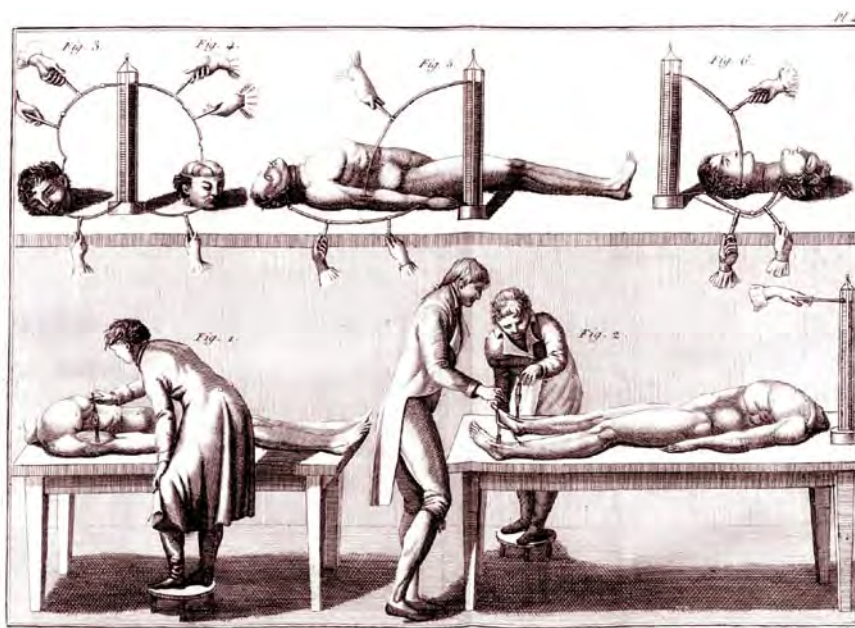


Figura 1. Grabado de Giovanni Aldini, mostrando los experimentos de Galvani. En el siglo XVIII, Galvani fue pionero en inducir mediante descargas eléctricas respuestas en cadáveres. Estos experimentos tuvieron fama durante un tiempo, dado que se hacían abiertos al público. Los cadáveres abrían los ojos, se incorporaban, respiraban brevemente o levantaban los brazos. Estas investigaciones tuvieron una gran influencia sobre el círculo de Mary Shelley, sirviendo de inspiración para su obra *Frankenstein o el moderno Prometeo* en el que la electricidad se presenta como el estímulo que induce la creación de vida artificial.

vida artificial. Hoy día, al procedimiento experimental seguido por el Dr. Frankenstein lo definiríamos como *biología sintética*. Dejando la literatura y el cine a un

lado, en el ámbito de la creación de vida artificial la biología sintética se postula como una de las vías más claras para la consecución de esta meta.

Es necesario establecer una definición de lo que entendemos por vida artificial, que no debe necesariamente incluir la transición de lo no vivo a lo vivo. En un sentido amplio, la creación de vida artificial hace referencia a todo lo que implique la creación de nuevas formas de vida diseñadas por el hombre, y es en este contexto donde la creación de nuevos organismos fruto de la combinación de otros elementos y organismos anteriores encaja

que establecer a qué nivel, en la escala de complejidad de dichos componentes, hemos de remitirnos. Por un lado, partiendo desde el nivel más básico, tendríamos la combinación de lípidos capaces de formar vesículas o micelas que puedan contener un conjunto mínimo de metabolitos en reacción. Dichos sistemas mínimos deberían presentar algunas de las características propias de lo que entendemos como sistema vivo, es decir, la

Norman Packard (Protolife) y Steen Rasmussen (Los Alamos National Laboratory), persiguió la creación de un primer sistema protocelular capaz de reproducirse y evolucionar. Los resultados obtenidos han supuesto un avance sustancial en este campo, en el que los estudios teóricos desarrollados por el laboratorio de Sistemas Complejos de la Universitat Pompeu Fabra, dirigido por el Dr. Ricard Solé, fueron clave en la formulación de potenciales escenarios para la creación experimental de la primera protocélula. Pese a que actualmente la creación de la primera protocélula aún es un objetivo por conseguir, los investigadores de este campo están cada vez más cerca de lograrlo.

«Los fármacos inteligentes están formados por un envoltorio sintético que contiene una molécula diagnóstica capaz de detectar indicadores patológicos.»

plenamente en el concepto de vida artificial. Este es el reto que se plantea la nueva disciplina de la biología sintética.

Podemos definir la *biología sintética* como el diseño y fabricación de componentes y sistemas biológicos que, ensamblados e introducidos en organismos ya existentes, dan lugar a nuevos organismos capaces de responder a determinados estímulos de una forma programada, controlada y fiable.

Si bien en la actualidad las líneas de investigación están muy lejos del escenario dibujado por Mary Shelley, podemos afirmar sin ambages que hoy son realidad cosas que hace tan solo una década se planteaban como escenarios especulativos, a caballo entre la ciencia y la ciencia ficción. Estos impresionantes avances han sido posibles gracias al encuentro de múltiples disciplinas como la biología, la física y la ingeniería, en las que se entiende la complejidad biológica de la vida en términos de interacción, superando el anterior paradigma reduccionista de una visión molecular de lo vivo.

► **Escenarios para creación experimental de la primera protocélula**

A la hora de plantear la creación de nuevos organismos a partir del ensamblaje de piezas biológicas ya existentes o combinadas con otras de nueva creación, hay

capacidad de reproducirse y de evolucionar. Estas entidades mínimas, por debajo de la escala de la célula, es lo que definimos como *protocélulas*. En este campo, una de las apuestas más atrevidas fue el proyecto PACE (Programmable Artificial Cell Evolution), que arrancó en el año 2004 financiado por la Comisión Europea. Este proyecto, liderado por

► **Ingeniería genética**

Subiendo un peldaño en el nivel de complejidad de los componentes a utilizar a la hora de crear nuevas formas de vida, llegamos al terreno de la ingeniería genética. Las actuales técnicas de manipulación de DNA hacen que la creación artificial de nuevas formas de vida ya sea una realidad. En este ámbito, los avances realizados por el grupo dirigido por el Dr. Craig Venter (Craig Venter Institute) han demostrado que la manipulación del DNA es posible realizarla a gran escala.

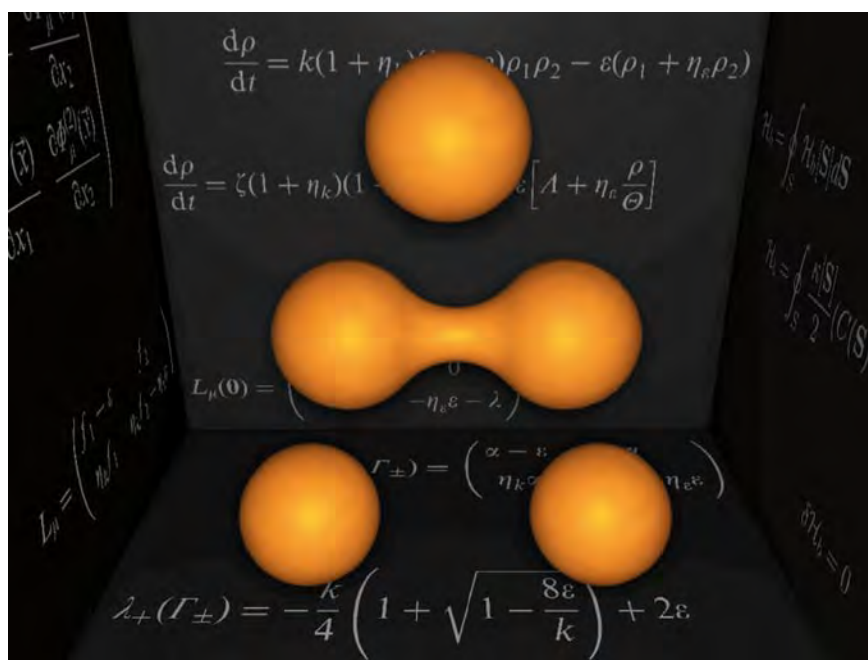


Figura 2. Recreación computacional del proceso de duplicación de una protocélula inducida por un conjunto mínimo de reacciones metabólicas. La replicación es uno de los requisitos esenciales para la creación de estructuras sintéticas que puedan ser calificadas como entidades vivas.

Tabla 1. Potenciales aplicaciones de la biología sintética

Campo de aplicación	Descripción
Fármacos inteligentes	Un fármaco inteligente está formado por un envoltorio que contiene un fármaco y un mecanismo molecular de detección de patología. Cuando la patología es detectada, el fármaco se libera al organismo. Un ejemplo de esta tecnología puede ser el diseño de microorganismos que detecten cambios en la concentración de hormonas y respondan secretando ciertas moléculas o sintetizando determinadas proteínas
Terapia genética	Consiste en el diseño de circuitos biológicos que detecten cambios fisiológicos anormales en las células y den lugar a una respuesta para corregir dicha anomalía o inducir a la eliminación de las células anormales. El tratamiento contra el cáncer es la aplicación más inmediata
Reparación y regeneración de tejidos	Esta aplicación se basa en el diseño de sistemas formados por sensores capaces de reconocer la existencia de daños en determinados tejidos, unido a un grupo de enzimas capaces de reparar el daño
Biorremediación	Se basa en el empleo de bacterias y hongos modificados genéticamente capaces de eliminar compuestos tóxicos y descontaminar los ecosistemas
Biosensores	Son dispositivos de análisis capaces de reconocer sustancias o microorganismos de interés. Integran un sistema electrónico que permite procesar la señal producida por esta interacción
Energía	Existen tres campos de investigación principal en cuanto a producción de bioenergía mediante el uso de microorganismos modificados genéticamente, capaces de producir hidrógeno o etanol, y de convertir residuos en energía o energía solar en hidrógeno

Esencialmente, el objetivo que se persigue es la creación de un nuevo organismo capaz de realizar unas determinadas funciones. Para lograr este objetivo se introduce en un organismo modelo, como *Escherichia coli* o *Saccharomyces cerevisiae*, una nueva secuencia genética que configura lo que se conoce como un *circuito genético*. Este circuito genético está formado por la combinación, sintetizada en el laboratorio, de múltiples secuencias genéticas de procedencias muy diversas como virus, bacterias, levaduras o células de mamífero. Pero más allá de los genes introducidos, lo que realmente aporta el carácter de *circuito* a estas secuencias de DNA es la red de regulaciones e interacciones entre los distintos genes. La expresión de los genes introducidos no debe tener lugar de una forma constitu-

tiva sino regulada, y estas regulaciones deben ser cuidadosamente diseñadas y exploradas computacionalmente antes de dar el paso a la implementación experimental. Estos circuitos genéticos formados por nuevas combinaciones de genes y regulaciones genéticas asociadas son capaces de inducir nuevos comportamientos (funciones) en las células que los alojan, permitiendo su *reprogramación*.

Sin duda, la biomedicina será una de las áreas que mayores beneficios obtenga de estos nuevos avances, con aplicaciones en terapia génica o la regeneración de tejidos. A modo de ejemplo podemos citar uno de los campos que se está explorando más intensivamente, como es la creación de los denominados *fármacos inteligentes*. Estos fármacos están formados por un

envoltorio sintético que contiene una molécula diagnóstica capaz de detectar indicadores patológicos. En respuesta a la presencia de uno o más indicadores patológicos, el envoltorio sintético toma la decisión de liberar o no el fármaco. No obstante, los ámbitos de aplicación de estos nuevos organismos sintéticos son tan amplios como la capacidad para imaginarlos.

En la tabla 1 se muestran algunas de las potenciales aplicaciones del uso de organismos sintéticos, como por ejemplo la obtención eficiente de etanol o el tratamiento de residuos mediante bacterias y hongos modificados.

La creación de estas nuevas formas de vida artificial es el resultado de la aplicación de una visión propia de la ingeniería en un ámbito, en principio alejado, como es la biología. En el marco de la biología sintética los circuitos genéticos se entienden como interruptores que activan o desactivan la expresión de un gen. Pero, ¿cómo deben diseñarse estos nuevos circuitos genéticos? ¿Son las técnicas estándar de creación de circuitos aplicables a este nuevo contexto biológico, donde las piezas que conforman los circuitos no son transistores ni condensadores, sino elementos bioquímicos? Estas son algunas de las cuestiones fundamentales que surgen de forma inmediata.

► El reto de un cableado con conexiones bioquímicamente distintas

Pese a que buena parte de los dispositivos que se han creado hasta el momento se han hecho inspirándose en diseños propios de la electrónica, en general no es posible afirmar que la creación de nuevos organismos controlados por un circuito genético complejo puedan obtenerse de forma sistemática aplicando la metodología estándar del diseño de circuitos electrónicos.

Múltiples son los factores que en la actualidad limitan la obtención de circuitos genéticos cada vez más complejos. La aparición de interacciones no controladas entre los distintos componentes que configuran los circuitos genéticos, procedentes en muchos casos de diferentes organismos, es una fuente de potenciales problemas que se combina con el desconocimiento de muchas de las piezas (genes, proteínas, etc.) que se utilizan.

Tabla 2. Algunos de los avances más relevantes de la última década

Dispositivo	Año	Publicación
Dispositivo biestable: Actúa como un elemento de memoria capaz de almacenar dos estados diferentes	2000	Gardner <i>et al.</i> : Construction of a genetic toggle switch in <i>Escherichia coli</i> . <i>Nature</i> 2000; 403: 339-42
Oscilador: Genera una señal de salida (síntesis de una proteína) cuya concentración cambia de modo oscilante a lo largo del tiempo	2000	Elowitz <i>et al.</i> : A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. <i>Nature</i> 2000; 403: 335-8
Control de población: Se trata de un circuito que regula el número de bacterias que crecen en un cultivo. Cuando este número supera un umbral determinado, se induce la muerte de las células excedentes hasta recuperar el nivel adecuado	2004	You <i>et al.</i> : Programmed population control by cell-cell communication. <i>Nature</i> 2004; 428: 868-71
Circuito pasa-banda: Es un sistema formado por una población de bacterias modificadas capaz de detectar la presencia de una determinada molécula si su concentración se encuentra entre dos niveles (alto y bajo) previamente establecido	2005	Basu <i>et al.</i> : A synthetic multicellular system for programmed pattern formation. <i>Nature</i> 2005; 434: 1130-4
Circuito computacional binario: Este circuito responde de forma programada a diferentes combinaciones de señales externas expresando o no una determinada proteína. Se trata de un circuito computacional conceptualmente idéntico a los circuitos electrónicos presentes en los ordenadores	2007	Rinaudo <i>et al.</i> : A universal RNAi-based logic evaluator that operates in mammalian cells. <i>Nature Biotechnology</i> 2007; 25: 795-801
Circuito computacional binario distribuido: Se trata de circuitos capaces de implementar funciones binarias complejas, y que están distribuidos entre distintos tipos celulares	2011	Regot <i>et al.</i> : Distributed biological computation with multicellular engineered Networks. <i>Nature</i> 2011; 469: 207-11 Tamsir <i>et al.</i> : Robust multicellular computing using genetically encoded NOR gates and chemical 'wires'. <i>Nature</i> 2011; 469: 212-21
Sistema de sincronización de varios circuitos: Un requisito para el incremento en la complejidad de los circuitos es que estos trabajen de forma sincronizada	2014	Prindle A <i>et al.</i> : Rapid and tunable post-translational coupling of genetic circuits. <i>Nature</i> [doi:10.1038/nature13238]

A estos factores debe añadirse uno de los elementos más limitantes, el llamado *wiring problem* o problema de cableado. La creación de un ingrediente tan aparentemente simple como son los «cables conectores» de un circuito se convierte en todo un desafío cuando este circuito está formado por elementos biológicos. Del mismo modo que en electrónica los distintos componentes de un circuito están conectados mediante cables que transmiten las señales, pequeñas piezas de material conductor todas ellas idénticas y aisladas físicamente para evitar cortocircuitos, en un contexto genético la regulación de la expresión de un gen por parte de otros también demanda

algún tipo de «conexión» entre sus componentes. Esta conexión puede establecerse de múltiples formas, como por

«... la combinación de nuevos principios de diseño y los esfuerzos orientados a la estandarización de piezas biocompatibles permitirán en un futuro superar las actuales limitaciones.»

ejemplo mediante la expresión por parte de un gen de un factor de transcripción que regule la expresión de otro gen del circuito. En este caso, este factor de

transcripción actúa como un cable conector transmitiendo cierta información. Pero a diferencia de los dispositivos electrónicos, en el entorno celular todos los elementos están mezclados. Esto requiere que cada conexión sea implementada por un elemento bioquímicamente distinto. Obviamente, el número de elementos reguladores necesarios crece enormemente con la complejidad del circuito a construir, y rápidamente el circuito se hace muy difícil o imposible de implementar experimentalmente. Es de destacar que pese a estas limitaciones, se ha conseguido crear *in vivo* múltiples dispositivos biológicos de notable complejidad.

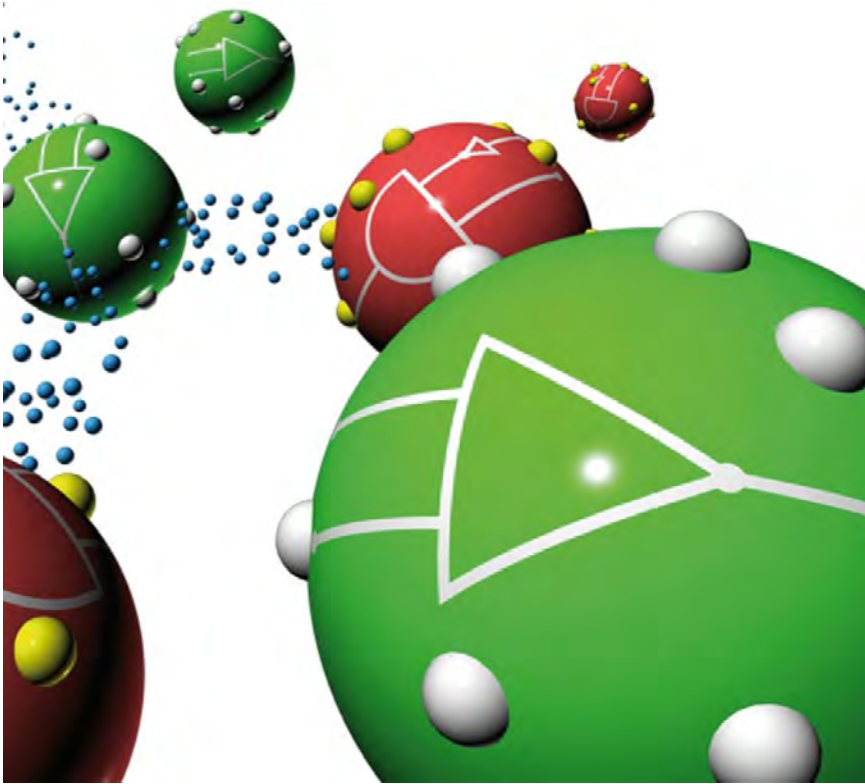


Figura 3. Representación esquemática de un sistema multicelular capaz de implementar una función (computación) compleja. Sobre cada tipo celular (representado por una esfera de color) se muestra el símbolo de la función lógica que implementa. Esta función local se consigue mediante la introducción, en el laboratorio, de nuevas secuencias de DNA en la célula que constituyen un auténtico circuito lógico. Mediante la secreción regulada de pequeñas moléculas al medio (esferas azules) es posible establecer una comunicación entre las células. La producción de estas moléculas está regulada por los circuitos introducidos en cada tipo celular (función local), pero permiten que todo el conjunto pase a comportarse como un único sistema capaz de realizar una función global

La tabla 2 muestra algunos de los avances más significativos de la última década en la creación de organismos capaces de realizar funciones más o menos complejas.

A fin de superar las actuales limitaciones en el desarrollo de organismos sintéticos, es necesario explorar metodologías alternativas a las convencionales en el diseño de circuitos.

Actualmente se están explorando algunas aproximaciones no estándar, como la distribución de los circuitos genéticos entre diferentes tipos celulares. Con esto se ha conseguido minimizar la ingeniería requerida en cada tipo celular, a la

vez que reducir el número de conexiones. En esta nueva aproximación ya no podemos hablar de un organismo unicelular que realiza una determinada función, sino que se trata auténticamente de un organismo multicelular. Únicamente cuando están presentes todos los tipos celulares involucrados, el circuito está completo y el consorcio multicelular realiza su función. Conceptualmente representa un cambio de paradigma, pasando de tener al circuito genético en un nivel intracelular a tenerlo en un nivel supracelular. Este cambio de estrategia ha supuesto un avance significativo hacia la consecución de sistemas más complejos.

Posiblemente, la combinación de nuevos principios de diseño y los esfuerzos orientados a la estandarización de piezas biocompatibles permitirán en un futuro superar las actuales limitaciones. En este sentido, merece especial mención la iniciativa del Massachusetts Institute of Technology (MIT) denominada *Parts Registry*. Se trata de una colección de cientos de piezas bioquímicas que pueden ser ensambladas siguiendo un procedimiento simple y estándar. Si bien esta colección aún presenta ciertas deficiencias en la correcta caracterización de sus piezas, cada vez son más los laboratorios que las utilizan en sus investigaciones.

Sin embargo, mirando más allá de las limitaciones técnicas, no hay duda de que la biología sintética se ha revelado como una prometedora vía para la creación de nuevas formas de vida artificial. ¿Hasta dónde será posible avanzar por este camino? ¿Cuánto de lo que hoy está en el campo de la especulación será una realidad mañana? El físico Freeman Dyson ha señalado que la biología sintética marca el final de la evolución darwiniana, ya que, mediante la adecuada intervención en los mecanismos regulatorios naturales, podemos acceder a un amplio escenario de posibilidades en la creación de nuevas formas de vida, muchas de las cuales nunca habrían sido alcanzadas por la evolución natural.

Quizás sea pronto para alcanzar a comprender el enorme potencial que la manipulación de la vida ofrece. Quizás, al igual que ha ocurrido con otros grandes avances en el conocimiento, sea necesario esperar cierto tiempo para llegar a comprender todo el potencial de la biología sintética. En todo caso, lo que parece claro es que el siglo XXI será el siglo de la biología y la vida, y en él asistiremos a una de las revoluciones científicas y tecnológicas que marcarán el curso del conocimiento futuro. #

.....
Javier Maciá Santamaría
 ICREA-COMPLEX SYSTEMS LAB
 DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
 EXPERIMENTALES Y DE LA SALUD
 UNIVERSITAT POMPEU FABRA
 BARCELONA

Hacia una biología alternativa

Carlos Rodríguez Caso

Nuestra capacidad de control, modificación y reacomodación del material genético desdibuja los límites de lo que es posible hacer mediante la manipulación genética. Esta situación plantea un enorme potencial no excluyente de riesgos para la bioseguridad, ya que la transferencia horizontal y la universalidad de nuestro código genético supone serias limitaciones a la contención de un material genético modificado. Por ello cada vez es mayor el interés en desarrollar una genética alternativa donde el dogma de la biología molecular corra ortólogo al compartido por toda la biota.

Justo antes de que Júpiter se convierta en una supernova, Bowman regresa a la Discovery para darle una última orden a HAL: la transmisión de un mensaje a la Tierra. El mensaje dice: «Todos estos mundos son vuestros, excepto Europa. Absteneos de aterrizar allí». Con este fragmento de *2010 Odisea dos* de Arthur C. Clark¹ termina una interesante reseña de J. G. Joyce en *Science*² acerca de la generación de una biología alternativa a partir de la creación de moléculas contenedoras de información desde una química distinta, ortóloga, a la de nuestra genética. En la cita a esta obra, Joyce hace referencia a los «mundos» que desde la biología sintética se pueden crear a través de la manipulación de la información hereditaria y como nota final apunta a los riesgos que este camino puede conllevar el trabajar directamente con el DNA.

De hecho, podemos decir que por primera vez en la historia de la biota una especie, el *Homo sapiens*, accede a la capacidad de transformar de forma racional, es decir diseñada, lo que puede llegar a ser un organismo y su linaje. Esto supone unos cambios en las reglas de la evolución que han permanecido constantes a lo largo de la historia de la biota desde LUCA (del

inglés, ‘último ancestro común’). Si bien la introducción de genes a través de la transferencia horizontal no es algo nuevo en la evolución, sí lo es el camino que se ha iniciado.

Desde el descubrimiento de los enzimas de restricción, nuestra capacidad de manipular el DNA no ha dejado de incrementar, desde la incorporación y delección de genes hasta el diseño de circuitos genéticos, que permiten entender la célula como una máquina de computación al servicio del hombre.³ En la explotación del DNA, los avances técnicos son asombrosos. Hablamos del diseño y ensamblajes de genomas *ex vivo* como el realizado en el del grupo de Craig Venter en micoplasma, la capacidad de edición a la carta del DNA mediante mecanismos, las CRISPR o la cada vez más accesible síntesis de genes por parte de empresas biotecnológicas.

Si hubo en la etapa prebiótica algún otro sistema de gestión de la información molecular, no está claro, pero lo que parece seguro es que el único que ha sobrevivido es el que conocemos. Hasta el momento, la universalidad de la química del ser vivo basada en los cinco ácidos nucleicos canónicos A, T, C, G, y U y los 20 aminoácidos proteíno-genéticos son

—salvo ligeras excepciones— respetados a lo largo de toda la biota. Por tanto trabajamos con un sistema que gracias a su universalidad permite intercambiar y reutilizar piezas pero quizás, llegados a este punto, ¿puede resultar demasiado promiscuo?

Tal potencial puede implicar riesgos para nosotros, o para la biota en general, haciendo que el tema de la bioseguridad dentro del ámbito de la biología sintética sea un aspecto cada vez más considerado. Pero ¿cómo construir un circuito genético cuyos efectos estén controlados y además tengan una capacidad de auto-perpetuarse en los organismos? ¿Se puede generar una alternativa al DNA? ¿Cómo conseguir un flujo de información como el que resume el dogma central de la biología molecular que además no interfiera con su correlato natural?

Las respuestas parecen venir de la xenobiología, una disciplina a caballo entre la química, la biología y la astrobiología cuyo objeto es estudiar las posibles formas alternativas de vida en base a los condicionantes físicos-químicos que se hubieran dado en nuestro pasado prebiótico y/o en otros planetas. De la exploración de formas análogas al DNA y moléculas autocatalíticas ha surgido todo un conoci-

miento de una serie de compuestos químicos compatibles con la formación de moléculas contenedoras o procesadoras de la información. La aplicación de este conocimiento a la generación de una genética alternativa, en una química ortóloga a la de la vida, ahora se plantea desde la biología sintética como una solución para la construcción de sistemas genéticos bioseguros. Sin embargo, el reto de crear un sistema completamente ortólogo al de la vida es enorme y, como veremos, los avances que se han realizado son aún modestos, basados en variaciones sobre el sistema natural, sin que todavía una química verdaderamente independiente esté a la altura de permitir crear un sistema autónomo vivo. La figura 1 sintetiza las aproximaciones citadas en este trabajo.

Uno de los primeros avances en este sentido ha sido el desarrollo de XNA.⁴ El XNA (haciendo referencia a ácidos xenonucleicos) es el término que se utiliza para referirse a aquellos ácidos nucleicos que presentan un análogo a la ribosa o desoxirribosa del DNA o RNA. En este caso, las bases nitrogenadas son las mismas, pero la diferencia en la cadena carbonatada implica que las polimerasas naturales no puedan actuar sobre ellas. Según muestra la figura 2A, hay ejemplos diversos: los basados en azúcares de cinco carbonos como el ANA con arabinosa o FANA con 2'-fluoroarabinos;

azúcares de cuatro carbonos como TNA basados en triosa, LNA basado en una ribosa «cerrada» o los de anillos seis carbonos como el CeNA de ciclohexano o el HNA de anhidrohexitol.^{1,3}

Curiosamente el desarrollo de estos compuestos no viene precisamente de la necesidad de construir constructos seguros, sino de aplicaciones ajenas a este tema. Desde la xenobiología muchas de estas moléculas son el fruto de explorar los posibles polímeros primordiales de la vida sobre la Tierra. Por otra parte, algunos de estos XNA fueron desarrollados con fines biotecnológicos como moléculas sintéticas en ensayos de antisentidos que pudieran resistir a los mecanismos de degradación moleculares.

Su aplicación desde la biología sintética es distinta. Se trata de desarrollar moléculas contenedoras de información ortólogas al DNA y RNA. Sin embargo, la polimerización requiere enzimas que no existen en la naturaleza y, por tanto, deben ser ingenierizados. La generación de XNA polimerasas constituye un gran reto dentro de esta área y todavía son pequeños los pasos que se han dado. En el artículo de Pinheiro *et al.*⁵ se propone un sistema transcripción del XNA que todavía requiere la presencia de un molde de DNA. Un XNA monohebra es capaz de transcribirse a DNA gracias a una retro-

transcriptasa del HIV modificada. Tras una amplificación convencional por PCR del DNA copia obtenemos nuevamente XNA. Lejos todavía de una verdadera replicación autónoma independiente del DNA, este sistema constituye un gran avance hacia la generación de XNA-XNA polimerasas.

Alternativamente al XNA, la expansión del código genético usando bases nitrogenadas no canónicas supone otra de las promesas dentro de este campo. La expansión del código genético consiste en utilizar el mismo esqueleto del DNA y añadir nuevas bases nitrogenadas que solo pueden ser sintetizadas artificialmente. Estas deben poder ser procesadas por las polimerasas naturales. Idealmente, si las células no reciben dichas bases, el constructo o incluso la célula se debería perder. Trabajos *in vitro* demuestran que es posible incorporar con polimerasas naturales un tercer par alternativo al DNA. Existen varios pares ya introducidos.^{5,6} La figura 2B muestra la estructura química del par 7-(2-thienil)imidazo[4,5-b]piridina y 2-nitro-4-propinilpirrol,⁶ los anotados respectivamente como Ds:Px.

La aproximación es posible gracias al «defecto» de algunas polimerasas a la tolerancia de introducir ácidos nucleicos no convencionales durante el proceso de polimerización. Más recientemente se ha conseguido reproducir estos experimentos *in vivo* introduciendo bases no canónicas en un plásmido en *E. coli* permaneciendo durante varias ciclos de replicación y mediante el suministro desde el medio de cultivo de estos xenonucleótidos trifosfato.⁷ En este trabajo observamos cómo los mecanismos de reparación de la célula no son capaces de eliminar dicha incorporación, deduciendo así los autores que la incorporación de dichos elementos al DNA es estable.

Como es de imaginar, la expansión del código genético abre una puerta alternativa al uso de una química ortogonal al nivel de DNA sin necesidad de utilizar polimerasas ortólogas a las naturales. Su utilidad es evidente ya que permite un control sobre la replicación del constructo que contenga estas bases, puesto que siempre dependerán del aporte exógeno de nucleótidos, que son de origen sintético. Sin embargo, queda por resolver qué estrategias permiten aprovechar esta ampliación de código y cómo se deberán procesar en el flujo de información desde RNA a proteínas.

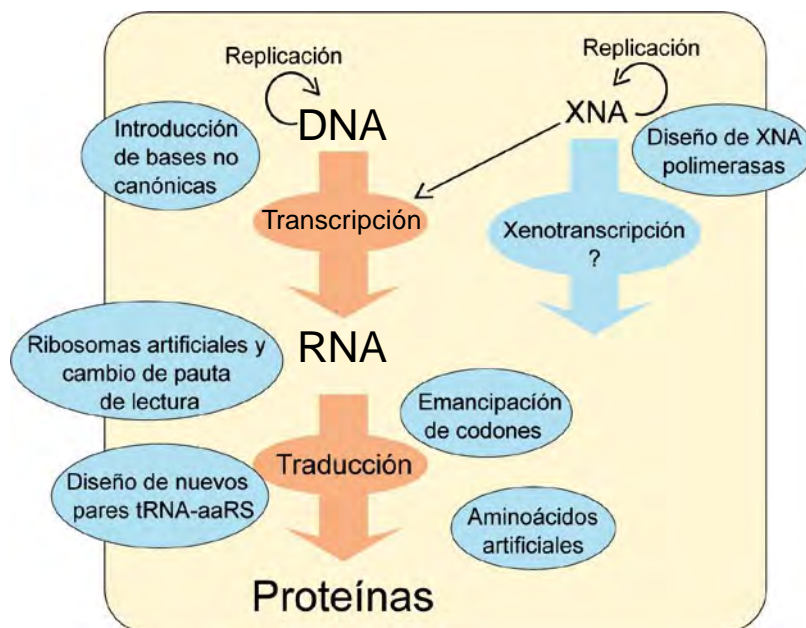


Figura 1. El dogma de la biología molecular junto con algunas de las aproximaciones realizadas en la obtención de mecanismos ortólogos para la creación de sistemas genéticos seguros.

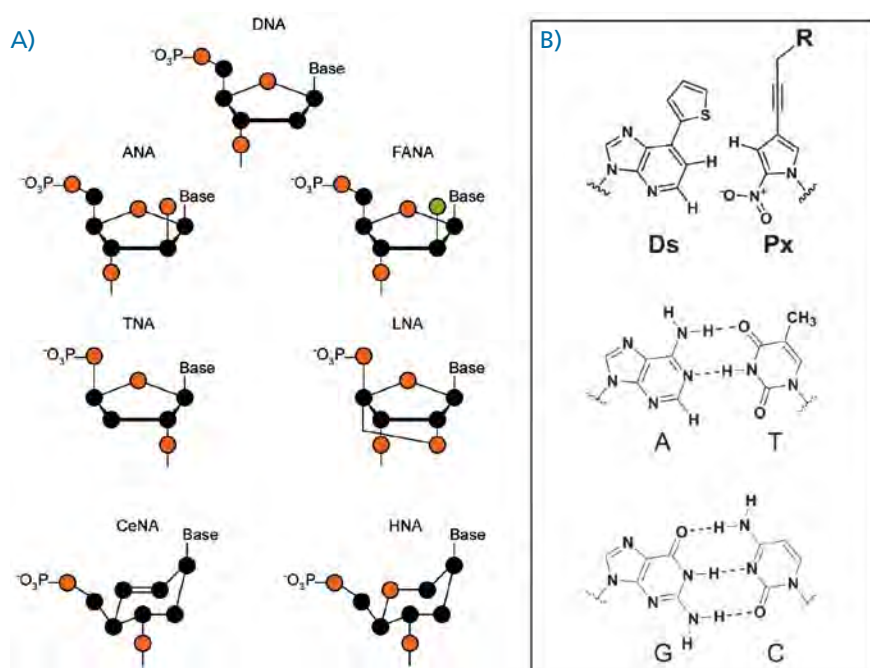


Figura 2. A) Esquema del nucleótido canónico del DNA junto con diferentes variantes de XNA (A). B) Estructura química del par de bases nitrogenadas no canónicas (Ds:Px) utilizadas para la expansión del código genético a nivel de DNA junto con sus homólogos naturales (A:T y G:C).

Fuente: Adaptadas de Joyce et al.² y Yamashige et al.⁷

► Biología alternativa en el proceso de traducción

Aparte de las aproximaciones a nivel del DNA, existe una intensa investigación en el diseño de una biología alternativa en el proceso de traducción. Actualmente, una de las estrategias relacionadas con la síntesis de proteínas es la utilización de aminoácidos artificiales no canónicos para la formación de proteínas en la célula. De forma análoga al uso del XNA, la síntesis biológica de proteínas utilizando moléculas sintetizadas en el laboratorio supone un control más sobre el diseño genético y su liberación. Sin embargo, en el proceso de traducción están involucrados varios elementos que participan en la codificación de la información. Entonces para crear un sistema ortólogo debe existir una ingeniería en relación a los elementos involucrados: el aminoácido (potencialmente no canónico), el tRNA asociado y la aminoácido-tRNA sintetasa que los relaciona.

El tRNA es la molécula que sirve de adaptador entre la información del mRNA codificada en tripletes: los codones, los cuales codifican un aminoácido proteíno-genético o una señal de paro. De forma natural, cada tRNA establece

una relación unívoca entre su anticodón y un aminoácido. La molécula encargada de establecer esa relación es un enzima específico que reconoce la región del tRNA y un determinado aminoácido: la aminoácido tRNA sintetasa (aaRS). De forma natural, los codones de paro no tienen asociado un tRNA propiciando el proceso de terminación de la traducción. Sin embargo, existen organismos que son una excepción en el código genético. Estos pueden introducir determinados aminoácidos en señales de terminación de la traducción. Esto es posible ya que contienen un tRNA con un anticodón que complementa con un codón de paro y una aaRS capaz de asociar un aminoácido (por lo general, no convencional) a dicho tRNA. El resultado de tener este par tRNA–aaRS permite introducir aminoácidos donde antes había una señal de parada y además permite proseguir la síntesis proteica. Los casos naturales más estudiados son el TyrRS de *Methanocaldococcus jannaschii* y los PylRS del género *Metanosarcinaceae*. Desde un punto de vista aplicado, la cualidad de TyrRS y PylRS radica en que tienen una amplia tolerancia para reconocer aminoácidos –en particular, no canónicos– y relacionarlos con tRNA que complementa con un codón de paro universales.

Basado en este sistema, la creación de un mecanismo ortólogo pasa por reconstituir parejas de tRNA–aaRS en un organismo heterólogo como *E. coli*, expandiendo el código genético mediante la asignación de un aminoácido a un codón de paro.⁸ Al proceso de reutilización de un codón se le denomina comúnmente *emancipación o liberalización de codón*. Gracias a la optimización de proteínas se ha conseguido asociar al codón paro ámbar (UAG) un alto número de aminoácidos no convencionales principalmente análogos derivados de Phe y Tyr, utilizando los sistemas de TyrRS y PylRS. Estas estrategias suponen además la novedad de que dichos RS no interfieren en las funciones del resto de los tRNA de la célula huésped. Su función es, por tanto, ortóloga –es decir, no solapante– a la del resto de los tRNA.

En este punto, la ingeniería a través de evolución dirigida de este tipo de moléculas tiene un papel crucial a la hora de promover variantes y sistemas alternativos. Sin embargo, cabe decir que el proceso de asignación de nuevos aminoácidos requiere que los cambios estructura de aaRS permita el reconocimiento de dichas moléculas. Este proceso resulta muy laborioso por lo que los avances en la introducción de nuevos aminoácidos de forma eficiente se esperan limitados a corto plazo.

No obstante, existen otras limitaciones. Si bien hemos asignado un tRNA a un codón de paro, ¿qué pasa con el paro de todas aquellas proteínas del genoma que dependen de esta señal? Este efecto se ha intentado paliar de formas más o menos exitosas. En *E. coli*,⁹ la sustitución en el genoma de los 314 codones de paro TAG (que da el codón de paro ámbar UAA) por otros alternativos ha sido una de las aproximaciones. Sin embargo, esta estrategia requiere además delecionar un factor de terminación, el RF1, involucrado en la terminación mediada por el codón de paro ámbar en particular. El problema es que esta delección afecta a la regulación de la expresión de genes esenciales, haciendo inviable esta alternativa. Por otra parte se ha visto que incrementando los niveles de otro terminador, el RF2, se puede paliar el efecto deletéreo del silenciamiento de RF1.

Mediante esta estrategia se ha conseguido con éxito la lectura de hasta 10 codones UAG en la síntesis de una proteína GFP. El reto ahora consiste en poder introducir

más aminoácidos pero –aparte de los esfuerzos de modificación de tRNA para reconocer al aminoácido no canónico– se requiere la emancipación de otros codones. Esto es en principio posible mediante la selección de codones infrecuentes en el genoma huésped, pero conlleva las mismas limitaciones explicadas para la emancipación del UAG comentadas antes. Es evidente que aquí, el tamaño del genoma es un impedimento logístico importante lo que hace que esta alternativa se presente limitada a la hora de ofrecer una solución completa en lo que al diseño de constructos bioseguros se refiere.

► Doble reto ingenieril

La manipulación de los aaRS no es la única alternativa a una codificación ortóloga a nivel de traducción. Existe una aproximación que no pasa necesariamente por la introducción de nuevos aminoácidos a través de la emancipación de tripletes, sino por la alteración de la pauta de lectura de los codones.

Esto es posible gracias al diseño de ribosomas ortólogos, capaces de sintetizar una cadena polipeptídica a partir de la codificación mediante cuadrupletes. Esto supone que como la información aparece en grupos de cuatro en vez de tres, ninguna de las 256 combinaciones está libre de asignación a ningún aminoácido. De esta forma se respeta la codificación natural en tripletes añadiendo una capa adicional donde «escribir» nuevo código. Sin embargo, el esfuerzo requiere que no solo el

ribosoma sino los tRNA puedan trabajar en una pauta de cuatro nucleótidos. Esto supone un doble reto ingenieril. El trabajo de Neumann *et al.*¹⁰ se basa en la creación de pares aaRS–tRNA ortólogos a los naturales combinados con un ribosoma evolucionado sintéticamente (ribo-Q1) que codifica de forma eficiente series de cuadrupletes utilizando como codón de paro el triplete ámbar (UAG). La figura 3 muestra la estructura tridimensional de uno de estos ribosomas. Sabemos que cualquier alteración en la pauta abierta de lectura es una mutación grave, ya que anticipa la aparición de codones de paro en la traducción. Este sistema híbrido permite utilizar mRNA ortólogos basado en una codificación distinta, por lo que a pesar de poder utilizar nucleótidos y aminoácidos canónicos, la información se destruye si no se lee en la pauta adecuada. Esto es bidireccional ya que ambos sistemas, el natural de tripletes y el sintético de cuadrupletes, son excluyentes.

Este tipo de aproximación, aun lejos de ser algo de pronta aplicación, supone un sistema con un potencial mayor que el basado en la liberalización y reasignación de tripletes.

Una ventaja de este sistema es que es compatible tanto para aminoácidos canónicos como artificiales. El uso de estos últimos ofrecería un doble sistema de control que prevendría la liberación indeseada de un determinado constructo por transferencia horizontal a otros organismos. Idealmente la combinación de un control a nivel de un XNA o DNA

ortólogo y las posibles variaciones en el mRNA aún por explorar llevaría a la consolidación de un verdadero flujo de información ortólogo al del DNA-RNA-proteínas. A este nivel, la adquisición de una verdadera biología ortóloga, bien puede pertenecer al dominio de la ciencia ficción, pero el camino está abierto y quedan muchos mundos por explorar. #

..... Carlos Rodríguez Caso

ICREA-COMPLEX SYSTEMS LAB
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
EXPERIMENTALES Y DE LA SALUD
UNIVERSITAT POMPEU FABRA
BARCELONA

► Bibliografía

- 1 Clark A.C.: *Odisey two* (1982). Glasgow: Granada Publishing Ltd., 2010.
- 2 Joyce G.F.: Toward an alternative biology. *Science* 2012; 335: 307-8.
- 3 Regot S., Macía J., Conde N., Furukawa K., Kjellén J., Peeters T., Hohmann S., de Nadal E., Posas F., Solé R.: Distributed biological computation with multicellular engineered networks. *Nature* 2011; 469: 207-11.
- 4 Schmidt M.: Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool. *Bioessays* 2010; 32: 322-31.
- 5 Pinheiro V.B. *et al.*: Synthetic Genetic Polymers Capable of Heredity and Evolution. *Science* 2012; 336:41.
- 6 Yang Z.A., Sismour M., Sheng P., Puskar N.L., Benner S.A.: Enzymatic incorporation of a third nucleobase pair. *Nucleic Acids Research* 2007; 35: 4238-49.
- 7 Yamashige R., Kimoto M., Takezawa Y., Sato A., Mitsui T., Yokoyama S., Hirao I.: Highly specific unnatural base pair systems as a third base pair for PCR amplification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 40: 2793-806.
- 8 Malyshev D.A., Dhami K., Lavergne T., Chen T., Dai N., Foster J.M., Correa I. R. Jr, Romesberg F.E. A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature* 2014; 509: 385-88.
- 9 Hoels M.G., Budisa N.: Recent advances in genetic code engineering in *Escherichia coli*. *Current Opinion in Biotechnology* 2012; 23: 751-7.
- 10 Neumann H., Wang K., David, L., Garcia-Alai, Chi, J.W. Encoding multiple unnatural amino acids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome. *Nature* 2010; 464: 441-4.

► Otras referencias

Pinheiro V.B., Loakes D., Holliger P.: Synthetic polymers and their potential as genetic materials. *Bioessays* 2012; 35: 113-22.

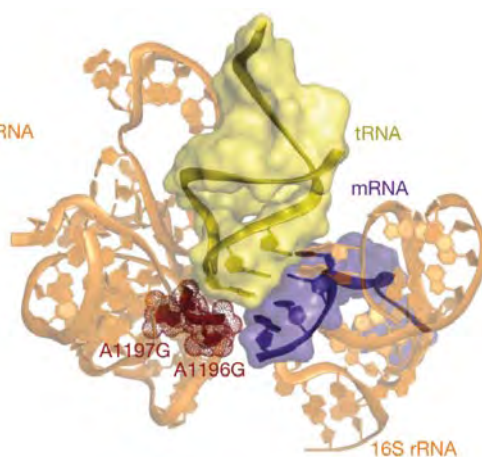


Figura 3. Estructura tridimensional de parte del ribosoma capaz de codificar en cuadrupletes aceptando un tRNA y mRNA (PDB 2J00). Residuos relevantes para la interpretación del mRNA en cuadrupletes están destacados en rojo.

Fuente: Adaptada de Neumann *et al.*¹⁰

Xavier Pujol Gebellí

«La educación es la única manipulación posible para mejorar al ser humano»

Sydney Brenner, premio Nobel de Medicina 2002

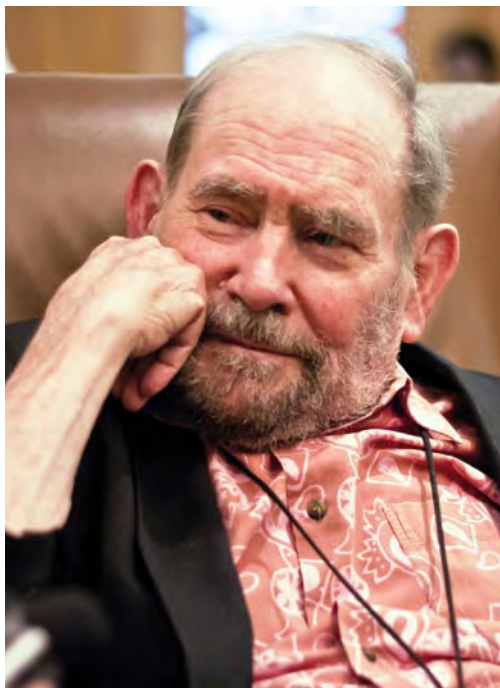
*Sydney Brenner (Germiston, Sudáfrica, 1927) consta en los manuales de referencia científicos como uno de los grandes pioneros de las ciencias de la vida modernas y, muy particularmente, de la biología molecular tal como la entendemos hoy día. Sus aportaciones en la remozada genética de los inicios de la segunda mitad del siglo pasado, permitieron consolidar al nemátodo *C. elegans* como modelo al tiempo que establecer el vínculo entre genes y división celular, diferenciación y desarrollo. Gracias a sus descubrimientos, llevados a cabo mayormente en Cambridge, recibió el premio Nobel en 2002. Pese a su avanzada edad y a su fragilidad física, su cerebro sigue siendo ágil y lúcido. Lo suficiente como para demandar mayores esfuerzos en educación como la mejor fórmula para mejorar capacidades y actitudes humanas.*

Consta usted como uno de los grandes pioneros de la biología molecular y, en general, de las ciencias de la vida modernas en los ya lejanos años cincuenta. ¿Qué recuerda de aquellos tiempos?

¡Lo recuerdo todo! Como ocurre con todos los ancianos, no puedo acordarme de lo que hice ayer, pero guardo un recuerdo nítido del pasado.

Ha sido protagonista de grandes cambios, de prácticamente una revolución.

Todo ha cambiado mucho en biología. Hoy hablamos de una gran ciencia con grandes tecnologías, equipamientos y capacidades a su servicio. Nada que ver con lo que yo viví en mis inicios. Pese a todo, es importante que los jóvenes investigadores sepan qué ocurrió y cómo ha ido avanzando esta ciencia. Algunos de los fundamentos establecidos entonces todavía se mantienen.



Fotos: Toni Vidal

¿Cómo definiría el origen de esta revolución?

El gran cambio vino dado por el descubrimiento de lo que es la vida a partir de información codificada contenida en estructuras biológicas, la estructura en doble hélice del DNA. A partir de entonces todo fue diferente.

¿Fueron conscientes de su logro?

Cuando visité por primera vez a Watson y Crick, sabía que su descubrimiento era importante, pero no hasta qué punto tan trascendente. Lo iríamos viendo con el paso del tiempo y la aparición de nuevas técnicas y conceptos. No obstante, no tardamos en darnos cuenta de que acabábamos de asistir al parto de la base de la genética. De lo que había de suceder con ella apenas sabíamos nada.

¿Fue el inicio de un cambio de era?

La mayoría de científicos de aquella época trabajaban en par-

«Es un contrasentido exigir retornos inmediatos»

¿Qué recomendación le daría a un joven científico?

Debe saber, de entrada, que es un buen empleo, sin duda, mucho mejor que otros. Pero también debe saber que el 95 % de los científicos no se dedican a investigación, sino a resolver otro tipo de problemas. Son los que trabajan en empresas, por ejemplo, acaban su trabajo a las cinco de la tarde, se van a casa y cobran un buen sueldo a fin de mes. Solo una pequeñísima proporción de los que originalmente querían investigar lo acaban haciendo. Debe ser lo suficientemente abierto de miras para aceptar esta realidad.

Con este consejo no va a animar muchas vocaciones.

Siempre he pensado que si alguien quiere hacer algo debe tener la oportunidad de intentarlo; luego ya habrá tiempo de valorar si sirve o no.

Supongamos que tiene el talento necesario.

Si es así, debe intentar hacer algo diferente. Desde mediados del siglo pasado, cada nueva aportación en ciencia o tecnología ha sido producida por individuos, por científicos reconocibles o por muy pequeños grupos. Las grandes organizaciones, incluso las mayores, generan mucha ciencia, pueden secuenciar un genoma entero, poner un hombre en la Luna, seguir procesos de enorme complejidad. Un descubrimiento suele ser cosa de un individuo. Incluso ahora pese a la presión por generar retornos. A eso se dedica ese 5 %, o menos, para los que es indispensable una gran libertad para crear.

¿Cómo se consigue eso siendo un joven científico?

Se trata de verse capaz de lograr una meta, de alcanzar un sueño. Debes decirte «voy a curar una enfermedad».

¿No le gusta lo que hoy se conoce como gran ciencia?

No, no me gusta, pero es imprescindible. Conviene no olvidarse, no obstante, que la ciencia pequeña puede ser mayor que la gran ciencia.

¿Entonces, qué es lo conveniente?

Al investigador joven se le debe dar la oportunidad de explorar nuevos caminos, de pensar en cosas nuevas, de correr riesgos. Muy pocos son los que se arriesgan ahora; todos, jóvenes y científicos consolidados, quieren garantías. También el inversor, por supuesto, sea público o privado. Es un contrasentido exigir retornos. Y más si son inmediatos. #

celas alejadas de la genética. Trabajaban sobre compuestos o componentes de la célula. Investigaban la energía necesaria para activarla, pero nadie pensaba en la genética como la vemos hoy, nadie se daba cuenta de cuán importantes son los genes.

Tal vez porque se vivía en una época dominada por otras disciplinas, como la física o la química.

Eso influyó, había otras disciplinas en boga. En algunas de ellas, como las citadas, incluso se estaba volviendo al estudio de principios fundamentales planteados en las décadas de los años treinta y cuarenta, mientras que en medicina o biología se estaba haciendo un trabajo básicamente descriptivo.

Vivimos ahora en plena era de la biología. ¿Pensaron entonces que eso iba a ser posible?

Se han dado muchísimos pasos, sin duda, y se ha avanzado a gran velocidad. Pero todavía nos quedan preguntas fundamentales por resolver. Una de las más importantes es entender por qué hay unas especies tan especiales de animales llamados humanos que son tan diferentes de cualquier otro. Todo lo que ha sucedido en estas últimas décadas nos abre la posibilidad de



Sydney Brenner entre Margarita Salas y José Manuel Bautista en el auditorio del Congreso SEBBM Madrid 2013.

entenderlo. Por supuesto, el reto de mayor calado sigue siendo el cerebro. Todo cuanto se ha hecho en estas últimas décadas no son más que pasos en esta dirección y en la de hallar cura para las enfermedades.

Y en esa revolución la biología molecular es uno de sus actores principales.

Claro, y lo va a seguir siendo. La biología molecular dispone ahora de herramientas que le permiten avanzar con un nivel de detalle nunca antes visto. Los avances en genética son tan importantes y tan rápidos que podemos estudiar los cambios en las especies a través de la evolución y empezar a comprender qué nos separa a los humanos de las demás especies. Por supuesto que tuvo que haber cambios en los genes para posibilitarlo. Hoy estamos tratando de reconstruir esos caminos. Es uno de los más apasionantes retos a resolver en el futuro.

El otro gran reto, decía, es el conocimiento del cerebro.

Lo es, pero tal vez es tan o más importante saber cómo vivir más tiempo y con mejor calidad de vida y cómo curar enfermedades que hoy son incurables. Habrá grandes cambios en



un futuro próximo. Es previsible que se dé con la solución para las enfermedades infecciosas, se mejorará en la lucha contra el cáncer o las enfermedades cardiovasculares.

De todos estos retos, ¿con cuál se quedaría ahora mismo?

Mi gran interés sigue siendo el estudio de la evolución, aunque sigo muy de cerca los avances que se están dando en la comprensión de la formación y desarrollo del cerebro.

Otra de sus grandes pasiones ha sido la investigación del genoma humano. De él llegó a decir que lograr su secuenciación era equivalente a viajar a la Luna.

En términos económicos, sin duda. Técnicamente, mandar un hombre a la Luna es fácil, el problema era cómo traerlo de regreso. El Proyecto Genoma Humano tenía mayor dificultad intelectual y su secuenciación era un reto fundamentalmente tecnológico.

En sus inicios, a mediados los años ochenta, el Proyecto Genoma Humano se acompañó de grandes promesas, muchas de las cuales todavía no son realidad.

Gracias al Proyecto Genoma Humano ha habido muchos cambios, incluso de paradigma. Por ejemplo, en el nacimiento de tecnologías ligadas al DNA o una mejor comprensión de

ciertas enfermedades. También ha habido cambios organizativos, empresariales con la eclosión de las *biotec*. No hay duda que surgió una nueva ciencia. Sin embargo, y eso hay que admitirlo, mucho de lo que antes no entendíamos seguimos sin entenderlo.

¿Demasiadas expectativas?

Cuando se invierte tanto dinero en un proyecto, es lógico hacer promesas. Todo el mundo busca algún retorno, todos, científicos, políticos y prensa, hablaban de lo que se iba a conseguir gracias a la secuenciación del genoma. Entender las enfermedades más graves, desarrollar nuevos fármacos... Todo tenía que ser beneficioso para la sociedad. Realmente, no creo que las cosas hayan cambiado tan drásticamente pasados casi 30 años.

«Hay otra forma de manipular el cerebro, se llama educación. No siempre son necesarios fármacos o manipulación genética.»

Pero algo se ha avanzado, no puede negarlo.

Por supuesto que se ha avanzado. Pero los grandes retos siguen estando ahí. Le pondré un ejemplo. No tenemos ni idea de cómo atajar las grandes enfermedades crónicas. Sabemos abordar algún aspecto de ellas y tenemos algunos fármacos que nos ayudan. Eso sigue ocurriendo con multitud de patologías. Yo nunca hice una promesa de este tipo, nunca dije vamos a tener nuevos fármacos para combatir todas las enfermedades. Todos los científicos que lo hicieron se ha visto que estaban equivocados.

«Los científicos resolvemos problemas»



Sydney Brenner durante la ceremonia de entrega de los Nobel en diciembre de 2002, en el Concert Hall de Estocolmo. Foto: Hans Mehlén. © The Nobel Foundation 2002

Ha invertido prácticamente toda su vida en su ciencia. Ha conseguido, además, grandes retornos. ¿Satisfecho?

Disculpe, pero qué significa retorno.

Puede valorarse de muchas maneras. Una podría ser satisfacción personal.

Satisfacción por haber logrado resolver un problema, eso es cierto. A menudo tengo la tentación de preguntarle a los políticos con los que me cruzo qué problema ha resuelto en su vida.

¿Es esa la mejor motivación para un científico?

Para un científico, si hay un problema hay una solución. Eso es lo que hacemos, resolver problemas. Y no importa el tiempo que tardemos en lograrla, hay que intentarlo una y otra vez hasta lograrlo.

Es un planteamiento que no siempre se comparte desde la sociedad o desde la Administración.

Cuesta mucho, en efecto. Probablemente porque durante siglos la sociedad en su conjunto ha estado dominada por la magia o por la religión.

Luego, está satisfecho consigo mismo.

¡Por supuesto! He hecho lo que he querido como científico y he contribuido a resolver problemas. Y todavía estoy interesado en resolverlos.

Ahora mismo ya es parte de la historia de la ciencia. ¿Le llena eso?

Verá, para la mayor parte del mundo la historia no es algo importante; y la mayor parte de los científicos creen que la historia se divide en dos épocas: los últimos dos años y todo los siglos anteriores. Pero ciertamente puedo sentirme satisfecho por mis contribuciones.

¿Cómo valora su actividad como científico?

Como en el ajedrez, todos queremos lograr un jaque pero la mayoría se acaban moviendo por el tablero en la parte media del juego, lo que está muy bien porque son los pasos necesarios para llegar al final. Lo más apasionante, sin embargo, es la apertura, el momento de plantear el juego, de iniciar cosas nuevas. Entonces debes decidir si quieres atreverte a ser capitán o prefieres ser marinero. Y si optas por ser capitán, a lo mejor eres un nuevo Cristóbal Colón.

¿Los conocimientos que se adquieran en genómica van a marcar una nueva revolución?

Algo acabará sucediendo, está claro, porque hay muchísima gente haciendo aportaciones. Pero no estoy seguro de que sea el mejor camino.

Algunos se atrevieron con prometer un nuevo tipo de sociedad basado en el conocimiento de los genes.

Si de verdad se quiere entender hay que entender cómo fun-

ciona al menos una mínima porción del cerebro. Es lo que nos diferencia de los animales. Comprender los fenómenos y procesos que se dan en el córtex cerebral es básico. Solo así se podrán favorecer terapias para frenar o inhibir su deterioro, manipularlo de alguna forma para vencer enfermedades o trastornos. Claro que hay otra forma de manipular el cerebro, se llama educación. No siempre son necesarios fármacos o manipulación genética, con la educación pueden lograrse mejores resultados. #

El desembarco de la financiación colectiva de la ciencia

Xavier Pujol Gebellí

En el mundo de la globalización, las alternativas para la financiación de la ciencia luchan a brazo partido para hacerse un hueco. Entre ellas, el micromecenazgo, una fórmula atractiva en los países de habla anglosajona a ambos lados del Atlántico pero que está costando de cuajar en nuestro entorno. En España no abundan, aunque de vez en cuando surge una buena noticia en forma de plataforma digital. A través de ellas se financian proyectos científicos, start-ups e incluso patentes. Ciertamente, poco dinero para los recursos que precisa el sistema de I+D+i, pero en absoluto se trata de migajas.

El mecenazgo en ciencia, escrito en mayúsculas, es una práctica de uso común en los países con sistemas de investigación avanzados. Aunque, como bien es sabido, no en todos. En Estados Unidos o en los países del norte de Europa, la captación de recursos procedentes de la filantropía no es en absoluto una excepción sino más bien lo contrario: forma parte de las líneas de financiación de las instituciones de investigación en mayor o menor medida.

Tanto es así que alrededor de la filantropía, las donaciones individuales o las aportaciones de empresas privadas, bien sean derivadas de principios de responsabilidad social corporativa, de compromisos adquiridos para con sectores u organizaciones específicas o bien en aplicación de campañas de imagen o con interesantes desgravaciones fiscales, ha surgido un notable mercado y con él nuevos oficios. La captación de recursos económicos para proyectos de investigación y desarrollo o para la financiación de instituciones tiene nombre conocido, *fundraising*.

Ello significa, ni más ni menos, que la captación de recursos es una tarea que se ha profesionalizado en áreas tan funda-

mentales como la gestión, el diseño y planificación de actuaciones de mecenazgo, patrocinio y de marketing social. Asociar o no una marca a una campaña solidaria es en muchos casos una decisión estratégica de la que pueden derivarse algo más que réditos publicitarios.

Sin ánimo de entrar en detalle, esta práctica se ha convertido en usual desde que el mundo se ha convertido en un mercado globalizado, con multitud de marcas comerciales que hoy es posible encontrar de forma invariante en cualquier rincón, desde fármacos a productos alimentarios pasando por electrodomésticos o aparatos electrónicos.

Y si el comercio es global, también lo son el consumo, el acceso a la información y un cierto deseo de participación ciudadana en acciones, lucrativas o no, que escapan a los filtros convencionales de control y financiación. Actividades culturales y campañas solidarias, incluidas las médico-sanitarias, son las que mejor se adaptan a estos criterios. La ciencia, sin embargo, se ha hecho con un hueco notable, lo mismo que la generación de empresas o la publicación de patentes. Es así como se llega del mecenazgo y el *fundraising* convencionales al

micromecenazgo o *crowdfunding*. O, lo que viene a ser lo mismo, la financiación colectiva.

► Plataformas

De algún modo, el *crowdfunding* se inspira en las campañas de recaudación popular de fondos destinados a un fin concreto. Desde costear la intervención quirúrgica de un vecino a recaudar fondos para la investigación del cáncer, podrían encontrarse cientos, cuando no miles, de ejemplos en los que su éxito o consecución radican en las cuestaciones populares. Las nuevas tecnologías no han hecho más que ampliar la difusión del objeto a financiar y multiplicar el número de potenciales donantes. La televisión a través de sus maratones solidarios, abrieron un camino que ha sido proseguido con éxito por las plataformas digitales.

Y eso, como era de esperar, nos lleva a tiempos recientes. De ahí que valorar su impacto real resulte un tanto aventurado. La *web* —que no internet, que hunde sus raíces en el primigenio Arpanet de los años sesenta del siglo pasado— no se formula hasta los primeros años noventa. Y la interactividad que hoy conocemos,

Algunos proyectos financiados colectivamente

Resulta harto complicado destacar proyectos e iniciativas científicas financiados mediante mecenazgo. Sin ánimo de ser exhaustivos, presentamos una pequeña selección de propuestas representativas:

El computador biológico

Proyecto de investigación en biología sintética desarrollado por el Grupo de Investigación en Biología Sintética de la Universidad de Sevilla. Se lanzó a través de la plataforma Lánzanos. Recaudó algo más de 6000 euros.

Help us find the first exomoon

Lanzado por la plataforma Petridish para investigar la existencia de cuerpos extrasolares mediante el uso del telescopio Kepler. Recaudó 12 247 dólares.

Ancient Roman DNA Project

Proyecto para el estudio del DNA de habitantes de la Roma antigua. Publicado por el portal RocketHub. Superó los 10 000 dólares.

Autism and protein markers

Desarrollo de una prueba de diagnóstico para el autismo basada en biomarcadores y análisis con software especializado. Recaudación de 6225 dólares.

aunque largamente predicha, no se consolida hasta la década pasada.

La interactividad, junto con el desarrollo de aplicaciones suficientemente seguras de comercio electrónico, es una de las claves de la eclosión de las plataformas digitales orientadas a la captación de fondos para todo tipo de finalidades. Un vistazo a *Verkami*, la plataforma de micromecenazgo más popular de Europa, nos desvela el resto.

Concebida como una herramienta orientada a la captación de recursos para el fomento de la creación y los proyectos culturales, solo en 2013 logró recaudar cinco millones de euros para prácticamente un millar de propuestas presentadas con una financiación media cercana a los 5000 euros. El récord de esta plataforma eminentemente cultural lo ostenta el documental *L'endemà (El día de mañana)* con cerca de 350 000 euros aportados por más de 8000 micromecenazgos. El submarino *Íctneo 3*, con un millar de aportaciones y 60 000 euros recogidos, y los premiados hallazgos arqueológicos de la Cueva de Sant Sadurní (cerca de Sitges), destacados como uno de los más relevantes por National Geographic, representan una pequeña muestra de lo que puede hacer la financiación colectiva en ciencia y tecnología.

¿Significa eso que el *crowdfunding* tiene sentido en el exigente mundo de la financiación de la ciencia? La respuesta, contrariamente a lo que cabría suponer, es afirmativa, aunque raramente podría considerarse como línea principal de financiación, sino tan solo parcial y complementaria. Al menos, en España.

► Asentamiento en progreso

Las primeras plataformas digitales de *crowdfunding* en España, entre ellas *Verkami*, *Goteo*, *Microdonaciones* y *Lánzanos*, nacidas mayoritariamente entre hace tres y cinco años, se han orientado fundamentalmente a financiar «proyectos», como escribe el especialista Jaume Albaigés en su blog especializado *Tecnología*. Algo así como «una iniciativa concreta con un resultado definido». Captar fondos para una entidad o una institución quedaría por conseguir fuera de su alcance. La lista de las más activas se completa con *Migranodearena*, *Teaming* y *MiAportación*.

En buena medida, nacen con el objetivo de financiar proyectos artísticos y culturales, aunque no tardarán en ampliar la captación a propuestas de educación ambiental, campañas solidarias o incluso un poco definido espacio de ciencia y tecnología que actúa como cajón de sastre: ahí caben desde el desarrollo de una *app* para móvil hasta completar la construcción de un minisubmarino.

Con todo, no tardan en aparecer plataformas que, al igual de lo que viene

ocurriendo sobre todo en Estados Unidos y el norte de Europa, van ganando impulso con una cierta especialización. Esther Viejo, en un breve análisis publicado en el portal *madri+d*, cita como plataformas de referencia en España y Latinoamérica, las plataformas *Taracea* y *Vórticex*, ambas con el apoyo de la Fecyt y la colaboración del Ministerio de Economía y Competitividad, la primera, y el Gobierno de Navarra, la segunda. Amplía la lista con *SociosInversores* (financia proyectos en salud, I+D+i, patentes, ecología y energía, entre otros), *Inverem* (reúne a más de 2000 emprendedores para los que ha conseguido más de tres millones de euros) y *Nestarter*, más generalista pero con una generosa sección dedicada a ciencia, salud y tecnología.

En el ámbito internacional, a menudo auténticas referencias inspiradoras, Viejo destaca a las dedicadas de forma exclusiva a la ciencia o a un ámbito de ella, y las que «giran en torno a diferentes categorías entre las que se dan inventos, tecnología y ciencia». En el primer grupo, engloba *SunFunder* (financiación de proyectos en energía solar), *Greenfunder* (proyectos ambientales) y *Science donors* (dedicada en exclusiva a proyectos científicos). En el segundo están *RocketHub*, *Kickstarter* y la alemana *Startnext* (ciencia, tecnología e inventos).

Por supuesto, la lista es muchísimo más amplia. *Universe Crowdfunding*, referencia digital en temática de financiación colectiva, publica su propia selección. Por su interés, reproducimos parte de ella:

- **Microryza:** Plataforma de proyectos de investigación científica, fundada en el 2012. Permite a los investigadores publicar sus proyectos para solicitar donaciones. Su funcionamiento es clásico, si se consigue el objetivo, se recauda la financiación y se le entrega al investigador.
- **Petridish:** Los investigadores pueden publicar materiales sobre ellos mismos y su investigación, y el público puede descubrir proyectos que considere interesantes. A cambio de contribuir al proyecto, los mecenas reciben actualizaciones de información privilegiada en la investigación, y otros recuerdos de la obra.
- **IAMScientist:** Además de ser una plataforma de *crowdfunding* con proyectos de investigación científica se

¿Herramienta de política científica?

Definitivamente, las prácticas de financiación colectiva no deberían ser una herramienta alternativa para la captación de recursos destinados al sistema de ciencia y tecnología, cosa en la que coinciden no pocos expertos. No obstante, algunos de los rasgos que la caracterizan bien podrían ser incluidos en el marco de políticas científicas promovidas o apoyadas desde la Administración. Sería el caso en España de diversas iniciativas en las que la Fecyt tiene un papel protagonista como promotor o agente impulsor. Precipita, de reciente creación, o la ya citada Taracea, cumplen con este rol.

En ningún caso, estas plataformas deberían constituirse en sustitutivos de nada, aunque tampoco deben considerarse meros paliativos o, en lenguaje coloquial, simples engaños bobos. Todo lo contrario, puesto que se asocian ya a campañas de marketing de donantes, a menudo pequeñas empresas,

presentan como una comunidad global para la ciencia, que permite a los investigadores encontrar colaboradores y buscar el asesoramiento de los compañeros.

- **SciFlies:** Sitio web estadounidense para fomentar la participación ciudadana en torno a la ciencia y la tecnología, la construcción de relaciones significativas entre el público y los

además de individuos, y vinculan de forma muy efectiva la ciencia con la ciudadanía por el esfuerzo en divulgación científica que contienen de forma implícita.

Por otro lado, y gracias a la especialización, han surgido plataformas que sobrepasan los objetivos del micromecenazgo para entrar de lleno en la captación de inversores para la financiación de *start-ups*, preferentemente de base tecnológica. La publicación de patentes y otras iniciativas de carácter empresarial vinculadas a la I+D+i entran en esta categoría.

Y en tercer lugar, pero no por ello menos relevante, distintas plataformas digitales han apostado directamente por la innovación y la expansión de productos o propuestas de éxito más allá de sus fronteras de origen, por lo que acaban siendo herramientas válidas para la internacionalización de ideas, proyectos o productos y tecnologías.

científicos que trabajan para resolver problemas médicos, medioambientales o relacionados con la ingeniería, y otros retos.

- **Innovocracy:** Portal californiano que presenta proyectos de investigación académicos. Surge como fuente de financiación que conecta a las personas que quieran apoyar la innovación desde un punto de vista académico.

«En ningún caso, estas plataformas deberían constituirse en sustitutivos de nada...»

- **Superior Ideas:** Creado por la Universidad Tecnológica de Michigan, para conseguir que las investigaciones universitarias y proyectos de servicios públicos puedan ver la luz. En general, ayuda a los investigadores universitarios de todo el país a conseguir los fondos necesarios para realizar sus proyectos.
- **Scifund:** Más que una plataforma es una sección dentro de RocketHub, una de las mayores redes americanas de *crowdfunding*. Enfocado en recaudar fondos para proyectos de investigación, crear un lugar de encuentro para que los científicos de todo el mundo puedan colaborar entre sí, y además acercar los proyectos de investigación presentados a la sociedad.
- **Cancer Research UK:** Es una plataforma inglesa centrada en buscar financiación para llevar a cabo investigaciones científicas que ayuden a prevenir, diagnosticar y tratar el cáncer. A través de ella, se ha conseguido contribuir al descubrimiento de cerca de 50 medicamentos que están actualmente en desarrollo clínico.
- **ILoveScience:** Originaria de Albacete, se trata de una plataforma de *crowdfunding* focalizada en la ciencia y promovida por varios científicos que ofrecen el servicio de asesoramiento científico a los proyectos que se quieren financiar con ellos. #

► Lecturas recomendadas

7 plataformas comparadas

<http://www.tecnologia.org/?p=1328&lang=es>
<http://www.tecnologia.org/?p=1324&lang=es>

Asociación Española de Fundraising

<http://www.aefundraising.org/>

Crowdfunding para proyectos científicos

<http://blogthinkbig.com/crowdfunding-proyectos-cientificos/>

Crowdfunding científico

<http://www.madrimasd.org/informacionIdi/analisis/analisis/analisis.asp?id=57197>

Universo Crowdfunding

<http://www.universocrowdfunding.com/crowdfunding-y-ciencia/>
<http://www.universocrowdfunding.com/ciencia-y-salud-crecen/>
<http://www.universocrowdfunding.com/crowdfunding-innovacion-e-internacionalizacion/>

¿Fiscalizar a cualquier precio?

Enrique J. de la Rosa

El autor reflexiona sobre las nuevas prácticas fiscalizadoras del gasto de los grupos de investigación. De acuerdo con controlar la ejecución tanto científica como económica del proyecto, pero no con fiscalizar a costa de desincentivar la creatividad y potenciar una investigación totalmente previsible, con un impacto muy limitado tanto en la consecución de conocimiento como en la resolución de los retos de la sociedad.

En las semanas previas al verano, numerosos grupos de investigación hemos recibido largos listados de gastos realizados, pero que no han sido admitidos (validados en su terminología) por la Subdirección General de Gestión Económica de Ayudas a la Investigación del MINECO. Corresponden, en general pero no solo, a una gran parte de los 3000 proyectos del Plan Nacional concedidos en su convocatoria del año 2007. A fecha de hoy, no creo que sea necesario describir en detalle los referidos listados.

Estoy seguro de que la gran mayoría de los investigadores ya han hablado con colegas que han tenido que presentar alegaciones a la vista de dichos listados. Brevemente, no ha sido infrecuente que el listado de gastos no validados estuviera en el entorno de los 200 apuntes, y que representara más del 50 % del importe de la ayuda concedido. Para las alegaciones ha sido necesario recopilar, en el plazo de 10 días hábiles, cientos de datos que, en su mayor parte, ya estaban disponibles en el proyecto original o en los informes de seguimiento, tanto científicos como económico-financieros, previamente enviados. Adicionalmente, se requería ampliar detalles sobre el gasto que,

en absoluto, contribuyen a mejorar la eficacia del mismo ni de la investigación realizada. Si la alegación no se presenta en plazo, o si es denegada, se debe devolver el importe no validado más los intereses de demora acumulados desde el momento del pago de la ayuda por parte del Tesoro Público, lo que aproximadamente representa un 33 % adicional para los proyectos de 2007.

El requerimiento más frecuente ha sido la necesidad de vincular el gasto al proyecto:

- ¿Cómo determinar si un reactivo, un equipo, o la asistencia a un congreso, están *estrechamente* vinculados, o solo *superficial* o *tangencialmente* vinculados, a los objetivos de nuestro proyecto?
- ¿Podré justificar el gasto si se me ocurrió hacer algo que no estaba claramente vinculado al texto de la solicitud del proyecto, que escribí hace ocho años, ya fuera porque la lectura de una publicación o una idea más o menos genial nos llevaron en otra dirección?
- ¿Por qué habrá dudado el auditor de esa vinculación? ¿O será que simplemente ha ido eligiendo gastos hasta lograr un listado bien largo?

- ¿Es eficaz ese listado para racionalizar el gasto?

Llegado este punto, me permitirán mis colegas recordar algo obvio para todos los investigadores, pero que parece ser completamente ignorado por los interventores. Los gastos realizados a cargo de los proyectos de investigación son, en primer lugar, decididos por los propios investigadores. Y conviene recalcar aquí que la obtención de un nuevo proyecto depende de un uso efectivo de los fondos previamente concedidos, al menos en el caso de los proyectos competitivos. Así que, aunque no tenga validez fiscalizadora, el filtro del sentido común y el interés por seguir investigando no debería de ser ignorado.

A continuación, las propuestas de gasto deben de ser tramitadas a través de las administraciones y gerencias de los centros, que comprueban su adecuación a la normativa y, finalizado el proyecto, emiten la justificación económico-financiera. Dicha justificación podría y debería ser, ahora sí, fiscalizada por los propios Organismos Públicos de Investigación y por el organismo financiador, donde los funcionarios de carrera conocen las peculiaridades de la función investigadora y de la Administración Pública.



En el cuadro adjunto se documenta cómo parece que hemos llegado a la situación actual. Deficiencias en el control, por parte del organismo financiador, han llevado a la externalización del mismo. No poseo formación específica que me permita valorar de forma rigurosa la manera en la que el Ministerio ha decidido seguir las recomendaciones del Tribunal de Cuentas. Pero mi formación científica (o quizás deformación, a juicio de algunas de nuestras autoridades) hace que me lo cuestione. Así, por ejemplo:

- ¿Es imprescindible contratar a una empresa externa?
- ¿Conoce el personal de dicha empresa la dinámica de la investigación?
- ¿Es mayor el coste, tanto económico como en pérdida de competitividad de los centros de investigación, de tan detallada, que no rigurosa, fiscalización que el supuesto beneficio del dinero que logra hacer reintegrar en el Tesoro Público?

Surgen muchas dudas que algunos colegas nuestros han plasmado afinadamente en un artículo de prensa.¹ Dudas que se resumen en uno de sus párrafos:

«La realidad es que estas empresas parecen ignorar los informes existentes y pi-

den que se justifiquen por segunda vez un porcentaje altísimo de los gastos realizados. Imaginamos que, en lugar de analizar cada gasto basándose en los informes previos, les cuesta menos pedir que se justifique todo de nuevo. Como estas empresas van a comisión sobre el dinero retornado, así maximizarán la ganancia con un trabajo mínimo por su parte, pero con un coste altísimo en personal y tiempo para los centros.»¹

Debo reconocer aquí que no he logrado encontrar documentación sobre «trabajo

a comisión», pero sí sobre el número mínimo de expedientes a revisar, por lo que la argumentación de maximizar la ganancia al reducir el tiempo de trabajo se confirma.

Reconociendo, y sufriendo, la gravedad de esta sobrecarga burocrática a la que se ven sometidos los equipos de administración y gestión de los organismos de investigación, y los propios investigadores —que vemos recortado el tiempo y el dinero necesarios para nuestra función primordial, investigar—, creo que no es este el aspecto más dañino para la I+D+i española.

► Competitividad, transferencia e innovación

Resulta preocupante que cada vez nos pidan de forma más precisa, tanto en proyectos de investigación como, incluso, en contratos de formación del personal investigador, los resultados esperables, tanto en términos de conocimiento como de producción de artículos, patentes, comunicaciones a congresos, etc. La justificación ofrecida es la homologación de la solicitud de proyectos españoles con los de la Unión Europea.

Es verdad que un cierto conocimiento de la proyección que el equipo de investigación hace de su trabajo puede proporcionar



El País, 27 de junio de 2014

La gestación de la actual práctica fiscalizadora del gasto de los grupos de investigación

La nueva práctica fiscalizadora, que aquí nos ocupa, parece estar basada en la «Resolución aprobada por la Comisión Mixta para las Relaciones con el Tribunal de Cuentas en relación con el Informe de fiscalización del Programa Presupuesto 463B 'Fomento y Coordinación de la Investigación Científica y Técnica', ejercicio 2005 en su sesión del día 18 de diciembre de 2012», publicada en el Boletín Oficial de las Cortes Generales de 25 de febrero de 2013, Núm. 134, Págs. 2-57.

En las casi tres páginas de conclusiones (43-45), el breve párrafo que concierne a la justificación económico-financiera de los proyectos de investigación dice:

«En el procedimiento de control sobre la justificación económico-financiera cabe destacar principalmente la existencia de un número muy elevado de expedientes que figuran en los listados sin haber jus-

tificado ningún gasto, o con importes justificados por importe inferior al de la subvención percibida, sin que la DGI haya realizado sobre gran parte de ellos actuación alguna. En la revisión de los expedientes, se aprecian importantes deficiencias de justificación en muchos de ellos, bien por la insuficiencia de la documentación aportada o bien por la incorrecta valoración de la misma por la DGI.»

En consecuencia,

«El Tribunal de Cuentas recomienda al Gobierno la superación de las debilidades de control interno presentes en los centros gestores del programa 463B fiscalizado, al objeto de subsanar las deficiencias, errores e irregularidades expuestas en el presente Informe y, muy en particular, las que afectan a la gestión y el control de las subvenciones. Los responsables del programa 463B deben revisar los expedientes de subvención y las cuentas justificativas de manera que se pon-

gan de manifiesto las cantidades otorgadas en exceso y las no justificadas, exigiendo los reintegros que resultan procedentes, antes de que transcurra el plazo de prescripción.»

Para dar respuesta a dicha recomendación, el Ministerio se ha decidido por la «Contratación de un servicio a la Dirección General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Economía y Competitividad, para la realización de trabajos de revisión y análisis de ayudas de las convocatorias de las diversas líneas de actuación de los planes nacionales de investigación 2004-2007 y 2008-2011». Se publicó una primera convocatoria en el BOE de 14 de junio de 2013, núm. 142, pág. 30588, adjudicada por 439.411,50 € (impuestos incluidos) para un período de 12 meses. En el BOE de 26 de mayo de 2014, núm. 127, pág. 24721, se ha publicado una nueva convocatoria, no resuelta aún cuando está escrito este artículo.

a los evaluadores una imagen más completa: amplitud de miras, ambición científica conjugada con realismo, etc. Y, *a posteriori*, con vistas a la concesión de un nuevo proyecto, puede dar información adicional sobre la eficacia del grupo y del buen uso de la financiación para la obtención de los objetivos científicos. Pero, con el ejemplo de fiscalización que nos están dando, la necesidad de especificar los hitos y los entregables, el cronograma y los resultados esperados, más bien parece una estrategia para facilitar la fiscalización del gasto y la detracción de un importe considerable del importe concedido. Porque cuanto más predecible sean sus resultados, menor avance científico impulsará un proyecto de investigación. Y porque cuanto más

predecible sea el conocimiento generado, menos competitivas serán las aplicaciones derivadas de su posible transferencia, dado que apenas habrá innovación.

¿Controlar la ejecución tanto científica como económica del proyecto? ¿Desde luego!

¿Fiscalizar a costa de desincentivar la creatividad y potenciar una investigación totalmente previsible, con un impacto muy limitado tanto en la generación de conocimiento como en la resolución de los retos de la sociedad?

Yo estoy seguro de que la práctica totalidad de quienes trabajamos en los cen-

tros de investigación tenemos clara la respuesta, pero ¿la tendrán nuestras autoridades? #

.....
Enrique J. de la Rosa

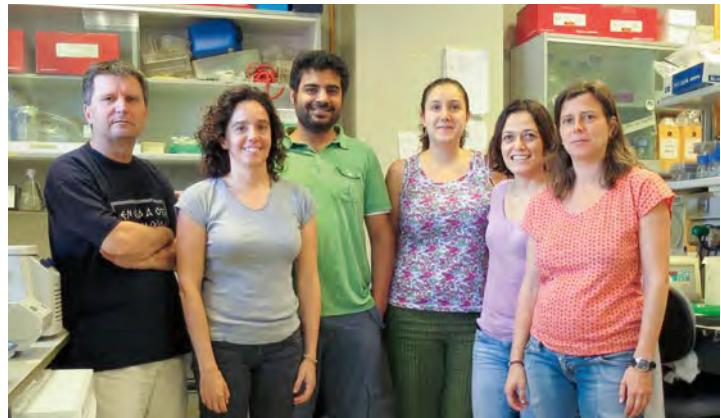
INVESTIGADOR CIENTÍFICO DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS CSIC, MADRID

► Notas

¹ Véase el diario *El País*, 27 de junio de 2014. Disponible en: http://elpais.com/elpais/2014/06/27/opinion/1403892056_545371.html

El cáncer de mama y el de próstata son dos de más frecuentes entre mujeres y hombres (respectivamente), por lo que resulta de enorme interés poder descifrar los factores y mecanismos que los controlan. Este es el objetivo de los grupos coordinados por Andrés Aguilera en el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (Cabimer) en Sevilla. En concreto, estudian los problemas asociados a la inestabilidad genómica en organismos modelo *S. cerevisiae* y *C. elegans*, y en células humanas y murinas en cul-

A Fondo



tivo. Durante la proliferación celular, una serie de procesos deben estar estrechamente coordinados para promover una propagación del genoma sin fallos, ya que si bien los errores pro-

mueven la diversidad genética, son también dañinos y se asocian a menudo con la enfermedad y el envejecimiento prematuro. Los principales intereses de este grupo consisten en identificar y comprender las causas y mecanismos de la inestabilidad genómica, a la vez que identificar potenciales fármacos antitumorales que tengan efecto en ellos.

BRCA2 ayuda a eliminar híbridos de RNA-DNA o *R-loops*

El trabajo describe una nueva función para la proteína supresora de tumores BRCA2, y de forma colateral para BRCA1, en evitar la acumulación de híbridos de RNA-DNA (*R-loops*). Explora el papel en la estabilidad de los genomas de un factor de la biogénesis y transporte de los mRNA, TREX-2, entre cuyas subunidades están las proteínas PCID2 y DSS1, la cual se asocia a BRCA2. Muestra que BRCA2 y PCID2 interaccionan *in vivo* y demuestra que las células HeLa silenciadas para PCID2 acumulan roturas cromosómicas al igual que las silenciadas para DSS1 o BRCA2. Sorprendentemente, las células BRCA2^{-/-}, pero no las PCID2^{-/-}, acumulan *R-loops* que son en parte responsables de su inestabilidad genética tanto en células que replican como en las que no. Esto se demuestra mediante la supresión parcial de las roturas por sobreexpresión de la ribonucleasa RNH1, que elimina el RNA de los *R-loops*, así como mediante la detección de los *R-loops* con un anticuer-

po específico y con una nueva herramienta en la que el dominio de RNH1 de unión al híbrido RNA-DNA de RNH1 se ha fusionado con GFP. Esta fusión detecta los *R-loops in vivo* y potencia la inestabilidad en células BRCA2^{-/-} y BRCA2^{+/+}. El trabajo concluye que BRCA2 ayuda a eliminar *R-loops*, posiblemente uniéndose a la cadena sencilla de DNA desplazada o a las horquillas de replicación atascadas frente a los mismos y que, por tanto, los *R-loops* constituyen una fuente importante del estrés replicativo ligado al origen de los tumores.

Bhatia V., Barroso S.I., García-Rubio M.L., Tumini E., Herrera-Moyano E., Aguilera A.: «BRCA2 PREVENTS R-LOOP ACCUMULATION AND ASSOCIATES WITH TREX-2 mRNA EXPORT FACTOR PCID2». *Nature* 2014; Jun 1. doi: 10.1038/nature13374. [Epub ahead of print]

Los BRCA (*breast cancer*) 1 y 2 son genes humanos supresores de tumores cuyas mutaciones aumentan el riesgo de padecer cánceres de mama y ovario. En su forma no mutada evitan la proliferación incontrolada, y aunque las estructuras de ambos genes son diferentes, se sabe que sus funciones estaban interrelacionadas, al menos las que tienen que ver con la reparación del DNA. Como resultado de la acción de las proteínas supresoras de tumores que codifican, se suprimen los procesos tumorales relacionados con los dos tipos de cáncer mencionados. De hecho, las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 suman entre el 20 y el 25 % de los cánceres de mama hereditarios, del 5 al 10 % de todos los cánceres de mama y casi el 15 % de los cánceres de ovarios. El Cabimer avanza en el conocimiento de las funciones de estos genes, ya que sugiere que

BRCA2 procesa y elimina los híbridos DNA-RNA, cuya acumulación provoca daño y estrés durante la replicación celular.

Son comunes estos híbridos, que impiden que los cromosomas se repliquen correctamente, provocando mutaciones. El fenómeno ha sido observado en levaduras, nematodos y células humanas, por lo que es muy relevante la asociación de este proceso causante de inestabilidad genómica con BRCA1 y, sobre todo, con BRCA2, que contribuyen a mantener la estabilidad del genoma. Es interesante avanzar en el conocimiento, además, de dos genes utilizados en la clínica como marcadores genéticos para valorar el riesgo de sufrir alguno de los cánceres indicados.

Cambios en las mutaciones de Ras/ MAPK deciden el destino: RASopatías o cáncer

Las RASopatías son un grupo de enfermedades raras causadas por mutaciones en componentes de la ruta Ras/MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos). Esta ruta de señalización está relacionada con la proliferación celular, la diferenciación y la muerte celular mediadas por factores de crecimiento. En el caso de las RASopatías, estos graves síndromes congénitos que dan lugar a trastornos del desarrollo, se caracterizan por una apariencia facial distintiva, cardiopatías, alteraciones musculocutáneas y retraso mental. Los autores de este trabajo, investigadores de la unidad de Biología de Sistemas del EMBL en el CRG de Barcelona, demuestran que son los cambios cuantitativos los que diferencian las mutaciones y determinan el destino de la alteración. Es decir, que para el mismo gen se dan distintos mecanismos causantes de la enfermedad en función del tipo de mutación. Los autores analizaron sistemáticamente las mutaciones que se daban en las mismas proteínas y que podían desembocar en un tipo u otro de alteración, y observaron similitudes que reforzaban esta hipótesis.

La mayoría de las 15 proteínas asociadas con estas alteraciones se expresan en la mayor parte de tejidos, pero a niveles distintos. También participan en muchas de las 33 rutas de señalización que regulan el crecimiento y la diferenciación, lo que explicaría el solapamiento entre los síntomas de estas enfermedades. En este trabajo se demuestra que son los cambios cuantitativos (energéticos) en la actividad global de la ruta Ras/MAPK y no determinadas alteraciones de ciertas interacciones las que explicarían las diferencias de destino de estas mutaciones: cáncer o RASopatías.

Kiel C., Serrano L.: «STRUCTURE-ENERGY-BASED PREDICTIONS AND NETWORK MODELLING OF RASOPATHY AND CANCER MISSENSE MUTATIONS». *Mol Syst Biol* 2014; 10: 727. doi: 10.1002/msb.20145092.

La GTPasa RAB7 controla la progresión del cáncer

Una colaboración internacional del CNIO y del Hospital 12 de Octubre de Madrid con el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York y el Hospital Universitario de Zurich ha permitido descubrir más de 40 genes que definen el grado de agresividad del melanoma y que lo distinguen de otros cánceres de mal pronóstico. El melanoma, uno de los cánceres más metastásicos y peor conocidos, es responsable del 80 % de los fallecimientos por cáncer de piel que se producen en España. El estudio publicado en la revista *Cancer Cell* y realizado en muestras de células humanas, muestras clínicas y modelos murinos, desvela aspectos únicos del melanoma que puedan contribuir a determinar el riesgo de desarrollo de metástasis en pacientes con esta enfermedad, como el aumento de determinados factores relacionados con la formación de endosomas, en los que las células tumorales incorporan por endocitosis componentes de su entorno. Uno de los genes estudiados es RAB7, que codifica una pequeña GTPasa que regula el transporte vesicular, y que presenta la mayor acumulación en los melanocitos. Parece que RAB7 dirige el destino de estas células malignas regulando la energía que obtienen éstas de la autofagia que se produce en los endosomas. Y lo hace de manera independiente del hasta ahora mejor descriptor regulador del desarrollo tumoral específico de linaje, el factor de transcripción MITF. Es un hallazgo identificar el punto débil del melanocito: su dependencia de RAB7 para decidir el destino que tomará. Y también lo es la posibilidad de predecir la evolución del melanoma y su capacidad metastásica. Es capaz de distinguir la malignidad en 35 tipos distintos de tumores.

Alonso-Curbelo D., Riveiro-Falkenbach E., Pérez-Guijarro E., Cifdaloz M., Karras P., Osterloh L., Megías D., Cañón E., Calvo T.G., Olmeda D., Gómez-López G., Graña O., Sánchez-Arévalo Lobo V.J., Pisano D.G., Wang H.W., Ortiz-Romero P., Tormo D., Hoek K., Rodríguez-Peralto J.L., Joyce J.A., Soengas, M.S.: «RAB7 CONTROLS MELANOMA PROGRESSION BY EXPLOITING A LINEAGE-SPECIFIC WIRING OF THE ENDOLYSOSOMAL PATHWAY». *Cancer Cell* 2014; 26 (1): 61-76.

La metaloproteína MT5-MMP en la homeostasis de células madre neurológicas

Autores del CiberNed de Madrid, del Departamento de Biología Celular, Universidad de Valencia, del CNIO, del IBUB en Barcelona, de la Universidad de Brescia, el Cic BioGUNE de Vizcaya y el UOPA de Oviedo firman en *Nature Cell Biology* el descubrimiento de una nueva proteína que permite a las células madre cerebrales generar nuevas neuronas.

Este trabajo de colaboración aporta información sobre uno de los mecanismos que mantiene la homeostasis de los nichos (ubicaciones muy concretas dentro de los tejidos) de células madre, clave para la capacidad de reparación de los tejidos de nuestro organismo. Es de especial relevancia porque podría arrojar luz sobre el programa normal de activación de las células madre del cerebro adulto para producir nuevas neuronas a lo largo de toda la vida.

La clave de su trabajo es mostrar cómo una proteína, llamada MT5-MMP (metaloproteasa mediadora esencial de la nocicepción térmica), corta el lazo que crea la proteína de adhesión celular N-cadherina entre las células madre del cerebro adulto y otras células de su entorno a las que están adheridas. Al cortar la metaloproteasa el lazo formado por la cadherina, proteína con la que se coexpresa en las células madre neuronales, se liberan estas células madre del control del nicho, de modo que su estatus proliferativo parece estar regulado por la rotura de las moléculas de adhesión celular. Las derivadas son claras ya que la activación descontrolada de las células madre puede desembocar en tumores, por lo que el trabajo descrito puede avanzar en el diseño de soluciones terapéuticas a la formación de tumores causados por la pérdida de dicho control.

Porlan E., Martí-Prado B., Morante-Redolat J.M., Consiglio A., Delgado A.C., Kypka R., López-Otín C., Kirstein M. y Fariñas I.: «MT5-MMP REGULATES ADULT NEURAL STEM CELL FUNCTIONAL QUIESCENCE THROUGH THE CLEAVAGE OF N-CADHERIN». *Nat Cell Biol* 2014; 16 (7): 629-38.

Uso de inhibidores de p38

Liderado por investigadores del IRB, con la colaboración del Idibaps, el CIBER-EHD, el Hospital de Sant Pau y el CIBER-BBN de Barcelona, de la institución ICREA, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York y de la empresa suiza Molecular Partners AG, este trabajo permite identificar los, hasta ahora desconocidos, mecanismos que favorecen las metástasis escalonadas del cáncer de colon: el 40 % de pacientes hacen metástasis, y el orden es siempre el mismo, primero al hígado y después al pulmón. Y sin lesión previa en el primer órgano, no se pasa al segundo. Las claves las han hallado en la citocina PTHLH, que hace permeables los vasos sanguíneos que llevan al pulmón, y en la MAPK p38 (proteína quinasa activada por mitógenos). La colonización del hígado y también el escape de células metastáticas de este órgano, emite una señal, la liberación de más PTHLH, que estimula más la renovación de las células de las paredes de los vasos sanguíneos pulmonares, por lo que se hacen más permeables. Por decirlo de algún modo, «preparan» el siguiente órgano diana para la colonización. Las evidencias que aporta el trabajo acerca de la participación de las rutas de señalización MAPK en el proceso permiten también distinguir que mientras que la activación de la serina/treonina quinasa ERK2 dota a las células de colon de la capacidad de colonizar el hígado, la reducción de la señalización por p38 proporciona a las células la capacidad de metastatizar el pulmón a partir del hígado. Actualmente se están desarrollando inhibidores de p38 para el tratamiento del cáncer de colon, y sus resultados sugieren que tratar a ciertos pacientes con cáncer de colon avanzado o metástasis ya establecida con inhibidores de p38 podría favorecer que las células adquieran la capacidad de colonizar el pulmón.

Urošević J., García-Albéniz X., Planet E., Real S., Céspedes M.V., Guiu M., Fernández E., Bellmunt A., Gawrzak S., Pavlovic M., Mangues R., Dolado I., Barriga F.M., Nadal C., Kemeny N., Batlle E., Nebreda A.R., Gomis R.R.: «COLON CANCER CELLS COLONIZE THE LUNG FROM ESTABLISHED LIVER METASTASES THROUGH p38 MAPK SIGNALING AND PTHLH». *Nature Cell Biology* 2014; 16 (7): 685-94. doi: 10.1038/ncb2977.

La malnutrición del padre en el útero materno afecta al metabolismo de sus hijos

Un trabajo de colaboración liderado por el Hospital de Sant Joan de Déu y en el que participa también el Idibaps, ambos de Barcelona, junto con la Universidad de Groningen en Países Bajos y el Centro Nacional de Genotipado de Evry, Francia, ha permitido demostrar que la obesidad y la diabetes de tipo 2 tienen un componente hereditario que se expresa posiblemente por mecanismos epigenéticos, y no es atribuible a factores genéticos. Han llegado a tal conclusión tras estudiar lo que sucede en un modelo murino que muestra una reducción del crecimiento fetal por malnutrición.

Desde hace más de 20 años se sabe que una persona que al nacer tenía un peso muy reducido, es más susceptible a desarrollar obesidad e intolerancia a la glucosa en la edad adulta. Pero también sus descendientes tienen también un riesgo mayor de presentar problemas metabólicos. Los investigadores vieron que los ratones machos del modelo murino que había sufrido restricciones de crecimiento en el útero materno, su progenie expresaba genes lipogénicos en sus hígados, es decir, tenían afectado el metabolismo de las grasas y el colesterol en este órgano. Para los autores, esto explicaría la transmisión del riesgo de padecer estas enfermedades de padres a hijos. Además, es una prueba de que existe una línea de continuidad en las marcas epigenéticas de padres a hijos. La novedad del trabajo radica en que hasta ahora se creía que la epigenética no se heredaba de padres a hijos, solo el genoma. Poniendo de manifiesto los riesgos asociados a determinados factores en períodos claves del desarrollo, como el crecimiento intrauterino o la lactancia: no solo puede afectar al genoma de los hijos, sino también a la generación siguiente.

Martínez D., Pentinat T., Ribó S., Daviaud C., Bloks V.W., Cebría J., Villalmanzo N., Kalko S.G., Ramón-Krauel M., Díaz R., Plösch T., Tost J., Jiménez-Chillarón J.C.: «IN UTERO UNDERNUTRITION IN MALE MICE PROGRAMS LIVER LIPID METABOLISM IN THE SECOND-GENERATION OFFSPRING INVOLVING ALTERED LXRA DNA METHYLATION». *Cell Metabolism* 2014; 19 (6): 941-51.

El papel de TNF α /TNFR2 y la oxidasa dual 1 en las inflamaciones de la piel

Investigadores de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia, el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria y la Universidad de Lisboa, con la participación del Instituto de Investigaciones Marinas del CSIC en Vigo, el CIBERehd, el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, la Universidad de Sheffield en Reino Unido y la Universidad Nacional de Taiwán, este trabajo revela un papel crucial para el eje TNF α /TNFR2 en la protección de la piel contra el estrés oxidativo mediado por la oxidasa dual 1 (DUOX1) y puede ayudar a establecer nuevas dianas terapéuticas para las alteraciones inflamatorias de la piel.

La superfamilia de citocinas TNF representa un grupo multifuncional de moléculas proinflamatorias que activan rutas de señalización para la supervivencia de la célula, la apoptosis, las respuestas inflamatorias y la diferenciación celular. La sobreexpresión del TNF α se asocia a enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis o la artritis reumatoide. El TNF α se une a los receptores TNFR1 y TNFR2 para estimular dos vías de señalización opuestas. La señalización que empieza con la unión de TNF a TNFR1 inicia la cascada de la apoptosis, mientras que la que se inicia con la unión a TNFR2 induce la supervivencia de la célula y puede dar lugar a proliferación celular. Los autores investigan la importancia de la presencia o ausencia de TNF α y de TNFR1 y TNFR2 en la homeostasis de la piel, y observan que mientras que TNFR1 es dispensable, la inhibición de TNF α y TNFR2 produce infiltración de neutrófilos y la activación local de factores de inflamación. Además, su ausencia desencadena la producción de H₂O₂ por la oxidasa dual, DUOX1. Del trabajo se desprenden nuevas dianas como esta oxidasa para tratar inflamaciones crónicas de la piel.

Candel S; de Oliveira S., López-Muñoz A., García-Moreno D., Espín-Palazón R., Tyrkalska S.D., Cayuela M.L., Renshaw S.A., Corbalán-Vélez R., Vidal-Abarca I., Tsai H.J., Meseguer J., Sepulcre M.P., Mulero V.: «TNF α SIGNALING THROUGH TNFR2 PROTECTS SKIN AGAINST OXIDATIVE STRESS-INDUCED INFLAMMATION». *PLoS Biol* 2014; 12 (5): e1001855. doi: 10.1371/journal.pbio.1001855.

Más cine, por favor

Ángel Herráez

A todo el mundo le agrada ver una película, los videoclips están de moda, las nuevas generaciones solo se interesan por lo visual, pero... ¿cómo utilizar este medio para conseguir una experiencia educativa, formadora, que vaya más allá del mero atractivo momentáneo y ayude a afianzar el conocimiento? Esta es la inspiración de esta entrega veraniega –aunque llegará a vuestras manos después de haber dejado atrás la tumbona.

Uno de aquellos pasos que probablemente todos hemos experimentado en el uso de recursos para la docencia fue el tránsito de las imágenes hacia las animaciones. En su modalidad más sencilla, se trata de verdaderos *dibujos animados*, con formas simples, esquemáticos, pero con un indudable valor para comprender la realidad de los procesos físicos, químicos y biológicos. Desde el auge de internet, muchos hemos atesorado aquellos diagramas animados que nos permiten mostrar diversos aspectos en las lecciones de bioquímica. Incluso preparábamos colecciones de animaciones¹ para tenerlas a mano y también para compartirlas. Cierto es que, más recientemente, la eficacia de los buscadores ha hecho ya menos esencial ese afán coleccionista, pues continuamente aparecen animaciones nuevas y todas son localizables con cierta rapidez en la red. En contraste, ahora el problema es casi de cribado masivo:² cómo filtrar tanta abundancia y seleccionar las que merecen la pena.

Poco a poco, las posibilidades tecnológicas han cambiado la estética de las animaciones, que se aproximan progresivamente al cine moderno. Creo relevante plantear aquí una reflexión sobre las virtudes y desventajas de cada tipo de

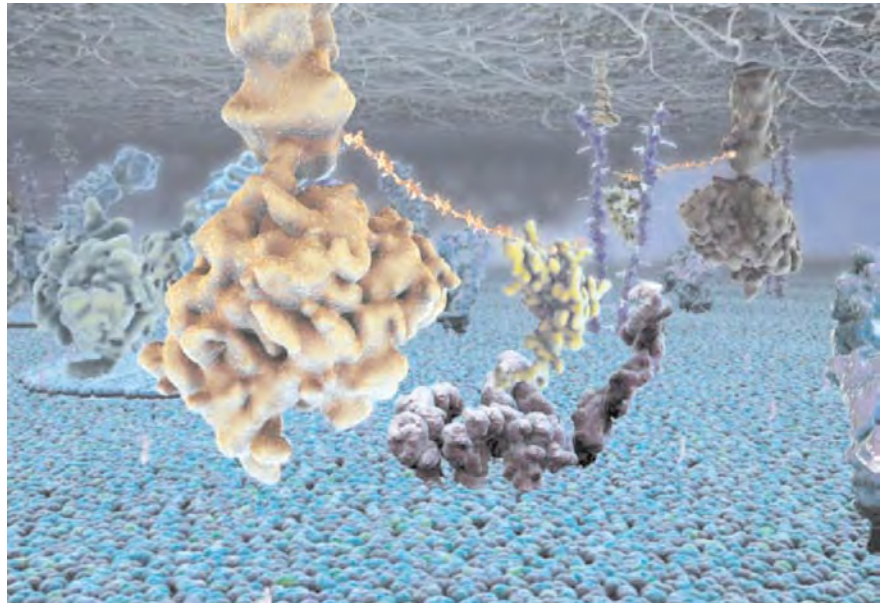


Figura 1. Fotograma del vídeo *The Inner Life of the Cell*.⁶

animación, vídeo o película, en su uso como recurso docente, salpicada –como de costumbre– con sugerencias, ejemplos y herramientas que podáis aprovechar. También estas reflexiones podrán, ojalá, ayudaros a elegir animaciones y vídeos con las características más adecuadas para cada situación y contexto de vuestros alumnos.

► Formatos, estilos y virtudes

En el extremo de menor sofisticación podemos encontrar animaciones con formas simples, colores básicos y planos, y movimientos dirigidos hacia su destino. Aunque puedan parecer simplistas, precisamente ahí tienen su virtud: deben ser claras y transmitir de forma directa el

mensaje: movimiento e interacciones, principalmente. No debemos desdeñarlas, en especial en momentos tempranos del proceso de aprendizaje. Como ejemplo siempre me gusta citar una pequeña colección que encontré hace tiempo, realizada por un tándem de dos Gianni³ (padre profesor e hijo artista-informático) y que, tras conseguir su permiso, recogí en mi sede web acompañada de alguna breve explicación.¹

«Quien elabora materiales de calidad, además de desear compartirlos, quiere obtener reconocimiento y proteger su trabajo, por lo que en vez de apropiarnos de ellos ¿por qué no dirigirnos a su sede web original?»

En un nivel intermedio de evolución técnica nos encontramos con animaciones de elaboración profesional y efectismo intermedio, entre las que cabe mencionar quizás las que acompañan a los libros de texto clásicos, ya en sus ediciones quinta o séptima, con un abundante y excelente material complementario, antes en CD-ROM con la compra del libro y ahora en web accesible para todos.⁴ Recuerdo, por ejemplo, la técnica de PCR, la clonación empleando un plásmido y los esquemas de replicación, transcripción y traducción.

Los desarrollos más recientes utilizan efectos de iluminación y sombreado, con formas y ambiente tridimensionales, con profundidad (figs. 1 y 2). Los elementos (a menudo moléculas, orgánulos, estructuras subcelulares) tienen formas irregulares y más realistas.⁵ Cabe mencionar como ejemplo representativo el popular vídeo *La vida interior de la célula*,⁶ elaborado por profesores de Harvard en colaboración con profesionales del software propio del cine. Lo más relevante es la aportación extra al conocimiento por la similitud con la forma real. Recordemos que hoy en día se han resuelto a escala atómica unas decenas de miles de proteí-

nas diferentes;⁷ ciertamente podemos describir y mostrar una proteína como algo más que un círculo, una esfera o un elipsoide. Es igualmente importante que se mantenga la escala relativa de los elementos que participan. En estos dos aspectos es un referente notable e inspirador el trabajo del bioquímico e ilustrador científico David Goodsell,⁸ aun cuando no es autor de animaciones.

Otra característica sobresaliente de estos vídeos de nueva generación, aparte de las

que las moléculas se mueven de continuo, que son flexibles y, por último, que no van dirigidas hacia su destino. Esa predeterminación o direccionalidad hacia el objetivo es correcta para una primera aproximación, para entender *qué* está ocurriendo en un proceso biológico, pero no lo es para comprender *cómo* ocurre. Afortunadamente, algunas animaciones⁹ ya incluyen este componente no determinista, mostrando moléculas que se mueven más al azar y no siempre *aciertan* en unirse o interactuar a la primera.

Por tanto, probablemente una estrategia adecuada para canalizar un aprendizaje provechoso sea emplear una combinación de animaciones simples con otras sofisticadas, pero siempre haciendo mención expresa a los alumnos tanto de las limitaciones de una representación como de los aspectos destacables que cada una aporta.

Por último, un ejemplo de otra categoría: un cortometraje comercial (un videoclip propiamente dicho), con imagen real y mensaje cantado: la canción de la PCR.¹⁰ Elaborado en Bio-Rad como un anuncio publicitario, resulta muy atractivo e –esto es lo importante– interesante desde el punto de vista educativo. Conviene proyectarlo después de haber explicado la técnica, e insistir para que los alumnos pongan atención a todo su mensaje, que es mucho: desde los elementos clave de la técnica, pasando por la historia de su desarrollo, hasta las diversas aplicaciones cotidianas. Puede convertirse en una experiencia educativa extraordinaria: atrae la atención, con no poca jocosidad, y podemos emplearlo para *enganchar* al

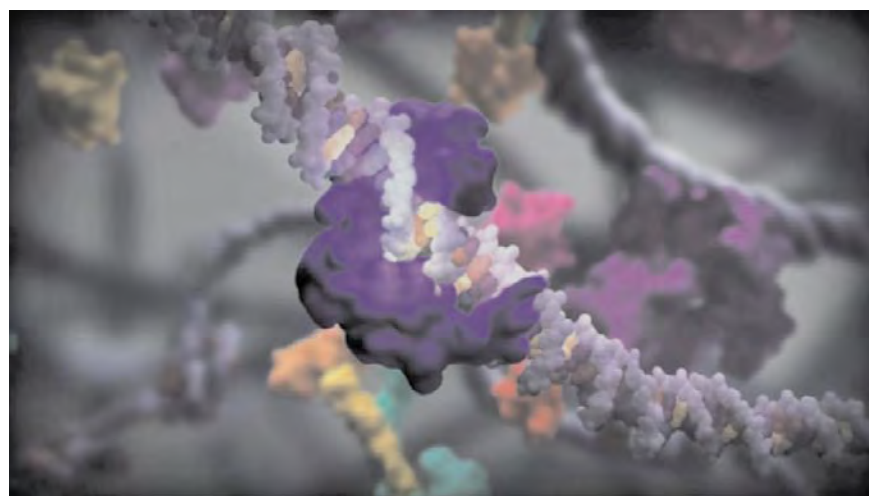


Figura 2. Fotograma del vídeo *How Genes are Expressed: Transcription Factors*.⁹

alumno y que fije en su mente el significado de esta técnica que ha sido revolucionaria. Como el sonido molesta al aula vecina, suelo proyectarlo en el lapso entre clases (dura poco más de 2 minutos), y solo la sorpresa de los alumnos según entran ya merece la pena. ¡Clase magistral en estado puro!

«No proporcionemos a los alumnos solo una lista de enlaces web, sino que construyamos actividades que los involucren; se trata de crear un elemento catalizador del aprendizaje y constructor del conocimiento.»

► **Cuestiones de derechos**

No puedo dejar de incluir un comentario sobre la cuestión de los derechos de propiedad intelectual y de copia. Obviamente, quien elabora materiales con la calidad que tienen muchos de los mencionados, quiere compartirlos y que se usen, pero también quiere obtener reconocimiento y proteger su trabajo. En la cultura (o incultura) imperante, todo parece ser de todos, y a menudo no se respetan los elementales derechos del autor. Es asombroso el número de copias de *The Inner Life of the Cell*, y de otros vídeos similares, que pululan por YouTube y otros sitios, «subidas» por personas diversas como si fuesen suyas y, casi siempre, sin mencionar la fuente. Algunas de ellas se justifican por la adición de subtítulos o la traducción a otro idioma, pero no es así en muchas. Existe esta tendencia de «mira lo que he encontrado por ahí, qué bueno» y, en lugar de enlazar a la fuente, lo copio en «mi espacio» para hacerme popular. Luego otro me lo copiará a mí, y así sucesivamente. Para colmo, a menudo la calidad del vídeo se deteriora como efecto del remuestreo. Yo pienso: si la universidad, fundación o empresa productora X han realizado este vídeo, extraordinario, y lo ofrecen libremente para que cualquiera lo vea o lo muestre en sus clases, ¿cuál es el problema en dirigirnos a su sede web original? En muchos casos estos recursos se desarrollan gracias a la financiación recibida de organismos pú-

blicos o privados, y en ocasiones dependen de los enlaces y los contadores de visitas para demostrar la relevancia de su trabajo o para conseguir nueva financiación. Les haremos un flaco favor si alojamos copias en otros sitios, desviando las visitas al sitio original. Y todo esto sin entrar a discutir ahora la legalidad de

tales copias. Dejo un solo mensaje para agitar las conciencias: contra lo que algunos quieren pensar –casi siempre porque les conviene–, el *copyright* («derecho de autor», según la RAE) no significa que debo citar la fuente para reproducir algo, sino que tengo que pedir permiso al autor para poderlo reproducir.

► **TED-Ed, o cómo construir una actividad de aprendizaje en torno a un corto de vídeo**

TED Conferences es una organización sin ánimo de lucro dedicada a «difundir ideas» no solo de ciencia (*Technology, Entertainment and Design*). Comenzaron grabando conferencias o clases magistrales que ofrecen gratuitamente en internet¹¹ y, más recientemente, han desarrollado este nuevo producto llamado TED-Ed,¹² del que os quiero hablar pues se trata de una fórmula interesante dirigida a la educación.

Tomando como centro un cortometraje, en TED-Ed puedes desarrollar una serie de actividades para el estudiante (tabla 1). Además de varias secciones donde se pueden incluir texto y enlaces, un componente clave es la sección en la que se presentan las preguntas que hayas elaborado en torno al vídeo. Otra sección permite crear un foro de discusión en el que pueden iniciarse varios temas, generando un diálogo no presencial entre los alumnos y con el profesor.

El vídeo de partida puede elegirse de entre la colección de TED-Ed. En temas de ciencia, y particularmente de bioquímica y biología molecular, el catálogo no es muy amplio. Sin embargo, esto no es un problema, pues puedes construir tu

Tabla 1. Secciones que componen una lección o actividad en TED-Ed

<i>Let's Begin...</i>	Texto de presentación, proporcionado por el profesor
<i>Watch</i>	El corto de vídeo
<i>Think</i>	Preguntas de opción múltiple o de respuesta abierta
<i>Dig Deeper</i>	Texto libre proporcionado por el profesor para explicaciones o profundización
<i>Discuss</i>	Foro de discusión, espacio para que tanto el profesor como los estudiantes planteen preguntas o propongan temas a discutir. Las contribuciones se encadenan y son visibles para todos, en el estilo habitual de los foros.
<i>...And Finally</i>	Texto libre proporcionado por el profesor para comentarios finales, propuestas de profundización, etc.

Active Students

Name	Multiple Choice Questions			Open Answer Completed Questions	Discussion Replies	Student Responses	Last date of activity
	Completed Questions	Correct on First Attempt	Total Attempts				
[Redacted]	6 out of 6	4	9	1 out of 3	1	Review »	September 16, 2013 06:00
[Redacted]	6 out of 6	5	7	3 out of 3	2	Review »	September 17, 2013 15:42
[Redacted]	6 out of 6	3	9	3 out of 3	3	Review »	September 13, 2013 11:40
[Redacted]	6 out of 6	3	9	3 out of 3	0	Review »	September 12, 2013 02:46
[Redacted]	5 out of 6	5	7	3 out of 3	1	Review »	September 12, 2013 16:55

Figura 3. Resumen de la actividad de los estudiantes en una lección de TED-Ed.

actividad con cualquier vídeo de YouTube, y ahí la oferta que tenemos es mucho más amplia –más aún teniendo en cuenta que puedes previamente preparar tu propio vídeo y subirlo a YouTube, si se diera el caso.

Las preguntas son un elemento clave de la actividad. Admite formatos de opción múltiple y de respuesta abierta. Las primeras, con entre 2 y 5 opciones de respuesta, una sola correcta, son de autoevaluación. Las segundas obviamente requerirán una actuación posterior del profesor que, más que decir «está bien» o «está mal», puede abrir un diálogo del tipo «tu problema es éste, revisa tal cosa e inténtalo de nuevo». Cada pregunta puede asociarse a un momento preciso del vídeo, de modo que si el estudiante no conoce la respuesta recibirá una sugerencia que le dirige exactamente a ese punto. El número de preguntas está limitado a 15, pero si necesitas incluir más puedes repartirlas en dos actividades, repitiendo o dividiendo el vídeo.

Para un uso más eficaz del sistema, una primera sugerencia: no diseñes preguntas que se responden en el vídeo; no se trata de comprobar que se ha visto y escuchado el vídeo, sino de promover la comprensión y el análisis.

Otra actuación interesante es plantear preguntas que parecen de respuesta directa pero en las que el vídeo es confuso o erróneo. Como ejemplo, en el vídeo *The twisting tale of DNA*¹³ se dice claramente –tanto en la locución en inglés como en la infografía– que el genoma humano tiene más genes que el de otras especies mencionadas. Este es un problema conceptual a corregir, dictado por una mentalidad antropocéntrica del ser humano como organismo más complejo, cumbre

de la pirámide de la evolución. Una de las preguntas de mi actividad en TED-Ed era: «El número de genes de un ser humano es, con respecto al de un gusano, una planta o una mosca... (a) inferior; (b) superior; (c) no se puede generalizar». La mayoría de alumnos eligieron la opción «b», pues eso es lo que veían en el vídeo. Aunque esa mayoría contestará rápidamente de acuerdo con lo que indica el vídeo, al ver que la respuesta no es aceptada se promoverá el espíritu crítico y la posible discusión, bien directamente sobre la pregunta o en el foro. Esta estrategia, a mi modo de ver, es muy positiva: nos permite introducir una lección de forma subrepticia. La sorpresa puede hacer que este aprendizaje sea más memorable, se retenga para el futuro. Se ayuda a desarrollar el espíritu crítico en el alumno y, en especial, se mina la aceptación ciega de lo que se ve y escucha en los medios. Proporciona una forma de iniciar una discu-

sión, venciendo quizás la resistencia inicial a participar. Muchos alumnos se verán estimulados: ¿cómo me dices que no es correcto, si es lo que dice el vídeo que me has proporcionado?

Para participar en TED-Ed, el profesor debe abrir una cuenta en el sitio web, con la que podrá crear sus lecciones o actividades y poder compartirlas con, al menos, sus alumnos. Todo se almacena en el servidor: tanto las lecciones como los resultados y el historial de actividad. Cada alumno debe darse igualmente de alta en el sistema, para que se almacene su trabajo y el profesor pueda hacer el seguimiento (idealmente, con su nombre real; ninguno de mis alumnos que participaron el curso pasado en mi primera experiencia con TED-Ed puso objeción a esto).

Aunque también podría plantearse así, el objetivo normalmente no es tanto una evaluación formal del alumno como una oportunidad para el estudio personal apoyado por un guión docente y por una comunicación, tanto personalizada como grupal. Por otra parte, el profesor recibe información sobre las dificultades del aprendizaje y puede así reorientar su docencia (otro ejemplo del denominado *flipped teaching* o enseñanza invertida –¿recordáis los pulsadores?).

En cuanto a la revisión de resultados, el profesor observa en el sistema la actividad de cada alumno: cuándo vio el vídeo, cuándo comenzó a trabajar con las preguntas, cuántas contestó, en cuántos in-

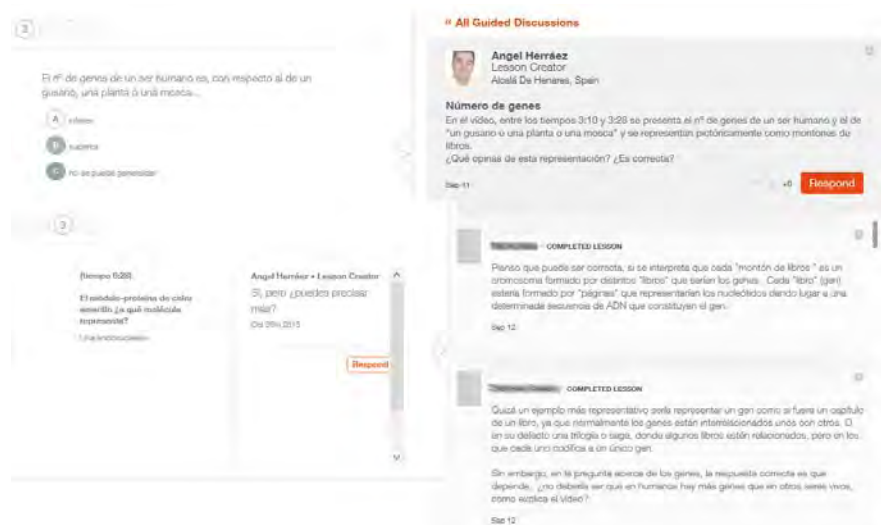


Figura 4. Ejemplos de algunas pantallas donde se revisa la actividad de los alumnos.

tentos, cuándo terminó (fig. 3). Al revisar el trabajo de cada alumno en preguntas de opción múltiple, se ven todas las respuestas que intentó, no solo la opción que eligió finalmente. Normalmente, esta última es la correcta, puesto que el sistema no le impide probarlas todas; pero de nuevo no se trata de fiscalizar, sino de proporcionar experiencias positivas y no bloquear el avance. Con esta estrategia el profesor recibe, por tanto, información de si la pregunta fue más o menos fácil y de cuáles son los errores conceptuales. Con las preguntas abiertas, una vez que el alumno ha respondido, el profesor puede añadir un comentario personalizado, quizá orientando y estimulando a que el estudiante lo intente de nuevo (fig. 4).

TED pretende crear comunidades y por ello ofrece opciones para compartir los materiales. Las lecciones en TED-Ed pueden ser *privadas*, es decir, no se incluirán en el listado gestionado por TED-Ed, aunque cualquiera que reciba el enlace podrá verlas (si publicas el enlace para tus alumnos, esto incluye potencialmente a los buscadores de internet). También pueden ser *compartidas*, es decir, los miembros de la comunidad podrán encontrarlas y reutilizarlas con sus alumnos y además, opcionalmente, puedes autorizar su modificación, de modo que otros usuarios creen lecciones derivadas.

En resumen, os dejo algunas sugerencias y algunas herramientas, pero mi principal mensaje «para llevar a casa» sería: no proporcionemos a los alumnos simple-

mente una lista de enlaces a páginas web (vídeos en este caso), sino construyamos actividades que los involucren, indicando explícitamente los objetivos, las virtudes, las limitaciones, el mensaje de cada una de ellas; planteemos preguntas inquisitivas, para que el vídeo no sea algo anecdótico, divertido, una pausa para aliviar las horas de estudio, sino un elemento catalizador del aprendizaje y constructor del conocimiento. #

.....
Ángel Herráez

BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR,
 DEP. DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS,
 UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

► **Bibliografía y notas**

¹ Por ejemplo, en BioROM (<http://www.biorom.uma.es/indices/>) y en la sede web de quien esto escribe, Biomodel (<http://biomodel.uah.es/biomodel-misc/anim/>).

² «Cribado masivo» es un término más que razonable y, afortunadamente, usado ya con cierta asiduidad para el *high throughput screening* o *HTS*. Ojo con la alternativa «cribado de alto rendimiento», que no es fiel a la realidad de estas técnicas, pues la tasa de seleccionados (*hits*) con respecto al total de candidatos ensayados es nimia.

³ J. L. Giannini. *Biological Animations*. http://www.stolaf.edu/people/giannini/biological_animations.html. Recogidas como parte de la colección de esquemas animados de Biomodel.¹

⁴ (a) *Book Companion Site for Biochemistry* by Berg, Tymoczko & Stryer. Disponible en:

<http://bcs.whfreeman.com/berg7e>.
 (b) *Book Companion Site for Molecular Cell Biology* by Lodish, Berg *et al.* Disponible en: <http://bcs.whfreeman.com/lodish7e>.

⁵ (a) The Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research. *WEHI.TV*. <http://www.wehi.edu.au/education/wehitv>.
 (b) Howard Hughes Medical Institute. *HHMI's Biointeractive*. <http://www.hhmi.org/biointeractive>.
 (c) Algunas de las animaciones moleculares de estas dos referencias están también integradas en la colección de Biomodel.¹

⁶ A. Viel, R. A. Lue, J. Liebler. *The Inner Life of the Cell* (BioVisions at Harvard University and XVIVO Scientific Animation). Disponible en <http://multimedia.mcb.harvard.edu/media.html>. Copia en versión narrada con leyendas (SchoolTube, Inc.) en <http://bit.ly/op0Epf>.

⁷ Entre sus cien mil registros, Protein Data Bank calcula que hay unas 30 000 estructuras diferentes, tras descartar las secuencias con más de 50% de homología (consultado el 14 de julio de 2014).

⁸ David S. Goodsell. *Molecular Art - Molecular Science*. <http://mgl.scripps.edu/people/goodsell/>.

⁹ Stroma Studios. *How genes are expressed: transcription factors*. Disponible en <http://www.stromastudios.com/portfolio/tfs.html>. A partir del segundo 43 se presenta la interacción de un factor de transcripción con su secuencia promotora diana.

¹⁰ Bio-Rad Scientists for a Better PCR. *The PCR Song*. <http://www.cnpg.com/video/flatfiles/539/>. Copia con subtítulos añadidos en http://youtu.be/_zxr-52KwKo.

¹¹ *TED: Ideas worth spreading – and maybe even, abem, acting on*. <http://www.ted.com/>.

¹² *TED-Ed: Lessons worth sharing*. <http://ed.ted.com/>.

¹³ J. Hauck. *TED-Ed Lesson: The twisting tale of DNA*. <http://ed.ted.com/lessons/the-twisting-tale-of-dna-judith-hauck>.

La ciencia en el País Vasco: en el camino de serlo

Begoña Ochoa

En una economía abierta las empresas tratan de obtener ventajas competitivas a través de la reducción de costes o de una oferta de productos especializados de alto valor añadido. La primera de las opciones tiene un escaso alcance para la sociedad vasca, que viene contando con sueldos superiores a la media española y una elevada presión laboral y sindical. La segunda opción se vislumbra como la más adecuada, conseguir una economía del conocimiento en la que la investigación, su transferencia, el desarrollo tecnológico y la innovación en todas sus facetas cuenta. Contextualicemos todo ello en un territorio pequeño con una población de poco más de 2 100 000 habitantes y una normativa singular subrayada por el Estatuto de Autonomía (1978), que faculta a las tres Diputaciones provinciales para legislar sobre fiscalidad y recaudar ciertos impuestos. Y aunque el Gobierno Vasco ejecute alrededor del 70 % de los ingresos vascos y recibiera competencias en I+D+i en fecha reciente, la inversión e influencia de las Diputaciones en este ámbito no es menor.

Se debe reconocer que Euskadi ha realizado un recorrido industrial y tecnológico relevante. Ello se ha conseguido por una combinación de muchos elementos entre los que destacan el apoyo decidido de los sucesivos Parlamentos y Gobiernos Vascos, aprobando normas de funcionamiento facilitadoras y un entramado de instrumentos de política tecnológica, empresarial y financiera, la implantación de políticas de especialización inteligente por los últimos Gobiernos, un empresario tradicionalmente comprometido con la evolución de la industria y unos trabajadores poseedores de formación y cualificación sobresalientes. En justicia hay que añadir que a esta evolución también ha contribuido la influencia de personas que han visualizado con acierto cuáles eran los resortes que se debían pulsar para conseguir un crecimiento económico sostenible. Es sabido que una sociedad sale adelante económicamente si el conjunto de sus miembros se com-

promete, si se hace propia la cultura del esfuerzo, si se aprovecha la oferta educativa que ofrece el sistema y se diseñan herramientas y alternativas para minimizar el fracaso escolar y su impacto. Esto último no es menor. Las capacidades científico-tecnológicas y económico-financieras de un país empiezan en la escuela. La implantación de modelos educativos conducentes a cuotas de abandono escolar temprano sensiblemente inferiores a la media española y una formación profesional de calidad contrastada son señas de identidad que cuajan en una sociedad comprometida con la formación, el empleo de calidad y el crecimiento económico.

Sin embargo, Euskadi no ha realizado un recorrido en ciencia equiparable al industrial. No es momento de analizar las causas en detalle, son muchas y diversas. Un nacimiento tardío de la universidad pública y, por ende, de la oferta de estudios de ciencias básicas y experimentales de rango universitario, tradicionalmente dominada por los estudios de ciencias empresariales y de ingeniería, y una apuesta del conjunto de las administraciones vascas orientando sus estrategias hacia la consecución de otros fines están en la base de la cuestión. Como también lo están la deficiente definición de una política científica compartida por los departamentos del Gobierno Vasco responsables y la pertinaz falta de autocrítica del mundo universitario que, en el marco de su autonomía, era incapaz de anticiparse, ni responder adecuadamente a las demandas de la sociedad, ni de ga-

narse la credibilidad y el respeto de la Administración. Este último problema no constituye una especificidad vasca, pero cuestiones políticas obvias lo acentuaron, causando un profundo daño a la realidad académica. Una visión simplista de la cuestión revela que si en el haber de las políticas industriales está el haber conseguido resultados más que aceptables, que contando con el apoyo de importantes inversiones de fondos públicos y privados consiguieron sostener corporaciones tecnológicas y una amplia red de agentes que potenciaron la capacidad de negocio y el liderazgo internacional de muchas empresas; por la misma razón, se puede afirmar que las políticas destinadas

«La competitividad que el País Vasco necesita con urgencia pasa por transitar desde un modelo de innovación convencional hacia otro más radical basado en la generación propia de nuevo conocimiento y su aplicación innovadora.»

a promover la generación de ciencia de calidad, reconocida y con influencia internacional, no venían siendo las adecuadas. Como para muestra vale un botón, mencionaremos que la Red Vasca de Ciencia, Tecnología e Innovación (RVC-Ti) incluía entre sus agentes generadores de ciencia algunos departamentos universitarios, pero no las entidades universitarias en sí mismas. El sistema estaba desequilibrado, mostraba un grado de desarrollo de cada subsistema muy diferente y una implicación institucional sesgada que clamaba revisión.

El análisis de la evolución de los presupuestos destinados a I+D+i, el lanzamiento de nuevos instrumentos y la remodelación de los programas pilares en investigación, nos lleva a identificar los albores del siglo XXI como el punto de inflexión que marca el cambio de tenden-

Ikerbasque, la Fundación Vasca para la Ciencia

Creada para favorecer la producción, promoción y divulgación del conocimiento científico en Euskadi, Ikerbasque ha hecho del talento científico y la evaluación independiente los elementos centrales de su estrategia. Criticada por algunos académicos, sus bondades se evidencian sobre todo por el impacto de su programa Ikerbasque Research Professor, operativo desde 2008. Con una dotación anual que ronda los 10 millones de euros (en 2013) y cofinanciación de la Unión Europea, Ikerbasque mantiene con asombrosa eficiencia una plantilla de más de 130 investigadores de trayectoria profesional altamente cualificada, con contratos permanentes y rendición de cuentas trienal, y la primera generación de 21 Research Fellows con contratos de 5 años tipo Ramón y Cajal.

Similar al programa ICREA de Cataluña, Ikerbasque ha conseguido agitar el sistema, alimentarlo con savia nueva muy competitiva y corregir parcialmente nuestra bienintencionada tendencia a la endogamia y las rigideces de ciertas contrataciones. Los investigadores Ikerbasque son en gran medida responsables del aumento más que notable de los retornos conseguidos a través de los programas de investigación más competitivos, tanto europeos (9 ERC grants) e internacionales, como del Estado. Procedentes de 20 países, sus entidades de acogida son prácticamente todos los agentes de la RVCTi, destacando la UPV/EHU, CIC y BERC,



que tienen incluso sus propios programas para identificar los perfiles más adecuados para la consolidación de sus líneas. Los resultados obtenidos en 2013 con más de 30 solicitantes para cada plaza convocada, permiten afirmar que Ikerbasque se ha consolidado como polo de atracción de investigadores.

Habría sido un error incorporar nuevos científicos sin abordar mejoras en la financiación de aquellos investigadores establecidos en las universidades, que aun con cargas docentes y administrativas elevadas, desempeñan una importante actividad formativa de científicos y tienen una producción científica elevada. Con el objetivo adicional de fortalecer la institución universitaria, se reformula el programa en profundidad y se incrementan sustancialmente los fondos para los grupos de investigación consolidados del SUV (Sistema Universitario Vasco). Un hito importante ha sido la inclusión en el PCTi 2015 no solo de la actividad de transferencia de tecnología realizada por las universidades, sino también la de generación de conocimiento como embrión de nuevas ideas y oportunidades de negocio. Un aspecto crucial, este último, en un contexto donde las barreras entre investigación básica y aplicada o entre ciencia y tecnología quedan cada vez más difuminadas y que conducirá a que las universidades ejecuten un porcentaje de la inversión en I+D+i superior a la actual.

El Plan Estratégico 2014-2017 recoge los retos para el año 2017. Consultable en: http://www.ikerbasque.net/images/stories/pe_ikerbasque_2014-2017.pdf

cia en las políticas vascas de I+D+i. El cambio se observa en lo económico, pero también en lo que respecta a la consideración por parte de la Administración de la pluralidad de realidades y capacidades de la comunidad científica y del impacto que la investigación podía ejercer en la

sociedad vasca como elemento tractor y generador de riqueza. La identificación de partidas y la distribución del presupuesto en programas de investigación y programas de desarrollo tecnológico e innovación no es fácil; de hecho, será imprecisa hasta en tanto no se materialice una co-

dificación del destino de los fondos, compartida por todos los organismos financiadores. Y es particularmente compleja en Euskadi, donde se mantiene la estructura dominante de apoyo a la I+D+i ejecutada en un alto porcentaje en entidades no universitarias y la opacidad en la catalogación de algunos agentes como públicos o privados. En cualquier caso, es manifiestamente visible que los dos departamentos del Ejecutivo autonómico con mayor peso en la I+D+i, denominados ahora Desarrollo Económico y Competitividad, y Educación, Política Lingüística y Cultura, el primero con una Dirección de Tecnología y el segundo con una Dirección de Política Científica, ponen en marcha un conjunto de actuaciones que van a tener un efecto dinamizador de la actividad científica, que se potenciará más adelante con el despliegue de nuevos programas y la asignación de fondos incrementales. Todo ello enmarcado en el correspondiente Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación (PCTi), que viene a ser la estrategia, a medio-largo plazo, de carácter interdepartamental que elabora el Gobierno para definir las apuestas de focalización a la vista de las fortalezas y debilidades de la I+D+i vasca y de las oportunidades de negocio según las condiciones de entorno. En definitiva, el PCTi trata de alinear recursos y apuestas, y concentrar los recursos humanos, científicos, tecnológicos e institucionales en áreas de especial potencial de crecimiento o estratégicas para el País Vasco.

► Los Centros de Investigación Cooperativa (CIC)

Situémonos en el período de máximo crecimiento económico, alrededor de 2005. El Ejecutivo autonómico ha iniciado la constitución y la captación de personal para los primeros CIC (Centros de Investigación Cooperativa). Soportados administrativamente por el Departamento de Desarrollo Económico y Competitividad, nacen con la doble misión de aproximarse a la empresa y los centros tecnológicos e investigar en la frontera del conocimiento en temáticas de un ámbito prioritario determinado.

Entre los CIC se incluyen los dedicados a biociencias (CIC bioGUNE), biomateriales (CIC biomaGUNE), nanociencia (CIC nanoGUNE) y energía (CIC energiGUNE), que tendrán despliegues y recorridos sensiblemente diferentes. Este Departamento lanza poco después dos programas,

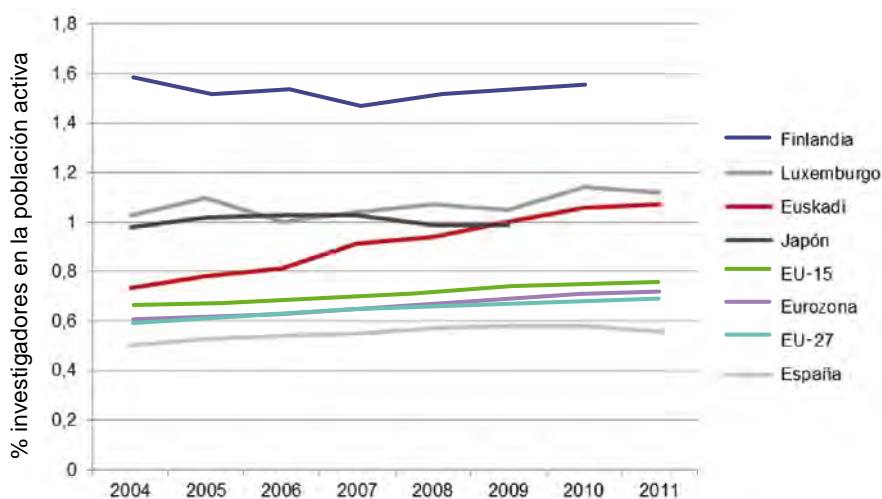


Figura 1. Investigadores en EDP (equivalencia a dedicación plena) como porcentaje de la población activa en diversos Países, Unión Europea (UE) y País Vasco

Fuente: Eustat, Eurostat

uno que impulsa la colaboración de los CIC con otros agentes de la RVCTI y un segundo que contempla actuaciones de generación de conocimiento especializado, un plan de especialización inteligente en el que tienen cabida proyectos liderados por investigadores de la universidad. Se pretende con todo ello diversificar las capacidades industriales, adentrándose sobre todo en los sectores *bio* y *nano*, y desarrollar una investigación multidisciplinar, más o menos aplicada, favoreciendo la aproximación de agentes con distintas capacidades, ópticas y sensibilidades. Los efectos más inmediatos de estas políticas fueron una mejora espectacular de las instalaciones científicas y el inicio de un flujo migratorio de científicos de otras comunidades autónomas y otros países.

► Sistema Universitario Vasco

Paralelamente, la universidad comienza a disponer de una financiación directa, que la Ley del Sistema Universitario Vasco (2004) define como «suficiente» y, aunque se discrepe con la aplicación del término, esta norma de desarrollo de la LOU aportará mayores recursos a los agentes universitarios. Se elabora el primer Plan Universitario (2007), se negocian entre las partes contratos-programa en los que los fondos para investigación se vinculan al cumplimiento de objetivos e indicadores de productividad, y se inicia tímidamente la aproximación de intereses de las tres universidades que conforman el Sistema Universitario Vasco (SUV: Universidad del

País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Universidad de Deusto y Mondragon Unibertsitatea) con los del Gobierno. Estas políticas permitirán a las universidades una mejora importante de las infraestructuras y los servicios dedicados a la investigación y la implementación de políticas propias de formación y retención de científicos, que tendrán un fuerte impacto sobre la producción científica con visibilidad internacional del conjunto de Euskadi, a la cual contribuye sobremedida (55-65 %) la que se ejecuta en la UPV/EHU. A pesar de que la lenta adaptación normativa del conjunto de las Administraciones impide que el sistema alcance el pulso idóneo, la mejora

continua de los indicadores y el dinamismo creciente de los centros indicaba que se consolidaba el sistema vasco de ciencia. Además, voces de numerosos investigadores reclamaban esfuerzos adicionales y la propuesta de iniciativas ambiciosas que posibilitaran la gestión eficiente de los recursos y avanzar hacia el futuro con proyectos de gran calado científico.

► Programa BERC

Las acciones que siguen las lidera el Departamento de Educación, Política Lingüística y Cultura que, además de articular el plan universitario mencionado y otras acciones de política científica, lanza y consolida en escasamente dos legislaturas tres potentes iniciativas con el objetivo de potenciar la generación de ciencia de calidad y contribuir al posicionamiento de la ciencia vasca en las redes globales de investigación: Ikerbasque, el programa BERC (Basque/Basic Excellence Research Centres) y el apoyo a grupos de investigación del Sistema Universitario Vasco.

El programa BERC pretende impulsar la investigación científica de excelencia y atraer científicos reconocidos mediante la creación de nuevas organizaciones con fuerte componente de investigación de excelencia en nichos temáticos no abordados por los CIC y la acreditación de tres entidades que sobresalen por la calidad de su producción científica, conexiones internacionales e impacto de sus programas divulgativos: DIPC (Donostia International Physics Center) y los centros mixtos

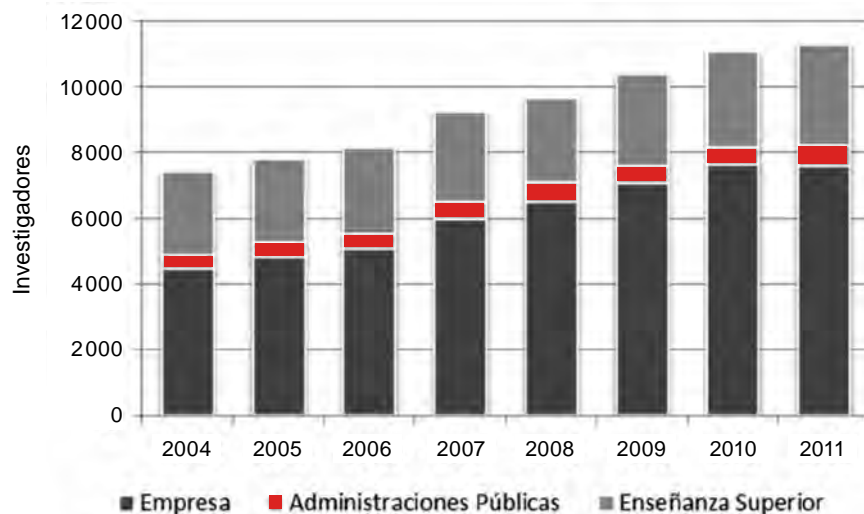


Figura 2. Adscripción de investigadores EDP en el País Vasco

Fuente: Eustat

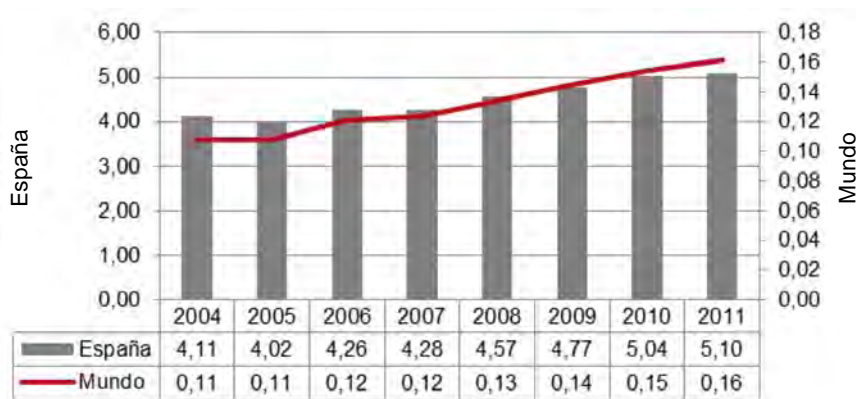


Figura 3. Contribución porcentual de la producción científica indexada en el País Vasco a la de España y el mundo

Fuente: Scopus

CSIC-UPV/EHU, Unidad de Biofísica y Centro de Física de Materiales.

Se constituyen (2008/9) tres centros sobre matemáticas aplicadas (BCAM), economía del cambio climático (BC3) y neurocognición y lenguaje (BCBL) y otros tres en fechas recientes (2012) sobre neurociencia (Achucarro), materiales poliméricos (Polymat) y materiales funcionales (BCMaterials). Se aprueba una asignación de fondos vinculada al valor añadido que proporciona su actividad en términos de incremento de la productividad, captación

de investigadores y financiación externa, y su despliegue se alinea con el programa de campus de excelencia internacional Euskampus de la UPV/EHU y programas europeos y españoles. El éxito de los primeros BERC ya es visible, dos *ERC advanced grants* y una acreditación Severo Ochoa, mientras que los últimos tienen planes estratégicos atractivos que han comenzado recientemente a implementarse. Ni BERC ni CIC tendrían la relevancia que están alcanzando si no existiera Ikerbasque, la Fundación Vasca para la Ciencia (véase recuadro).

► **Indicadores de ciencia**

La evolución de algunos indicadores que se extraen del *Informe sobre la ciencia en Euskadi* realizado por Ikerbasque, que alcanza el período 2004-2012, nos ayudará a comprender mejor la situación actual de la ciencia vasca. La evolución de prácticamente todos los indicadores es favorable, como no podía ser de otra forma, nuestro punto de partida era malo y muchas de las actuaciones implementadas, pero hay margen para mejorar.

- 1) El sistema vasco de ciencia se ha diversificado extraordinariamente con la creación de nuevos agentes y el fortalecimiento de los existentes. La UPV/EHU continúa siendo el principal agente científico con una contribución del 55 % de los artículos publicados en el período 2004-2012, los BERC y los CIC suponen ya más del 15 % y un 14 % las corporaciones tecnológicas Tecnalia e IK4.
- 2) El número de investigadores se mantuvo por encima de 11 000 personas en 2011, creando más de 4000 puestos EDP desde 2004 (fig. 1). Estos puestos se han creado fundamentalmente en centros tecnológicos, empresas, CIC y BERC (fig. 2).

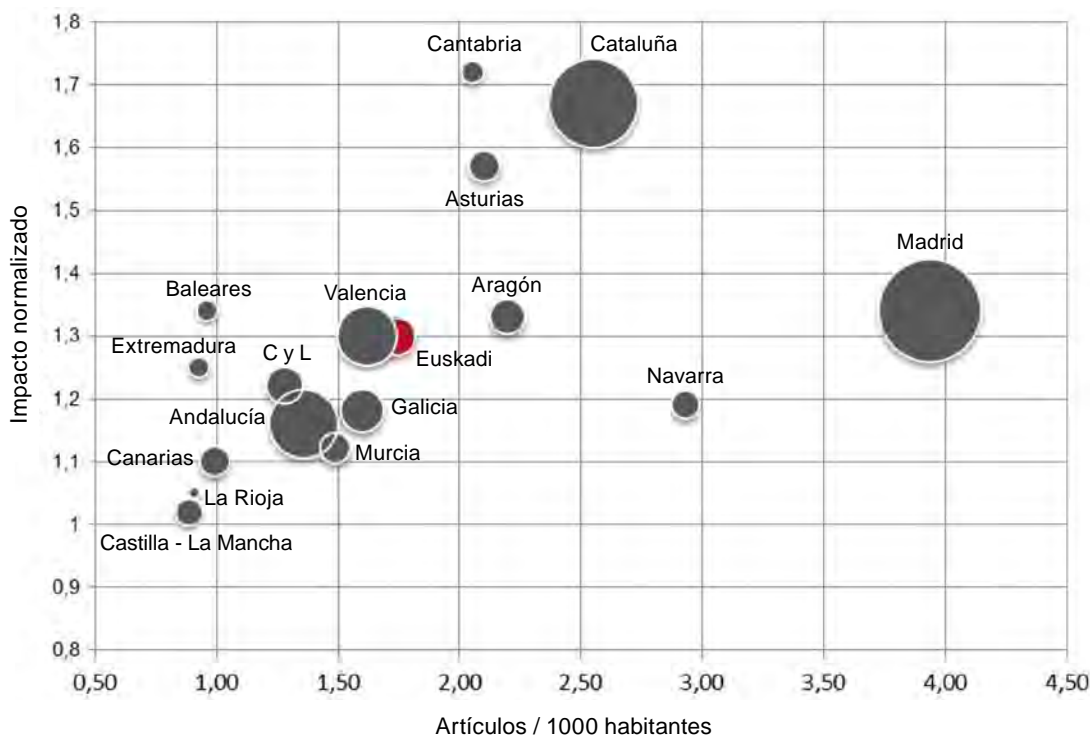


Figura 4. Impacto internacional de la producción científica indexada de las comunidades autónomas

Fuente: Scopus; ICONO-FECYT. El volumen del globo es representativo de la producción

3) La producción científica indexada en Euskadi casi se ha triplicado desde 2003 siendo la sexta región en volumen absoluto de producción, creciendo por encima de las medias española y mundial (fig. 3). Y es séptima en número de documentos por mil habitantes, productividad e impacto normalizado (número de citas respecto a la media mundial) situándose en el promedio estatal (fig. 4).

4) Euskadi sigue contando con un sistema de ciencia fundamentado en ciencias de corte consolidado (Medicina, Física, Química y Ciencia de materiales). En los últimos años se aprecia una diversificación hacia las áreas de Matemáticas, Ingeniería, Ciencias de la computación, Psicología y Ciencias sociales.

5) Euskadi es la cuarta comunidad autónoma en captación de ayudas *ERC grants*, alejada de Cataluña y Madrid (fig. 5).

6) Euskadi es potente en transferencia de investigación y tecnología, es la cuarta comunidad autónoma en capacidad inventiva medida como número de patentes por millón de habitantes y año (fig. 6).

El País Vasco fue en 2011 la comunidad autónoma con mayor inversión en I+D+i, superando el 2 % del PIB. Pero la omnipresente crisis ha llegado también a Euskadi, aunque más tardíamente y con menor impacto que en otras regiones españolas, y aquel objetivo que el PCTI 2015 planteó, conseguir una inversión en

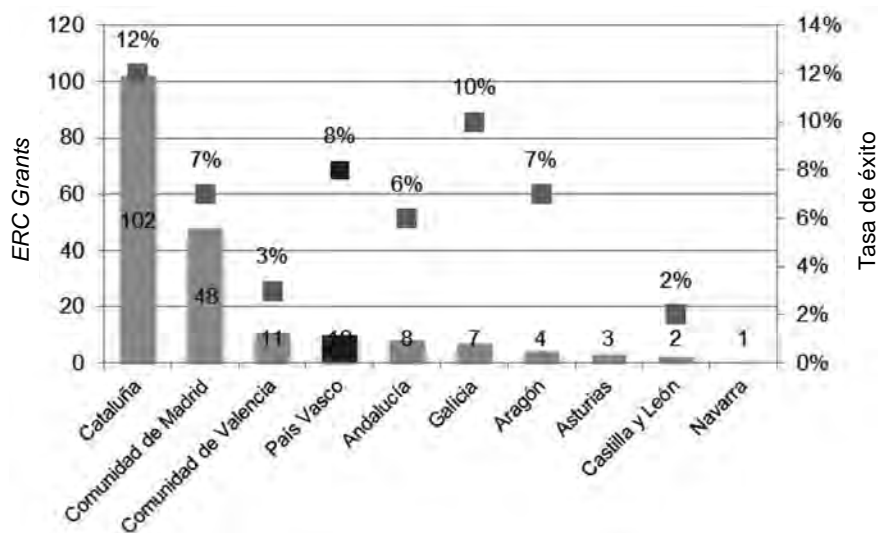


Figura 5. Ayudas ERC Grants concedidas por comunidad autónoma y tasa de éxito en el período 2007-2012

Fuente: ICONO-FECYT e Ikerbasque

I+D+i del 3 % del PIB en 2015, no se alcanzará. Según los datos elaborados por Eustat, la inversión en I+D+i se mantuvo en 2012 pero se redujo en un 4,9 % en 2013. Igualmente, el personal total dedicado a la I+D+i se redujo el 0,7 %. El principal sector, el empresarial (75,8 % del total en 2012) disminuyó tanto su gasto interno como el personal dedicado a estas actividades. Sabiendo que nos jugamos el futuro inmediato, confiemos que se apueste por volver a la senda del crecimiento de recursos para la I+D+i.

Un informe reciente de la OCDE sobre el sistema vasco de innovación remarcaba que la competitividad que el País Vasco

necesita con urgencia pasa por transitar desde un modelo de innovación convencional hacia otro más radical basado en la generación propia de nuevo conocimiento y su aplicación innovadora. Haciendo uso de las ventajas de lo conseguido, de aciertos y errores, y de los importantes clústers de conocimiento que existen en la actual configuración de la RVCTi, y siguiendo en la senda de la búsqueda de soluciones, debemos continuar mejorando la definición de nuestras oportunidades de investigación, negocio y formación, la articulación del sistema y la eficiencia de su gestión. Atrás dejamos años de falta de visión. El País Vasco está hoy en una posición relativamente buena, pero la ciencia se mueve muy rápido. No nos podemos acomodar y nuestra aspiración debe ser aproximarnos a la situación de países y regiones europeas líderes en cohesión social y empleo de alto valor añadido.

► Agradecimiento

Finalmente, quiero agradecer a quienes me han invitado a participar en esta tribuna y a los millares de científicos que, retando a leyes e hipótesis de pensamiento canónico, han puesto al ser humano en la senda del conocimiento. #

Begoña Ochoa

EX DIRECTORA DE POLÍTICA CIENTÍFICA DEL GOBIERNO VASCO
MIEMBRO DE SEBBM

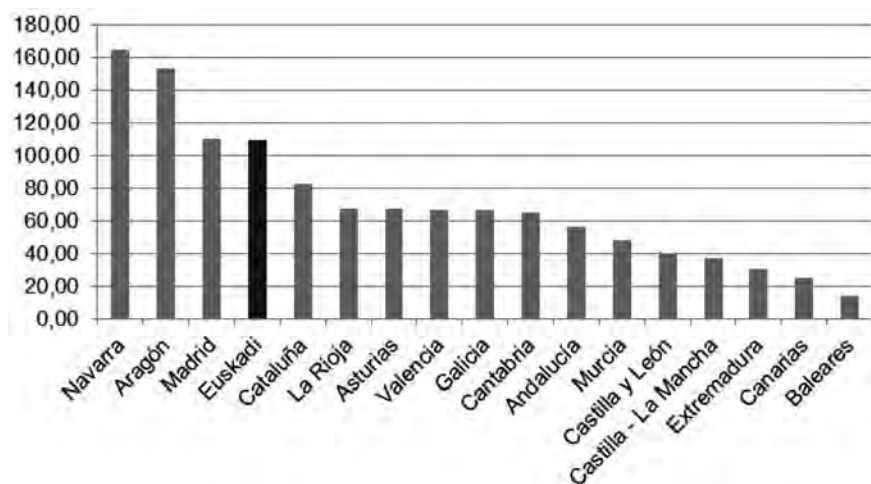


Figura 6. Patentes por millón de habitantes por comunidad autónoma

Fuente: OEPM

Premios SEBBM 2014

Los premios Fisher Scientific y Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS se entregan en el XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, en Granada, del 9 al 12 de septiembre, de 2014.

Ambos galardones tienen como objetivo y denominador común el incentivo de la actividad investigadora de jóvenes bioquímicos. El primero se concede al mejor trabajo de investigación publicado durante 2014 por un socio de la SEBBM menor de 31 años

y el segundo distingue la labor relevante de un bioquímico menor de 40 años.

En esta convocatoria, la SEBBM ha llegado a un acuerdo con la empresa biotecnológica BIOTOOLS para el patrocinio de este relevante galardón.

Los premiados este año han sido **Patricia Rojas-Rios**, del Instituto de Genética Humana, en Montpellier, Francia, con el Premio Fisher, y **Felipe Cortés Ledesma**, ganador del Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS. Por su parte, **Jorge de la Rosa**, del Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias

(IMOMA), Oviedo, ha obtenido el Accésit Fisher 2014.

Asimismo, durante la celebración de la reunión del grupo científico de la SEBBM «Estructura y función de proteínas» el día 11 de septiembre, **June Ereño-Orbea**, de la Unidad de Biología Estructural, CIC-BioGune de Vizcaya, imparte una charla como ganador del premio José Tormo en el Área de Biología Estructural, en colaboración con Brucker Española.

Premio Fisher Scientific 2014

Análisis de la función de la ruta de señalización de Hedgehog y de los citonemas en el nicho de las células troncales de la línea germinal de la hembra de *Drosophila melanogaster*

Patricia Rojas-Rios

Instituto de Genética Humana, CNRS UPR1142, Montpellier, Francia

Las células troncales, comúnmente conocidas como *células madre*, son células esenciales para el desarrollo y la vida adulta de la gran mayoría de organismos complejos por su capacidad de dar lugar a distintos tipos celulares y de regenerar los tejidos en respuesta a cambios fisiológicos o daño tisular. Las células troncales presentes en los tejidos de los organismos adultos se encuentran en microambientes especializados, denominados *nichos*, formados por células de soporte, componentes de la matriz extracelular y moléculas de señalización. El ovario de la hembra de *Drosophila melanogaster* es un modelo excelente para el estudio de los nichos de células troncales adultas porque en él residen las troncales de la línea germinal (GSC, del inglés *Germline Stem Cells*) en su nicho. Este trabajo describe el papel de la ruta de señalización de Hedgehog (Hh) en el nicho de las GSC de *Drosophila melanogaster*. La ruta de señalización de Hh es una cascada muy conservada que juega un papel esencial en el desarrollo y en la homeostasis de los tejidos. Mutaciones en

los genes que codifican los efectores de esta ruta conlleva el desarrollo de cáncer y la pérdida de células troncales. Nuestro trabajo demuestra que la ruta de señalización de Hh, regulada por la acción de *Engrailed*, induce la expresión de dos proteínas de secreción, *Dpp* y *Gbb*, en el nicho de las GSC esenciales para su mantenimiento. En colaboración con la Dra. Isabel Guerrero Vega (Centro de Biología Molecular, CBM), nuestro trabajo demuestra que el transporte de Hh en el nicho de las GSC está mediado por proyecciones celulares denominadas citonemas. Asimismo, los resultados obtenidos sugieren que las células del nicho son capaces de detectar cambios en la señalización de Hh y responder proyectando citonemas de mayor longitud indicando que el nicho posee cierta plasticidad frente a cambios en las condiciones fisiológicas. Además, nuestro trabajo muestra que los citonemas son fundamentales para la correcta señalización de Hh en el nicho de las GSC afianzando previos trabajos que sugieren que estas estructuras celulares tienen un papel esencial para la se-

ñalización de moléculas de secreción como, por ejemplo, Hh. Finalmente, hemos observado que nichos defectuosos en la producción de citonemas son incapaces de mantener correctamente las GSC demostrando que los citonemas son esenciales para la renovación de las células troncales. Estos hallazgos suponen un gran avance en el entendimiento del dinamismo de los nichos de las células troncales y conlleva el planteamiento de nuevos enfoques en el estudio de los nichos de células troncales de organismos más complejos como, por ejemplo, el nicho de las células troncales hematopoyéticas y neuronales de mamíferos. El componente celular de estos nichos, al igual que el nicho de las GSC de la hembra de *Drosophila*, probablemente tenga la capacidad de responder a cambios fisiológicos *in vivo* con el fin de asegurar la supervivencia de las células troncales. El estudio de estos procesos son de gran interés para el completo entendimiento del funcionamiento de los nichos de las células troncales.

Accésit Premio Fisher Scientific 2014

El sistema Zmpste24/prelamina A en el cáncer y el envejecimiento

Jorge de la Rosa,¹ José M.P. Freije,² Rubén Cabanillas,¹ Fernando G. Osorio,² Mario F. Fraga,³ M. Soledad Fernández-García,⁴ Roland Rad,^{5,6,7} Víctor Fanjul,² Alejandro P. Ugalde,² Qi Liang,⁷ Haydn M. Prosser,⁷ Allan Bradley,⁷ Juan Cadiñanos^{1,7} y Carlos López-Otín²

¹ Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo. ² Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Oncología (IUOPA), Universidad de Oviedo, Oviedo. ³ Unidad de Epigenética del Cáncer, IUOPA, Universidad de Oviedo, Oviedo. ⁴ Unidad de Histopatología Molecular, IUOPA, Universidad de Oviedo, Oviedo. ⁵ Department of Medicine II, Klinikum Rechts der Isar; Technische Universität München, Múnich, Alemania. ⁶ German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Alemania. ⁷ Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, Reino Unido

Los avances producidos en los últimos años en torno al envejecimiento han sido favorecidos por el estudio de los denominados *síndromes progeroides humanos*, cuyos pacientes desarrollan de manera prematura y exacerbada múltiples alteraciones características de la edad avanzada. Las conocidas como lamino-patías progeroides se engloban dentro de este grupo de patologías y, mayoritariamente, se deben a defectos en el procesamiento de la proteína de la envuelta nuclear, denominada lamina A. Esta proteína es sintetizada como un precursor, la prelamina A, que debe sufrir una serie de modificaciones postraduccionales hasta dar lugar a la proteína madura. En la última etapa de su procesamiento interviene la proteasa Zmpste24, cuya participación se conoce desde hace más de una década gracias al trabajo del laboratorio de Carlos López-Otín, de la Universidad de Oviedo. Entonces, la generación de ratones deficientes en esta proteasa puso de manifiesto la incompatibilidad de los defectos en el sistema

Zmpste24/prelamina A con el desarrollo normal del organismo. Más recientemente, estudios realizados por el mismo grupo con este modelo murino han permitido el desarrollo de nuevas terapias para combatir estas enfermedades. Dado que el envejecimiento y el cáncer son procesos íntimamente relacionados, el sistema Zmpste24/prelamina A podría estar también implicado en el desarrollo tumoral. Sin embargo, la corta esperanza de vida de los ratones deficientes en Zmpste24 en relación al tiempo de desarrollo de los procesos tumorales ha dificultado el abordaje de esta cuestión.

El presente trabajo, surgido de la colaboración entre los laboratorios de López-Otín y Juan Cadiñanos, del Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias, y enmarcado dentro del proyecto de tesis doctoral de Jorge de la Rosa, ha permitido estudiar la implicación de este enzima y su sustrato en el cáncer. Para ello se generaron ratones mosaico de Zmpste24, en los que aproximadamente la mitad de las células del organismo ca-

recen de esta proteasa y, por tanto, acumulan prelamina A. Sorprendentemente, estos ratones son fértiles y no experimentan síntomas de envejecimiento acelerado, pese a que las células con prelamina A persisten en proporciones similares a las células normales. En consecuencia, resultan prometedores tanto el desarrollo de terapias génicas y celulares como el suplemento de factores sistémicos para el tratamiento de estas enfermedades. Asimismo, la esperanza de vida normal de estos ratones permitió estudiar la relevancia del sistema Zmpste24/prelamina A en el cáncer. La aplicación de distintos protocolos de carcinogénesis en ratones mosaico y ratones control permitió observar que los primeros presentaban un menor número de tumores infiltrantes. Igualmente, el silenciamiento de *ZMPSTE24* en distintas células tumorales humanas redujo significativamente su capacidad invasiva. Estos resultados sugieren por primera vez que la proteasa ZMPSTE24 podría ser una diana antitumoral.

Premio Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS 2014

Roturas de DNA y topoisomerasas: el peligro de jugar con cuchillos

Felipe Cortés Ledesma

Departamento de Células Troncales, CABIMER, Sevilla

Las topoisomerasas de DNA son enzimas nucleares muy conservados en la evolución que emplean un mecanismo de rotura transitoria y religación para regular la topología de la molécula de DNA, por lo que desempeñan un papel funda-

mental en prácticamente todos los procesos del metabolismo cromosómico, desde la transcripción y la replicación a la condensación y segregación cromosómica. Sin embargo, si su actividad es incompleta las topoisomerasas pueden

generar roturas persistentes con el enzima unido covalentemente a los extremos 3' o 5' del corte, una estructura aberrante que puede comprometer la supervivencia celular y/o la integridad del genoma con las consiguientes implicaciones en tumo-

rigénesis. Esta peculiaridad del mecanismo de acción de las topoisomerasas es además la base de la eficacia antitumoral de los llamados *venenos de topoisomerasas*, que permiten al enzima llevar a cabo la rotura del DNA pero inhiben la reacción de religación, induciendo así roturas en el DNA que afectan preferentemente a las células tumorales, ya sea por su alto índice de proliferación como por carecer frecuentemente de algunos mecanismos de reparación. Además de esta interesante relación con la terapia del cáncer, se ha demostrado que defectos en la reparación de roturas generadas por topoisomerasas pueden ser la causa de ciertas enfermeda-

des neurológicas. De esta forma, las topoisomerasas de DNA tienen una relación dual con el genoma. Por un lado, favorecen su integridad aliviando problemas topológicos, pero al mismo tiempo, su mecanismo de acción las convierte en una fuente importante de roturas en el DNA, y por tanto, de posibles fenómenos de inestabilidad genómica. Además de esta importancia obvia desde el punto de vista de la dinámica del genoma, el estudio de las roturas de DNA inducidas por topoisomerasas presenta el valor añadido de su conexión con enfermedades muy relevantes, como el cáncer y las patologías neurológicas, con posibles implicaciones

en el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Este doble atractivo de las roturas de DNA producidas por topoisomerasas, tanto desde un punto de vista fundamental como biomédico, ha acaparado el interés de nuestro laboratorio en los últimos años. Nuestra meta es entender la dinámica de las roturas de DNA inducidas por topoisomerasas, desde su formación a su reparación, así como las consecuencias que estos procesos pueden tener para la expresión y estabilidad del genoma, los diferentes factores celulares involucrados, y finalmente, las posibles implicaciones para la salud humana.

Premio José Tormo en el Área de Biología Estructural 2014

Base estructural de la regulación y oligomerización de la cistationina β -sintasa humana, enzima central de la vía de transulfuración

June Ereño-Orbea,¹ Tomas Majtan,^{2,3} Iker Oyenarte,¹ Jan P. Kraus² y L. Alfonso Martínez-Cruz¹

¹Unidad de Biología Estructural, CIC-bioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio, Vizcaya. ²Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Colorado, Aurora, CO, EE UU. ³Instituto de Biología Molecular, Academia de Ciencias de Eslovaquia, Bratislava, Eslovaquia

La cistationina β -sintasa (CBS; EC 4.2.1.22) es un enzima hemo- y pirodioxal-5'-fosfato (PLP)- dependiente que condensa serina y homocisteína (Hcy) para formar cistationina,¹ controlando así el flujo de azufre desde la metionina a la cisteína. La cisteína, a su vez, es precursora de la síntesis de glutatión, taurina y sulfuro de hidrógeno (H₂S). La deficiencia hereditaria de la actividad CBS conlleva la acumulación anormal del metabolito tóxico Hcy, lo que causa homocistinuria,² una patología «rara» cuya prevalencia varía internacionalmente y que representa el desorden más frecuente del metabolismo del azufre.

La CBS humana (hCBS) es un enzima homotetramérico en el que cada polipéptido contiene tres dominios funcionales. El dominio N-terminal desempeña funciones estructurales y une el cofactor hemo mediante los residuos C56 y H65. El dominio central contiene la cavidad catalítica, que aloja una molécula de pirodioxal fosfato (PLP) unida al residuo K119. Por último, el dominio regulador C-terminal, también conocido como *módulo Bateman*, es responsable de la tetramerización del enzima, y su delección provoca el desensamblaje del homotetramero nativo en un homodímero, cuya estructura cristalina

se resolvió hace más de una década.³ En contraste con las CBS de organismos inferiores, la CBS humana (hCBS) es activada alostéricamente por S-adenosil-L-metionina (AdoMet),^{4,6} que al unirse al dominio regulador promueve un cambio conformacional que hace progresar al enzima desde su estado *basal*, a su estado *activado*. La localización del AdoMet y la base estructural de dicho mecanismo siguen siendo una incógnita actualmente. En 2010, Koutmos *et al.*⁷ describieron la estructura cristalina de la CBS de *Drosophila melanogaster* (*dCBS*), único modelo tridimensional de una CBS *full-length* disponible hasta ahora. Desafortunadamente, el hecho de que *dCBS* sea un enzima constitutivamente activado que no es regulado por AdoMet, inhabilita a esta estructura como molde tridimensional sobre el que dilucidar las bases estructurales que median la regulación del enzima humano.

El trabajo que presentamos describe la primera estructura cristalina *full-length* de la CBS humana en su estado basal (en ausencia de AdoMet), así como del mutante patogénico *D444N*, que presenta un estado constitutivamente pseudoactivado. Ambas estructuras desvelan la orientación relativa del core catalítico respecto del dominio regulador en el dí-

mero *hCBS*. A diferencia de *dCBS*, el dominio regulador de *hCBS* ocluye la entrada al sitio PLP, determinando la conformación de al menos tres bucles y el libre acceso de pequeñas moléculas a la cavidad catalítica.^{8,9} Ello explica la menor actividad basal que presenta el enzima humano respecto a la del insecto. La ausencia de grandes cambios conformacionales en la estructura del mutante *D444N*, limitados al desplazamiento de dos hélices alfa en el módulo Bateman, permite la relajación de los bucles de entrada a la cavidad catalítica en el mutante patogénico, simulando parcialmente el efecto de la unión de AdoMet al dominio regulador.⁹ Nuestros datos sugieren, además, el modo más probable de ensamblaje entre dos dímeros para formar el tetramero nativo.⁹ Debido a su papel central en la vía de transulfuración, en el estado redox y en la biogénesis de H₂S, CBS representa una diana terapéutica muy atractiva. La disponibilidad de las estructuras resueltas nos ayudará a entender la patogenicidad de las numerosas mutaciones sin sentido que causan la homocistinuria y permitirá el diseño racional de compuestos que modulen la actividad de CBS.

Consulte la bibliografía disponible en www.sebbm.com/revista

Granada 2014

Otros premios

Durante la celebración del Congreso de la SEBBM en Granada, se dan a conocer los nombres de los galardonados con el resto de premios que la Sociedad convoca en colaboración con importantes entidades del sector biotecnológico. En el acto de clausura del viernes 12 de septiembre, en el Auditorio del Palacio de Eventos y Congresos de Granada, se entregan el **premio Roche** a la mejor comunicación; el **premio a la «Mejor imagen científica del año»**, patrocinado por Eppendorf, correspondiente a la cuarta edición de Pinacoteca SEBBM, y el **premio científico Margarita Lorenzo**, convocado y patrocinado por SEBBM y la Fundación Lilly. #

Distinciones

▽ JULI PERETÓ, ELEGIDO *FELLOW* DE LA ISSOL

Juli Peretó, profesor del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y miembro del Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva de la Universidad de Valencia, ha sido elegido *Fellow* de la International Society for the Study of the Origin of Life (ISSOL). El anuncio se hizo durante el congreso trienal de la sociedad celebrado a principios de julio en Nara (Japón). Según dictan los Estatutos, la distinción se otorga a aquellos miembros que han demostrado «unas contribuciones excepcionales y sostenidas en la investigación en el origen de la vida, las actividades educativas o de servicio a la Sociedad y a la comunidad científica». En su trayectoria académica, el Dr. Peretó ha realizado trabajos en el ámbito del origen y evolución primitiva de la vida y ha desarrollado también, una amplia actividad como divulgador de la ciencia en general y de la evolución biológica en particular.

La SEBBM participa en la Semana de la Ciencia de Madrid

La Dirección General de Universidades e Investigación de la Comunidad de Madrid a través de la Fundación para el Conocimiento madri+d, organiza la decimocuarta edición de la Semana de la Ciencia de Madrid, del 3 al 16 de noviembre, con el objetivo de involucrar a los ciudadanos en la ciencia y la tecnología. La Semana de la Ciencia de Madrid se convierte un año más en el gran evento de la ciencia y de la participación ciudadana, ofreciendo al público la oportunidad de conocer de cerca el trabajo que realizan los científicos, sus investigaciones, sus motivaciones y esfuerzos.

La SEBBM y el Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN) se unen con este motivo para presentar una serie de actividades centradas en la visión y la audición. Se tratarán temas relacionados con el oído y la vista, cómo son, cómo funcionan y cuáles son las diferencias de audición y visión entre especies. También se hará énfasis en el tema de la sordera y

los implantes, y en la deficiencia visual y la ceguera. Se realizarán aproximaciones a los temas a través de diferentes experiencias prácticas sensoriales y de sensibilización, y se tratará de mostrar el trabajo que realizan los científicos tanto del MNCN como de la SEBBM en estos campos.

Hemos elaborado un amplio programa de actividades, entre las que se incluyen talleres, conferencias, mesas redondas, jornadas de puertas abiertas, representaciones teatrales, etc. Las actividades se desarrollarán entre el 3 y el 16 de noviembre en el Museo Nacional de Ciencias Naturales, y están pensadas para distintos tipos de público (general, escolar, etc.).

Para consultar información más detallada sobre el programa de actividades, podéis entrar en el portal web del Museo: www.mncn.csic.es, o bien en la página web oficial de la Semana de la Ciencia: <http://www.madrimasd.org/cienciaysociedad/semana-ciencia/>

Young Scientist Program (YSP) 2015 en Brasil

En 2015, la IUBMB celebra su 23ª reunión anual en Brasil (del 24-28 de agosto 2015 en Foz do Iguazú) en coincidencia con el 44º Congreso de la Sociedad Brasileña de Bioquímica y Biología Molecular (SBBq).

En este contexto y como es habitual, la IUBMB convoca a los jóvenes científicos del mundo a participar en el encuentro previo, el Young Scientist Program (YSP) 2015, que tendrá lugar en São Paulo, del 19 al 21 de agosto. Este programa está

dirigido específicamente a estudiantes y PhD recientes, una oportunidad única para que los científicos jóvenes de diversos países se reúnan para discutir resultados e ideas en

torno a cómo se desarrolla su carrera científica.

La IUBMB selecciona candidatos de todo el mundo. Los socios jóvenes de la SEBBM pueden optar a estas becas, abiertas hasta mediados de octubre. Consulta el programa detallado, los requisitos y cómo presentarte en

<http://www.sbbq.org.br/iubmb2015/>.



Los desafíos sociales del siglo XXI y la biología

La economía reclama (inter) disciplina. La biología al rescate

Emilio Muñoz Ruiz

Ed. La Hoja del Monte, S.L. Madrid (2013), 216 p.

«La economía debería mirar más hacia la biología para construir sus estrategias políticas», nos dice Emilio Muñoz en esta obra publicada a finales de 2013. El libro constituye un extracto, con un alto grado de pureza, de la personalidad madura de su autor. Conviven en la obra todos los constituyentes y las pasiones de su autor: su formación bioquímica y su dedicación continuada a la política científica y al impacto social de la ciencia. Emilio Muñoz formó parte destacada del grupo de científicos socialistas con vocación política que impulsaron un cambio excepcional en la política científica española durante la transición, junto con Juan Rojo Alaminos, Alfredo Pérez Rubalcaba, el malogrado Roberto Fernández de Caleyá y Álvarez, Ana María Crespo de las Casas o Luis Oro Giral. De todos ellos, Emilio Muñoz es el único que desde entonces ha dedicado todos sus esfuerzos a la política científica. Emilio está convencido del papel trascendental de la biotecnología en el siglo XXI y de la esperanza que representa la bioeconomía para ofrecer un futuro mejor a una sociedad como la española. En la presentación del libro, el autor ya nos avisa de su aproximación, de la mano de Joan María Esteban y de Ángel de la Fuente, a la corriente conocida como economía evolucionista. Muñoz navega entre la filosofía de la política científica, la evolución biológica y la filosofía de la biología respecto de la economía. Debido a la desazón que le genera la situación económica actual, Emilio ha emprendido un camino que pretende aportar al análisis económico y, sobre todo, a las soluciones que esperamos todos de las políticas derivadas, conceptos e ideas de la biología evolutiva.



El autor nos presenta, blanco sobre negro, una colección de editoriales publicadas por él mismo a lo largo de los años, tanto en la web del Instituto Roche en su sección «La biotecnología de la salud en el espejo» como en el *Boletín de la Asociación Española de Bioempresas* (ASEBIO). El texto permite seguir de manera continuada el pensamiento, los análisis y las soluciones que Emilio Muñoz nos presenta en seis capítulos; y unas consideraciones finales a modo de conclusión. Cuenta además con un glosario muy útil y un índice onomástico. Por su concepción, el texto permite la lectura independiente de sus capítulos, esto, unido al formato de libro de bolsillo, permite al lector pasear sus doscientas dieciséis páginas con suma comodidad, lo que constituye un atractivo adicional para su lectura. Muñoz, consciente del potencial y del desafío que supone la biotecnología actual, nos la ofrece como marco para el análisis socioeconómico. Nada se le escapa; las

puesto que en muy pocas ocasiones las hipótesis de partida de los economistas se ajustan bien a las consecuencias de los desarrollos prácticos de dichas hipótesis; y aunque el método científico nos advierte de que una regla básica de nuestro quehacer es la objetividad y, por tanto, la aceptación de los datos independientemente de que confirmen o refuten las hipótesis de partida, resulta muy sospechoso que solo a la vista de los resultados alcanzados por una cierta política económica seamos capaces de construir, a la inversa, las hipótesis de partida. Por ello, resulta muy entretenido seguir a Emilio en los razonamientos que le llevan desde los conceptos de enzima alostérico y la regulación metabólica en forma de activación o inhibición retroactiva, activación en paralelo o activación por un precursor o por el sustrato de un enzima o desde la regulación genómica o la física del *crowding* a la necesidad de la regulación reflexiva que permita gestionar éticamente la gobernanza de la globalización y de nuestra sociedad.

«La tesis central de las reflexiones del autor se podría concretar en que, para garantizar la vida, se necesita establecer mecanismos de regulación bioquímica tanto a escala celular como de organismos o de sistemas biológicos; y que dichos mecanismos serían eficaces para el buen funcionamiento de la política y de la economía.»

cuestiones del capital humano y el papel de las tecnolo-

gías de la vida para responder a los desafíos de la sociedad, por cierto, agudizados por la actual crisis. Reflexiona sobre la evolución biológica y analiza el impacto de las nuevas biologías sobre la salud. Biotecnología, procesos evolutivos y la nueva biología de sistemas aparecen repetidamente en el texto siempre procurando establecer conexiones con los fundamentos económicos de la sociedad actual. Quizá la tesis central de las reflexiones del autor se podría concretar en que, para garantizar la vida, se necesita establecer mecanismos de regulación bioquímica tanto a escala celular como de organismos o de sistemas biológicos; y que dichos mecanismos serían eficaces para el buen funcionamiento de la política y de la economía. Los bioquímicos experimentales dudamos de que la economía sea realmente una ciencia,

En definitiva, el debate intelectual que nos plantea el autor es acerca de la posibilidad de trasladar al mundo de la bioeconomía las ideas, los conceptos y las capacidades de regulación que aportan el carácter interdisciplinar de la biología de sistemas y de la biología sintética al diseño racional y a la modificación del comportamiento de los sistemas biológicos. Se trata, pues, de un texto de interés general de un bioquímico español de la escuela de Alberto Sols que ha dedicado un período muy importante de su vida a la política científica con mayúsculas, tanto en su vertiente ejecutiva como reflexiva, haciendo hincapié en el impacto social de la ciencia, en general, y de la biotecnología, en particular. #

José Pío Beltrán

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y
CELULAR DE PLANTAS (UPV-CSIC)
VALENCIA

Cuando literatura y ciencia encajan

Maná

P. Uris y D. Ramón

Carena, Valencia (2013), 512 p.

Antes de empezar debo declarar mi admiración por Daniel Ramón, pero prometo reseñar su nueva novela *Maná* desde la más sincera objetividad. Escribir novelas era una aptitud que aún no conocíamos de este ex profesor de investigación del CSIC y ex catedrático de la Universidad de Valencia, ahora director científico de dos empresas biotecnológicas y, sobre todo, científico divulgador. Pero ahí está, sorprendiéndonos de nuevo. Con una novela escrita conjuntamente con el guionista y crítico cinematográfico Pedro Uris, señor bien conocido entre aquellos lectores asiduos a la muy valenciana, irreverente, mordaz y ya quincuagenaria Cartelera Turia.¹ Esta alianza ha dotado a la novela de una vocación claramente cinematográfica, así que para aquellos lectores vagos que pudieran resistir la tentación de leer este libro, voy a permitirme la osadía de imaginar que en un futuro podrían conocer esta historia a través de las pantallas de cine o televisión.

Curiosamente escribir sobre *Maná* no podría encajar mejor en las pasadas semanas que he vivido. Hace poco asistí a un taller organizado por la organización británica *Sense about science*² sobre cómo se debe hablar de ciencia en los medios de comunicación. Allí discutimos sobre la importancia de divulgar ciencia siendo rigurosos. También estoy preparando protocolos para un curso de verano de la EMBO y el pasado 9 de junio pude leer en las redes sociales una crítica de Aurelio Gómez Cadenas, presidente de la Sociedad Española de Fisiología Vegetal, sobre un manifiesto «científico» para promover la prohibición del uso de transgénicos... al parecer firmado, entre otros, por gente fallecida o ajena a la biotecnología. No es que esté utilizando este espacio para contarles mi vida, pero resulta que *Maná* tiene mucho de todo lo anterior, y más. En ella aparecen científicos románticos, capitalistas o egocéntricos con un mismo objetivo, crear un vegetal transgénico, el maná. El hecho de que la trama gire en torno a un vegetal transgénico con nombre y objetivo bíblico podría considerarse como algo casual, ya que habría funcionado igualmente con cualquier otro sujeto de investigación que genere controver-

sia en la sociedad (cambio climático, estudios con radiaciones, uso de células troncales...). En la novela se muestra cómo es la vida de los científicos y las familias que los (nos) sufren pero también hay sitio para deslices amorosos, encuentro de clases sociales e intereses bien diferentes y, muy importante, asesinatos.

En un curso EMBO, cuatro científicos fantasean en torno a unas cervezas sobre la creación del alimento que podría paliar el hambre en el mundo, el maná. Veinte años más tarde la muerte de tres de ellos llevará al cuarto a investigar la causa de aquellas tragedias, aparentemente no relacionadas. Los hechos transcurren entre Wageningen, Helsinki, Shanghái, Estrasburgo, París y Berlín. Esta alternancia de diferentes ubicaciones resulta clave para obtener una trama trepidante. Entrelazar puntos de ficción con términos estrictamente científicos resulta ciertamente efectivo para aportar un carácter mucho más real a la historia, aunque las explicaciones de objetos o situaciones científicas puedan resultar a veces un poco farragosas. Aun así, esta novela va destinada a un público general, no necesariamente conocedor de la biología celular, por lo que entiendo su necesidad y la curiosidad que puedan despertar. Así pues, esta novela satisface con creces lo que hace poco apuntaba Martí Domínguez en el *Quadern* del periódico *El País*: hace falta acercar la ciencia a la sociedad para promover la cultura.³

La novela de Ramón y Uris no es ajena a estas necesidades ni pierde el pulso de la actualidad, y concede espacio a la crítica sobre los recortes y despropósitos llevados a cabo por nuestra clase política, en especial la Generalitat Valenciana. Aprovechando la aparición de un científico valenciano, Vicent Antich, se critica la desastrosa gestión del Centro de Investigación Príncipe Felipe (¿Rey Felipe VI ahora?) e incluso el aeropuerto sin aviones de Castelló.

Ya no resulta ciencia ficción considerar la generación de un vegetal ideal como el maná, si tenemos en cuenta que técnicas como CRISPR/Cas9 permiten la modificación de múltiples genes en embriones de ratón en un solo paso.⁴ Por tanto, la historia del maná podría ser una historia perfectamente real... ¿o no? Y si esta planta existiera y se cultivara en zonas

áridas, ¿cambiarían esos ecosistemas como consecuencia de su introducción? ¿Estarían esas semillas al alcance de todos los pueblos, o el interés de ciertos gobiernos podría borrar el valor solidario del vegetal? Como ven, lo más importante de la novela no es si el proyecto maná es plausible, sino el planteamiento de ciertas cuestiones que no son meras dicotomías. No parece realista que una planta acabe con las hambrunas, como algunos de los biotecnólogos protransgénicos intentan vender,

si una sociedad no está interesada en la igualdad de los pueblos.

Por otro lado, el planteamiento de posturas radicales antitransgénicos personificadas en Andrea y su grupo de amigos «ecologistas», alimentadas por bulos que circulan en internet, tampoco parecen la opción correcta. La hipocresía de estos grupos, en contra de los alimentos transgénicos (aunque la

selección genética por otros medios mucho menos controlados se ha producido desde hace miles de años) pero no de los organismos genéticamente modificados utilizados para producir medicamentos o hidrocarburos me irrita profundamente. Pero la única manera de evitar sesgos es la divulgación científica rigurosa. Por esta razón y por el buen rato que he pasado leyendo *Maná* (y haber terminado casi sin darme cuenta sus 500 páginas) solo puedo estar agradecida a Daniel Ramón y Pedro Uris por su trabajo. Es una lectura más que recomendable en institutos y ojalá sea un ejemplo para otros científicos empeñados en reducir la distancia entre cultura y ciencia. #

Paola Marco i Casanova
MRC-MB Y QUEENS' COLLEGE
UNIVERSIDAD DE CAMBRIDGE

Notas

¹ Véase www.cartelaturia.com.

² Disponible en <http://www.senseaboutscience.org>.

³ El artículo completo se puede consultar en http://ccaa.elpais.com/ccaa/2014/06/11/quadern/1402488811_903976.html

⁴ Wang, H. *et al.*: (2013) One-Step Generation of Mice Carrying Mutations in Multiple Genes by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering. *Cell* 2013; 153: 910.





XXXVII CONGRESO DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE BIOQUÍMICA Y
BIOLOGÍA MOLECULAR

SEBBM Granada 2014

9-12 SEPTIEMBRE

www.sebbm.com/xxxviiicongreso



Organiza: **SEBBM**

Fundación BBVA



asebio

BIO-RAD

eppendorf

Fisher Scientific
Part of Thermo Fisher Scientific

Colabora:

CSIC



L'ORÉAL
ESPAÑA



gsk
GlaxoSmithKline



PanReac
AppliChem
IIV Regents

Promega



VIAJES
El Corte Inglés

