

HUMAN GENOME EDITING SCIENCE, ETHICS, AND GOVERNANCE

Varios autores
National Academies Press, 2017

La edición del genoma humano

De los posibles beneficios de la técnica a las implicaciones éticas de modificar la línea germinal

Sabido es que, en la interrelación entre teoría y experimentación, la incorporación de nuevas herramientas y el refinamiento de las existentes facilitan el avance de la ciencia al plantear nuevas cuestiones y generar soluciones inesperadas. En el área de la salud y la medicina, investigadores básicos y clínicos han venido aplicando desde hace años técnicas de biología molecular para tratar o prevenir la enfermedad.

Desde su introducción hace unos cinco años, la edición genómica mediante el sistema CRISPR-Cas9 se ha convertido en herramienta clave de laboratorios del mundo entero. Para aplicar la edición genómica al ser humano, importa analizar las cuestiones científicas, éticas y sociales que plantea. Conviene también examinar la capacidad de la administración pública a la hora de asegurar un uso y un desarrollo responsables de la técnica. A imagen de lo que sucede con otros avances en medicina, a la ponderación de sus beneficios hemos de contraponer la consideración sobre sus riesgos, con atención a marcos reguladores. *Human genome editing: Science, ethics, and governance* es la respuesta dada a tales esperanzas y preocupaciones por las Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos.

La historia reciente de la ciencia registra pasos importantes en la elucidación del papel de la genética en enfermedades y estados muy dispares, desde la anemia falciforme o la distrofia muscular hasta la fibrosis quística, la sordera o la ceguera. Unos resultan de la mutación de un gen, pero la mayoría implican una compleja interrelación entre factores genéticos y ambientales. En todo caso, la investigación no cesa de progresar. Acaba de descubrirse, por ejemplo, que la mutación de la

anemia falciforme surgió hace unos 7300 años para, más tarde, diferenciarse el alelo ancestral en diversos haplotipos.

Las herramientas que permiten a los investigadores alterar las secuencias de ADN para entender o mejorar su función no son nuevas. Sin embargo, en años recientes hemos asistido a una explosión de técnicas de edición genómica que permiten cambios más fáciles, mejor controlados y más precisos del ADN. Esas medidas se basan en enzimas exógenas que cortan el ADN por lugares predeterminados, combinadas con procesos endógenos que reparan el ADN roto, lo que facilita que se añadan letras al genoma o bien que se modifiquen o eliminen algunas de las existentes.

Las secuencias genéticas dibujan solo una parte del cuadro biológico. Queda mucho por descifrar sobre cómo y cuándo se activan e inactivan los genes y sobre el papel del epigenoma. La expresión génica controlada y las alteraciones epigenéticas repercuten en el modo en que los tejidos se desarrollan y se diferencian, y presentan ramificaciones en otros ámbitos, como la oncología y la embriología.

Desde hace decenios, la comunidad científica venía cubriendo etapas en investigación genética que se prometían transformadoras de la sociedad: la técnica del ADN recombinante, la investigación sobre células madre embrionarias, la clonación humana y, por fin, el advenimiento de la edición genómica, una herramienta novedosa y muy potente. (La expresión edición genómica es más amplia que la de edición génica: la edición puede afectar a segmentos de la secuencia que no formen parte de gen alguno, como las zonas que regulan la expresión génica.)

Los nuevos métodos se apoyaron en el reconocimiento proteico de secuencias

de ADN específicas, meganucleasas, nucleasas de dedos de zinc (ZFN), nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción (TALEN) y, en fecha más reciente, el sistema CRISPR-Cas9. Este sistema de edición genómica ha constituido una bendición para los investigadores, al permitirles manipular un extenso elenco de genomas con rapidez y precisión.

Las primeras publicaciones al respecto, aparecidas en 2012 y 2013, explicaban que el sistema CRISPR-Cas9, derivado de un mecanismo bacteriano de defensa contra la infección vírica, podía domarse para controlar cambios genéticos en cualquier ADN, incluido el humano [véase «El descubrimiento del sistema CRISPR-Cas», por Francisco J. M. Mojica y Cristóbal Almendros; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, octubre de 2017]. Esta nueva herramienta se ha venido empleando con gran precisión para la edición del ADN y en multitud de otras aplicaciones. La investigación tampoco cesa en este terreno: se ha acotado cierta variante de Cas9 sumamente precisa que demuestra una altísima especificidad a lo largo del genoma sin comprometer la actividad celular. Otro ejemplo es la modificación denominada «CRISPR arcoiris», un sistema que marca con suma facilidad múltiples *loci* genómicos de las células.

Hace poco se comprobó que el sistema CRISPR-Cas9 podía hacer algo más que servir de mecanismo de defensa frente a fagos invasores en su entorno bacteriano nativo. Trabajando con *E. coli* se ha observado que dicho sistema podría acelerar la evolución de algunos microorganismos. Bacterias y bacteriófagos se dotan de mecanismos de defensa y ataque para proteger su propio genoma y degradar el ajeno. El sistema CRISPR-Cas es un mecanismo de defensa bacteriano que reconoce breves secuencias del genoma del fago invasor y lo destruye con el ataque de una nucleasa. Los investigadores Pan Tao y sus colaboradores descubrieron que el sistema CRISPR-Cas podía acelerar también la evolución del fago. Ello podría constituir una espada de doble filo que aportara ventajas a la supervivencia de bacterias y fagos, induciendo su coevolución y abundancia sobre la Tierra.

En líneas generales, la edición genómica puede aplicarse a dos objetivos muy amplios: intervenciones somáticas e intervenciones de la línea germinal. La investigación básica puede centrarse en los mecanismos celulares, moleculares, bioquímicos, genéticos o inmunológicos, in-

cluidos los que afectan a la reproducción y al desarrollo de la enfermedad, así como en las respuestas al tratamiento. En su mayor parte, la investigación básica sobre células humanas utiliza células somáticas; es decir tipos celulares no relacionados con la reproducción (células de la piel, hígado, pulmón, etcétera). Sin embargo, hay también trabajos que utilizan células de la línea germinal: embriones tempranos, óvulos, espermatozoides y células que dan origen a óvulos y espermatozoides. Estos casos entrañan consideraciones éticas y reguladoras a propósito de la forma en que se recaban tales células y los fines que persigue la investigación básica [véanse «La cumbre sobre edición genética en humanos concluye con opiniones divergentes», por Sara Reardon, INVESTIGACIÓN Y

CIENCIA, febrero de 2016; y «Edición genética de embriones humanos», por Nerges Winblad y Fredrik Lanner, INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, octubre de 2017].

A diferencia de la investigación básica, la investigación clínica se refiere a las intervenciones en humanos. En los países que poseen regulaciones complejas al respecto, las posibles aplicaciones deben pasar una fase de investigación supervisada antes de ponerlas al alcance de los pacientes. Las aplicaciones clínicas de la edición genómica que afectan a las células somáticas condicionan solo al paciente, lo mismo que cualquier otra terapia a la que se someta; no repercuten en la progenie. En cambio, las intervenciones en la línea germinal se proponen alterar el genoma, de suerte que afectaría no solo

al hijo engendrado, sino también a sus descendientes.

La edición genómica fue nombrada método del año 2011 por la revista *Nature Methods*. En particular, el sistema CRISPR-Cas9 de edición genómica fue reconocido como hito del año en 2015 por *Science*. Esta técnica ha despertado el interés de científicos de todo el mundo en razón de su influencia directa sobre procesos biológicos fundamentales y sobre la salud y el bienestar humanos. Una promoción que, como en otras ocasiones de la historia de la ciencia, no va exenta de objeciones graves ante posibles repercusiones en lo concerniente a enfermedades, condicionamiento de la progenie y profundización en las diferencias sociales.

—Luis Alonso



ILUMINANDO EL LADO OSCURO DEL UNIVERSO AGUJEROS NEGROS, ONDAS GRAVITATORIAS Y OTRAS MELODÍAS DE EINSTEIN

Roberto Emparán
Ariel, 2018

Iluminando el lado oscuro de la divulgación científica

*Relatividad general y ondas gravitacionales
sin metáforas engañosas*

La primera detección directa de ondas gravitatorias, en 2015, fue justamente aclamada —en medio de titulares sensacionalistas sobre las predicciones de Einstein y la «confirmación definitiva» de su teoría de la relatividad general— como uno de los hitos científicos de nuestra época. Se puede comparar a haber descubierto las ondas hertzianas (con sus múltiples manifestaciones, como los rayos X, gamma, láser o la radiación de microondas, por ejemplo) sin haber visto antes la luz. O, en un plano más místico, a la apertura de un «tercer ojo» que nos permite acceder a otro plano de la realidad. Como al ciego de nacimiento que de repente ve por primera vez, han empezado a llegarnos imágenes de cosas que aún no entendemos. Estamos asombrados, y ese asombro no hará más que crecer conforme vayamos reconociendo y descubriendo los fenómenos que generan esas imágenes.

Un evento de esta trascendencia demanda una explicación para el gran público que desbroce el hecho científico de toda la mitología que rodea a cualquier cuestión que tenga que ver con Einstein, Stephen Hawking o los agujeros negros. Sin embargo, y salvo excepciones, la divulgación científica en español es terreno de aficionados bienintencionados (blogueros, *youtubers*), cuya labor, positiva en general y a veces más que digna, carece a menudo de la solidez necesaria para abordar ciertos temas en profundidad y responder correctamente a las preguntas de los seguidores sin recurrir a simplificaciones que desvirtúan el contenido. Hay muy pocos libros escritos por auténticos expertos en la materia, y los que llegan al gran público son, en general, traducciones del inglés de cuya calidad podríamos hablar otro día.

El libro que nos ocupa está escrito por un gran experto en la gravedad. Y justo

por eso, así como por su calidad y por lo oportuno de su publicación, es una rareza y una pequeña joya que, por un lado, va a satisfacer la curiosidad de una sociedad cada vez más educada, y, por otro, subraya la vitalidad —o resiliencia— y el nivel actual de nuestra ciencia *malgré tout*. Sobre la gravedad no es solo que hubiera pocos libros autóctonos, y menos aún escritos por expertos, sino que alguno de ellos (de un famoso catedrático cuyo nombre, incomprensiblemente, su universidad reivindica ahora) estaba incluso dedicado a explicar por qué la teoría de la relatividad era errónea, cayendo de lleno su autor en uno de los tipos de investigador fracasado clasificados por Ramón y Cajal.

Roberto Emparán, profesor de investigación ICREA en la Universidad de Barcelona y actualmente galardonado con una prestigiosa beca Advanced Grant del Consejo Europeo de Investigación, es uno de nuestros mayores expertos en gravedad. En líneas generales —es mucho y muy diverso lo que ha hecho— se puede decir que su trabajo se ha dirigido a entender los aspectos clásicos y cuánticos de la gravedad a partir de teorías formuladas en más de cuatro dimensiones espaciotemporales. Así, por ejemplo, ha trabajado en la interpretación microscópica de la entropía de Bekenstein-Hawking de ciertos agujeros negros utilizando la teoría de cuerdas; aunque quizás su resultado más conocido sea la construcción matemática, junto con Harvey Reall, de «anillos negros»: agujeros negros en cinco dimensiones con horizontes de sucesos con la topología de una

rosquilla. Estos objetos violan varias de las propiedades de los agujeros negros en cuatro dimensiones (unicidad, topología) y su descubrimiento abrió las puertas a una comprensión más profunda de este tipo de objetos [véase «Anillos negros», por Roberto Emparan; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, agosto de 2006].

Aunque el libro solo trata de los aspectos clásicos y más consolidados de la teoría de la relatividad general de Einstein, y a un nivel divulgativo muy logrado, el conocimiento casi íntimo del tema por parte del autor impregna todo el texto: la explicación y el uso de unidades geometrizadas para el tiempo y otras magnitudes; los ejemplos elegidos para ilustrar el concepto de simultaneidad y las deformaciones del espacio y del tiempo; los cálculos simples pero rigurosos de los suplementos, etcétera. Es un placer leer un libro que habla de algo asombroso e inspirador de forma sencilla y amena sin necesidad de hacer uso de exageraciones y metáforas engañosas (aunque mi gusto difiera de el del autor en cuanto a comparaciones musicales y poéticas).

La obra recorre en dos partes bien diferenciadas la historia de la formulación de la teoría general de la relatividad por

Einstein y sus primeros éxitos y predicciones, y la del desarrollo de los detectores de ondas gravitatorias. Les sigue una línea del tiempo que se lee de corrido y que resume la historia que nos lleva al evento GW150914, la primera onda gravitatoria detectada, así como una serie de suplementos y referencias muy bien elegidas que permitirán al lector interesado ampliar su conocimiento.

En la primera parte seguimos los pasos del joven (y no tan joven) Einstein y descubrimos con él que era necesaria una nueva forma de entender la interacción gravitatoria. Esta historia, que es sin duda una de las aventuras intelectuales más apasionantes de la humanidad, es la excusa para presentarnos la relatividad general y sus conceptos fundamentales hasta llegar a sus predicciones más radicales: los agujeros negros, las ondas gravitatorias y el uso de la teoría para tratar, por primera vez de forma científica, el universo en su conjunto. Es imposible concluir esta parte sin rendirse al mito de Einstein, uno de los pocos hombres que, como subraya el autor, hizo de la observación de algo cotidiano la piedra angular de una nueva concepción del mundo.

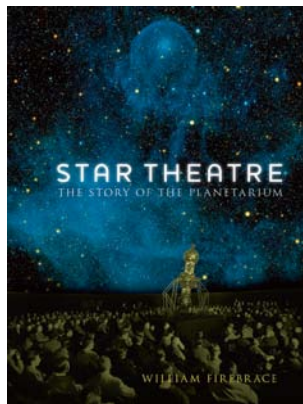
La segunda parte, centrada en explicarnos cómo se han podido detectar las ondas gravitatorias predichas por la relatividad general, está también presentada de forma histórica. Entender la técnica empleada (interferometría) y otros detalles (la necesidad de más de un detector, la magnitud del efecto que se observa, conocer de antemano la «melodía» que se quiere reconocer, etcétera) nos lleva a recorrer ámbitos bastante diferentes de la física [véase «La observación de ondas gravitacionales con LIGO», por Alicia Sinthes y Borja Sorazu; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, febrero de 2017]. Si el libro está muy bien documentado en general, esta parte destaca en ese aspecto.

En resumen, se trata de una obra que deberían leer todos aquellos que deseen estar al tanto de los inicios de la revolución científica que, sin duda, va a seguir a la apertura de este nuevo «tercer ojo», y entenderlo de forma básica y amena a la vez que rigurosa. Y en esta ocasión no hace falta esperar a que se publique su traducción... salvo aquellos que no entiendan el español.

—Tomás Ortín Miguel

Instituto de Física Teórica

Universidad Autónoma de Madrid/CSIC



**STAR THEATRE
THE STORY OF THE PLANETARIUM**

William Firebrace
Reaktion, 2018

Los planetarios y el nacimiento de la ciencia como espectáculo

Una historia cultural de los teatros de estrellas que nos acercan el cosmos

Visitar un planetario de niño puede convertirse en un momento crucial, señala William Firebrace al comienzo de *Star theatre*. Estos edificios que intentan mostrarnos el cosmos constituyen a menudo nuestra primera experiencia de la interacción entre ciencia y entretenimiento. *Star theatre* es una historia más cultural que científica, pero gira inevitablemente alrededor de la comunicación de la ciencia. Ofrece una visión fascinante sobre cómo, a lo largo del siglo pasado, la as-

tronomía evolucionó a través de los planetarios desde una herramienta para la educación y el desarrollo personal hasta un espectáculo de multitudes.

Firebrace, arquitecto y escritor, ubica los orígenes espirituales del planetario en el antiguo Egipto, donde se pensaba que el cuerpo tachonado de estrellas de Nut, diosa del cielo, se arqueaba sobre el valle del Nilo. También los modelos cósmicos gozan de una prehistoria tecnológica sorprendentemente larga: relojes

astronómicos, enormes globos celestes giratorios y planetarios mecánicos gigantes, muchos de ellos asombrosamente complejos. A finales del siglo XVIII, el cardador de lana holandés y astrónomo aficionado Eise Eisinga construyó un elaborado modelo mecánico del sistema solar en su sala de estar, aunque el espacio resultó ser demasiado pequeño para dar cabida al recién descubierto Urano (la esposa de Eisinga, Pietje, insistió en que el mecanismo incluyera espacio para almacenar la ropa y la vajilla).

El planetario moderno, una cúpula sobre la que se proyecta un simulacro del cielo nocturno, constituye un invento más reciente. El prototipo se gestó en el tejado de la fábrica de instrumentos ópticos de Carl Zeiss en Jena, Alemania, en 1924, ideado por el ingeniero Walther Bauersfeld. Conocido como *Sternentheater*, o «teatro de las estrellas», la estructura empleó un diseño innovador: un proyector central con varias lentes y una cúpula geodésica ligera.

Aquello llegó en un momento emocionante para la física y la astronomía. La teoría general de la relatividad de Eins-

tein y el descubrimiento de otras galaxias más allá de la Vía Láctea por parte de Edwin Hubble aún estaban frescos en la memoria de la gente. Otros avances estaban al caer, incluidas las pruebas de la expansión del universo (de nuevo por Hubble), las primeras incursiones de Karl Jansky en el campo de la radioastronomía o la detección de Plutón por Clyde Tombaugh.

El concepto del planetario también encajaba con los movimientos sociales y políticos de la época. En la República de Weimar de la Alemania de entreguerras, estos giraban sobre la fuerza civilizadora del arte, el diseño y la ciencia a disposición del público. Por desgracia, la Segunda Guerra Mundial destruyó muchos planetarios de esta primera ola alemana, que tomó elementos arquitectónicos del neoclasicismo y la Bauhaus.

El planetario constructivista de Moscú, erigido en 1929, combinó un espíritu proletario con una ingeniería revolucionaria: una cúpula paraboloide de hormigón armado. Durante la Guerra Fría, el edificio volvió a ser relevante como escaparate de los triunfos que la Unión Soviética cosechó en el espacio. Además de fomentar la idea igualitaria de la exploración espacial como destino del pueblo soviético, se usó para familiarizar a los cosmonautas con las constelaciones y con los entresijos del sistema solar.

La rivalidad entre superpotencias tras la Segunda Guerra Mundial demostró ser un terreno fértil para una nueva ola de planetarios, donde los edificios desempeñaron de nuevo un rol ideológico. En EE.UU., los financiaron sobre todo los plutócratas. Sus edificios, a menudo excéntricos, se inspiraron en la estética exuberante de las revistas baratas de ciencia ficción. Como señala Firebrace, la ciencia popular en EE.UU. estaba vinculada «al entretenimiento de masas, la aventura, la exploración y los encuentros individuales con lo desconocido».

Se dice que el banquero y filántropo Charles Hayden creía que «sentir la inmensidad del cielo y nuestra propia pequeñez» debía estar al alcance de todos, si bien Firebrace señala con ironía que la sensación de tamaño también podía depender del estatus socioeconómico. El planetario de 1935 que se construyó en Nueva York con el nombre de Hayden tenía lámparas con la forma de Saturno y fue coronado con una cúpula de bronce que, gracias a su insonorización, creaba la ilusión de aislamiento en el espacio.

El Reino Unido llegó relativamente tarde: el icónico Planetario de Londres no abrió sus puertas hasta 1958. Construido en un estilo que Firebrace describe como «modesto y recatado», fue adosado al museo de cera Madame Tussauds: una combinación chocante que apenas resulta un poco menos extraña cuando uno recuerda que ambos atañían al negocio de la simulación (aquel planetario dejaría de funcionar como tal en 2006).

Nuestra era de telescopios espaciales y sondas robóticas ha coincidido con una revolución en la tecnología de los planetarios. Los asistentes ya no están atados a un punto de observación fijo en la Tierra: ahora pueden volar virtualmente a través del sistema solar y más allá gracias a una impecable mezcla de imágenes reales y generadas por ordenador, las cuales son proyectadas por sistemas digitales.

Firebrace lamenta que se haya perdido la sutileza de las proyecciones tradicionales, pero los grandes espectáculos espaciales modernos han ayudado a renovar el interés del público por todo lo relacionado con la astronomía. Tal vez sea su parecido con el cine y los videojuegos lo que les haya permitido prosperar, en un momento en el que los museos se ven en problemas para atraer a las audiencias más jóvenes. Y podría defenderse que el planetario moderno constituye una vía muy efectiva para alcanzar una implicación más profunda con la ciencia.

Hoy sabemos que gran parte del cosmos es invisible y que nuestros métodos para investigarlo ya no dependen por completo de la radiación electromagnética. En este sentido, *Star theatre* finaliza cuestionando el papel futuro del planetario —una experiencia basada en la luz visible— para representar un universo de ondas gravitacionales, materia oscura y energía oscura. Pero no parece probable que esta combinación ganadora de drama, tecnología, diseño y ciencia pase de moda a corto plazo. Como concluye Firebrace: «Los cielos están tan llenos de luz como de costumbre».

—Marek Kukula
Real Observatorio de Greenwich
Londres

Artículo original publicado en *Nature*, vol. 552, págs. 172-173, 12 de diciembre de 2017.

Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd. © 2018

Con la colaboración de **nature**

NOVEDADES



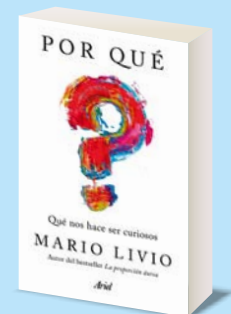
CIENCIA, Y YO QUIERO SER CIENTÍFICO

Varios autores
Prólogo de Federico Mayor Zaragoza y Federico Mayor Menéndez
Editado por Quintín Garrido Garrido
425 págs.
Disponible gratuitamente en cienciayyoquierosercientifico.blogspot.com.es



L'IMPERI DE LES DADES EL BIG DATA: OPORTUNITAT I AMENACES

Xavier Duran
Pub. Universitat de València, 2018
ISBN: 978-84-9134-288-5
232 págs. (19,95 €)
Premio Europeo de Divulgación Científica Estudio General 2017



POR QUÉ QUÉ NOS HACE SER CURIOSOS

Mario Livio
Ariel, 2018
ISBN: 978-84-344-2757-0
272 págs. (19,90 €)