

Informe Quiral

Medicina,
comunicación
y sociedad

2017

***La edición genética
ante la sociedad***

FUNDACIÓ
VILA CASAS



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona

CCS
Centro de Estudios de Ciencia,
Comunicación y Sociedad

Informe Quiral

Medicina,
comunicación
y sociedad

2017

La edición genética ante la sociedad

Índice

Presentación

Autores

Introducción

LA HISTORIA DE LA TERAPIA GÉNICA

Objetivos y metodología

Resultados

1. LA EDICIÓN GENÉTICA EN LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN ESPAÑOLES

- 1.1 Temas de interés
- 1.2 Fuentes de información
- 1.3 Valoración implícita: redactores y lectores

2. EVOLUCIÓN EN LA CONSTRUCCIÓN DE UN DISCURSO: ANÁLISIS COMPARATIVO

- 2.1 Avances en la ciencia
- 2.2 Estado actual de la investigación y expectativas de futuro
- 2.3 Cuestiones de carácter ético y moral
- 2.4 Riesgos y cuestiones de seguridad
- 2.5 Vectores, vehículos para las terapias génicas
- 2.6 Casos de aplicaciones de la terapia génica
- 2.7 Enfermedades y aplicaciones terapéuticas
- 2.8 Ventajas de la técnica
- 2.9 Premios y reconocimientos

LA CONSTRUCCIÓN DE METÁFORAS DESDE UNA PERSPECTIVA INTERNACIONAL

- 3.1 Primeras metáforas: el «corta-pegar» genético
- 3.2 El «modelo T», los «hackers de la genética» y «el mundo CRISPR»
- 3.3 El «corta y pega» como sinónimo de CRISPR/CAS9
- 3.4 Los distintos constructos metafóricos

3. COMPORTAMIENTOS DE BÚSQUEDA EN GOOGLE

- 4.1 Tendencias de búsqueda 2014-2016
- 4.2 Búsquedas durante 2017
- 4.3 Estrategias de búsqueda

Conclusiones y recomendaciones

Referencias bibliográficas

La edición genética ante la sociedad

Presentación

En menos de dos décadas, los avances en edición genética han sido incontables, la fase conceptual de investigación básica se ha beneficiado del desarrollo tecnológico y, tras un proceso con innegables altibajos, se han iniciado ensayos clínicos de terapia génica para una variedad de enfermedades de muy mal pronóstico. En los últimos dos años y, en especial a partir de mediados de 2017, los medios de comunicación han prestado un gran interés por la edición genética, y más aún por su uso en seres humanos. En poco tiempo, nos hemos acostumbrado a oír hablar de los importantes éxitos de la investigación y el gran potencial de esta tecnología. Hay quien ha dicho incluso que hemos entrado en «el mundo CRISPR».

El propósito del Informe Quiral 2017 ha sido, por tanto, analizar cuál ha sido la información que se ha transmitido a la sociedad respecto a la edición genética en sus aplicaciones humanas, principalmente en terapia génica. En qué términos se han presentado las diferentes noticias, cuál ha sido la valoración de las mismas, quiénes han sido las fuentes de información principales y cuáles han sido los protagonistas de la información. Cómo ha podido impactar en la información periodística el hecho de tener investigadores españoles entre los llamados «padres de la edición genética».

Para estudiar cómo se ha ido construyendo el discurso respecto a esta tecnología hemos comparado la cobertura periodística actual con la que se realizaba en los primeros años de este siglo. En qué medida han cambiado los focos de la atención, las fuentes, las interpretaciones respecto a las posibilidades de esta técnica y también respecto a sus riesgos y cuestiones éticas. Hemos analizado también la evolución en el lenguaje y el uso de recursos lingüísticos, tales como las analogías y las metáforas, que permiten reducir lo abstracto y complejo a términos sencillos y conocidos de lo cotidiano, facilitando la comprensión de los conceptos y los procesos. Sin embargo, las metáforas y analogías no son neutras ni inocentes pues conllevan

todo un escenario, un constructo que influye en las representaciones sociales de las realidades. Y no es lo mismo referirse al «corta-y-pegar» y la «edición de textos» que al «bisturí» y «los cirujanos», el «modelo T de la genética» o las técnicas para conseguir «bebés a la carta».

Finalmente, hemos estudiado las búsquedas que se han realizado en Google, desde el territorio español, sobre el tema de la edición genética. Qué términos se utilizan, cómo se construyen las estrategias de búsqueda. Estos comportamientos nos permiten completar el mapa informativo actual de la sociedad, pues son un indicador del interés y la curiosidad que provocan en la ciudadanía las noticias que publican los medios.

El Informe Quiral 2017 contribuye a la comprensión de la comunicación pública de los temas sanitarios y de investigación biomédica. Sus resultados y conclusiones nos llevan a reflexionar sobre el elevado impacto de la comunicación en la sociedad y en la propia evolución de la medicina y la investigación.

Antoni Vila Casas

Presidente de la Fundació Vila Casas

La edición genética ante la sociedad

Autores

Gema Revuelta

Directora del Centro de Estudios de Ciencia, Comunicación y Sociedad de la Universidad Pompeu Fabra (CCS-UPF) y directora del Máster en Comunicación Científica, Médica y Ambiental de la UPF – Barcelona School of Management. Profesora asociada del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la misma universidad.

Mar Santamaria Sala

Licenciada en Farmacia por la Universidad de Barcelona y Máster en Comunicación Científica, Médica y Ambiental por la UPF Barcelona School of Management. Ha colaborado en numerosas publicaciones y se dedica a la atención farmacéutica y tareas docentes de forma presencial y *on-line*.

Andrés Ramírez Yaksic

Licenciado en marketing y comunicación por la Universidad Privada Boliviana. Actualmente estudiante del Máster en comunicación científica de la Universidad Pompeu Fabra. Con 10 años de experiencia en comunicación científica. Colaborador del Centro de Estudios de Ciencia, Comunicación y Sociedad (UPF).

Luisa Fernanda Barbosa

Graduada en biología y Máster en neurociencias. Actualmente estudiante del Máster en comunicación científica de la Universidad Pompeu Fabra. Con experiencia en investigación, educación, escritura y divulgación de artículos científicos. Colaboradora del Centro de Estudios de Ciencia, Comunicación y Sociedad (UPF).

Carlos Gonzalo

Doctor en Comunicación Social por la Universitat Pompeu Fabra. Su especialidad es la analítica digital y la optimización en buscadores, ámbito en el que desarrolla estudios sectoriales sobre el uso de palabras clave en el buscador Google. Ha desarrollado su carrera profesional en empresas como Oracle, IAC Search & Media, Atrevia o Penguin Random House, y en la actualidad es profesor de Marketing Digital en diversas universidades y escuelas de negocio.

Clara Armengou

Colaboradora del Centro de Estudios de Ciencia, Comunicación y Sociedad (UPF), desde 2015. Ha coordinado varias ediciones del Informe Quiral, el proyecto europeo E-Knownet, la Jornada Salud 2.0 y el blog del congreso internacional Media for Science Forum. Coordinó el programa de Acceso Abierto en Cambridge University Press en el Reino Unido y actualmente es consultora en el Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Agradecimientos al profesor Albert Ferrer Prats, catedrático de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

Introducción

En 2016, el profesor e investigador de la división de trasplante de células madre y medicina regenerativa de la Universidad de Stanford, Mathew Porteus, describía la importancia de la terapia génica como herramienta para prevenir y curar las enfermedades humanas de la siguiente manera:

«We are potentially at the dawn of a new era in human therapeutics in which we can rewrite the genome precisely as a method to prevent, cure, or ameliorate human disease.»
(Porteus, 2016).

Según este autor, los modos tradicionales de enfrentarnos a las enfermedades, que han funcionado relativamente bien a lo largo de la historia, puede que hayan alcanzado su límite. La salubridad, las vacunas, la cirugía y los medicamentos parecen haber llegado al máximo en su potencial para curar o tratar enfermedades (Porteus, 2016). La terapia génica aparece, según muchos, para dar un paso más.

Ciertamente, aunque la historia de la edición genética está llena de altibajos, en menos de dos décadas, los avances que se han producido han sido incontables. La fase conceptual de investigación básica ha podido beneficiarse del desarrollo tecnológico y se han podido iniciar ensayos clínicos traslacionales para una variedad de enfermedades de muy mal pronóstico. Además de sus usos actuales y futuros en terapia génica, la edición genética tiene también un gran potencial en otros ámbitos que tienen también relación con la salud humana. La agricultura y el control plagas, como el mosquito que transmite la malaria son dos caros ejemplos de este potencial (Wang, La Russa & Qi, 2016).

En los años 70 se logró por primera vez modificar el código genético de organismos unicelulares y unas cinco décadas después, en 2017, ya se habían logrado modificaciones precisas en el genoma de embriones humanos.

La aplicación del sistema CRISPR/Cas9, descrito originariamente en bacterias y arqueas, ha representado un hito de gran impacto en la evolución de la edición, puesto que esta tecnología permite modificar de manera específica cualquier genoma. La técnica ha traído cambios revolucionarios en la investigación genómica y promete grandes posibilidades para la terapia génica. Algunos autores (Wang, La Russa & Qi, 2016) creen que apenas estamos empezando a estimar el potencial completo de las técnicas CRISPR/Cas.

Hemos escogido la edición y terapia génicas como temática del informe Quiral 2017 debido a tres razones principales. Por una parte, la gran cobertura que ha tenido el tema en los medios de comunicación durante el año 2017 (que ha continuado también durante 2018). En segundo lugar, por su importancia y gran potencial en el campo de la salud humana. Finalmente, el tercer motivo que nos ha llevado a tomar esta decisión es el reto ético y regulatorio que supone la investigación y aplicación de esta técnica. Con respecto al último punto, es necesario que la sociedad cumpla un papel activo en la toma de decisiones, pues el cómo avance la investigación y la tecnología tendrá repercusiones directas sobre ella. Para esto, es esencial que esté bien informada. Como lo describe Tetsuya Ishii (2015), profesor de la Oficina de salud y seguridad en la Universidad de Hokkaido en Japón: «Es muy importante crear foros de expertos y convocar conferencias internacionales. Sin embargo, el diálogo con el público será vital para definir cuál es el uso aceptable de la tecnología y para evitar un abuso potencial de esta».

La historia de la terapia génica

La edición genética se inició en la década de los 70, cuando Paul Berg, investigador de la Universidad de Standford en EEUU, trasladó un fragmento de ADN de un virus a otro. Para el final de la década ya se había logrado una aplicación médica de esta tecnología: la producción de insulina a partir de la introducción de un gen sintético de insulina humana en la bacteria *Escherichia coli* (Knox, 2015). En esa misma década de los 70, se propuso por primera vez el concepto de terapia génica (Friedmann & Roblin, 1972). La terapia génica se define a grandes rasgos como la transferencia de material genético con el objetivo de curar una enfermedad o de mejorar el estatus clínico de un paciente (Wang, La Russa & Qi, 2016). La base de la terapia génica es la edición genética, que consiste en modificar de forma específica la secuencia de letras (nucleótidos) en el genoma de un organismo.

Aunque no se entendía del todo la estructura y función del ADN, en los años 70 ya se sabía que muchas enfermedades están determinadas genéticamente. Por tanto, muchos esfuerzos en investigación se centraron en el ADN. Primero, se encontró la forma de ensamblar moléculas de ADN. Después, se logró modificar virus y hacer que funcionaran como vehículos para insertar genes en otros

organismos, por lo general bacterias. Finalmente, se utilizaron los virus para insertar el ADN y lograr que la molécula fuera copiada dentro de las bacterias. A este procedimiento se le conoce como clonación molecular (Fiedmann, 1992; Wolff & Lederberg, 1994). Con el desarrollo de la clonación molecular, los biólogos empezaron a trabajar para reemplazar genes en las células. Así empezó la edición genética, cuyo problema era que los métodos que utilizaba eran imprecisos y muy difíciles de aplicar a gran escala.

La edición genética dio paso a la terapia génica cuando las técnicas de clonación molecular cambiaron. Durante el transcurso de los años 90 se diseñaron proteínas que podían cortar el ADN en lugares específicos. Estas proteínas, llamadas endonucleasas, detectan una secuencia específica del ADN y cortan la cadena en esta posición. Las posibilidades que abría esta nueva herramienta eran enormes, pues la especificidad de la edición genética aumentó muchísimo. Es decir, ahora se podían hacer modificaciones en lugares determinados del genoma. Sin embargo, había que diseñar una proteína para cada caso, por lo cual la tecnología era muy dispendiosa y costosa (Knox, 2015).

A principios de los 90, se inició en Estados Unidos el primer ensayo clínico de terapia génica (Anderson, 1992). El ensayo utilizaba retrovirus para insertar un gen y tratar una enfermedad metabólica que causa inmunodeficiencia severa. La enfermedad ocurre en menos de 1 persona por cada 100.000, es causada por defectos en un único gen y, sin tratamiento, conduce a la muerte del paciente en menos de dos años (Hirschhorn *et al.*, 1979). Con el cambio de siglo, se logró un avance en la biología molecular que potenciaría la terapia génica: en junio del 2000, se secuenciaron los 3000 millones de nucleótidos del genoma humano. Para ese momento están en desarrollo una gran cantidad de ensayos clínicos basados en terapia génica, la mayoría relacionados con el cáncer y llevados a cabo en pacientes terminales (Pfeifer & Verma, 2000). Finalmente, en la última década, los avances tecnológicos han facilitado enormemente la edición genética. Es en este periodo que sale a la luz la tecnología CRISPR/Cas, que promete revolucionar la edición genética como ninguna otra herramienta. Pero para entenderla, es necesario retroceder al pasado.

SECUENCIAS CRISPR Y PROTEÍNAS CAS

A finales de los años 80 grupos de investigación en diferentes partes del mundo encontraron unas secuencias

«extrañas» que se encontraban repetidas en el genoma de varias bacterias. Por entonces, en el laboratorio de Francisco E. Rodríguez Valera, en la Universidad de Alicante, Francisco Juan Martínez Mojica (más conocido como Francis Mojica) acababa de iniciar su doctorado estudiando un tipo de arquea capaz de habitar cuerpos de agua con salinidad extrema. De modo fortuito, mientras secuenciaban parte del genoma de la arquea, encontraron las mismas repeticiones (Mojica *et al.*, 1993). A partir de esta observación, el investigador lideraría una odisea para descifrar el porqué de estas secuencias, que él mismo denominó CRISPR por el acrónimo de «repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y regularmente interespaciadas». La respuesta llegaría 10 años después, cuando Mojica y su equipo finalmente descubrieron que estas secuencias provenían del ADN de virus que habían infectado con anterioridad a las células (Mojica *et al.*, 2005). Al insertar en su genoma el ADN de los virus infecciosos, las bacterias y arqueas lograban algo similar a «una vacunación genética» que después era transmitida a la descendencia y proporcionaba protección a las poblaciones durante generaciones (Barrangou *et al.*, 2007).

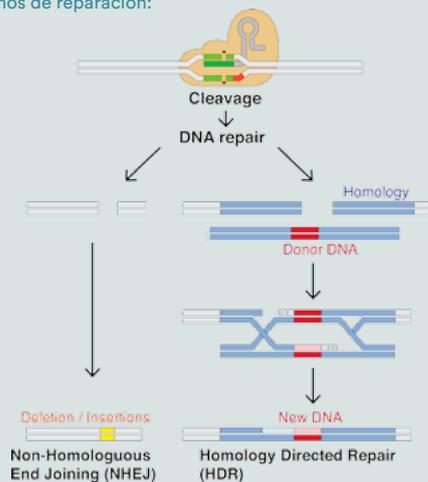
Años después, un trabajo colectivo de varios equipos de investigación de Canadá, Francia y Estados Unidos demostró que un tipo de endonucleasas se asociaba a las secuencias CRISPR y que el sistema CRISPR-proteína constituía un mecanismo de inmunidad para las bacterias y arqueas (Bolotin *et al.*, 2005; Barrangou *et al.*, 2007; Marraffini and Sontheimer, 2008; Garneau *et al.*, 2010; Mojica & Alméndros, 2017). Tales endonucleasas fueron llamadas Cas, por las iniciales del inglés proteína asociada a CRISPR. Con el tiempo, se describió de forma detallada el mecanismo de acción del sistema, encontrando además que las Cas eran guiadas por ARN (Brouns *et al.*, 2008).

En el 2012, Emmanuelle Charpentier, en la Universidad de Umeå, junto a Jennifer Doudna, en la Universidad de California en Berkeley, describieron el mecanismo de corte de las proteínas Cas9 y su potencial para modificar el material genético con una facilidad y rapidez sin precedentes (Jinek *et al.*, 2012). Para esto, diseñaron secuencias sintéticas de ARN guía y lograron hacer cortes en partes específicas del genoma bacteriano e insertar, suprimir o modificar la secuencia. Poco después, investigadores de la Universidad de Harvard y del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), a cargo del bioquímico Feng Zhang demostraron que la estrategia permitía crear numerosos cambios de forma coordinada y precisa en el genoma de células de ratón y de humanos.

¿CÓMO FUNCIONA CRISPR/CAS9?

Para aplicar la tecnología Cas, se introducen en la célula la proteína y la secuencia de ARN guía, por lo general usando virus modificados como vehículo. Una vez dentro de la célula los componentes se ensamblan, y la secuencia de ARN dirige a la endonucleasa hacia un punto del genoma. Ahí, la Cas corta la doble cadena de ADN, como unas tijeras moleculares. Lluís Montoliu, investigador del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC que aplica la tecnología CRISPR-Cas para investigar enfermedades raras como el albinismo, explica de esta manera la técnica: «La herramienta solo corta en un punto determinado. Después, la célula lo hace todo. El corte de la doble cadena de ADN es una de las agresiones más importantes que tiene una célula, que debe ser reparado rápidamente. La forma más habitual que utilizan las células para resolverlo es lo que llama efecto velcro o efecto cremallera (NHEJ). Con este mecanismo, se ponen y quitan letras al azar hasta conseguir que las letras vuelvan a emparejarse y se recupere la continuidad del cromosoma. Por supuesto, con este mecanismo cambia la secuencia que antes estaba en el sitio del corte. La otra estrategia es darle de comer al sistema una secuencia que se parece a las letras que están alrededor del punto de corte, de tal manera que se use como molde para la restauración. Este último mecanismo se conoce como HDR y permite introducir secuencias nuevas y específicas. Así, podemos modificar el genoma casi como un editor de texto en el ordenador.»

Mecanismos de reparación:



Menos de un año después del descubrimiento, ya se había logrado que el sistema CRISPR/Cas9 funcionara en células vegetales y animales (Xiao-Jie *et al.*, 2018), que son mucho más complejas que las bacterias. Con esto, se empezó a especular las aplicaciones que tendría, e incluso usos fantasiosos como revivir a los neandertales y los mamuts

(Church, 2013; Shapiro, 2015). Hoy es posible modificar animales de manera personalizada en cuestión de semanas, algo que hasta hace muy poco suponía años de trabajo (Knox, 2015).

LA TERAPIA GÉNICA

Décadas de investigación han aportado mucho sobre el diseño de vehículos seguros y efectivos, que se enfoquen en ciertos tipos celulares, y que permitan regular y minimizar la respuesta inmune de las células. La mayoría de los ensayos clínicos y terapias que se están llevando a cabo en la actualidad son *ex vivo*, es decir, que las células son retiradas del paciente, su ADN es transformado en el laboratorio y una vez verificada su transformación son insertadas de vuelta. Esto es debido a que aún hay grandes retos con respecto a la especificidad de los cambios inducidos, a los efectos secundarios de estas modificaciones y a cómo llevar los vehículos directamente a los tejidos que los necesitan (Xiao-Jie *et al.*, 2018).

Según la Sociedad Americana de terapia génica y celular, actualmente se realizan ensayos clínicos para tratar enfermedades hereditarias (muchas de las cuales son enfermedades raras) como el síndrome del «niño burbuja» y la hemofilia. También se están evaluando tratamientos en enfermedades adquiridas como el cáncer (casi el 70% de todos los ensayos clínicos en terapia génica son de cáncer), enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Huntington, enfermedades cardíacas, diabetes e infecciones virales (gripe, VIH/sida, hepatitis). España ya se sitúa en la décima posición en investigación en terapia génica. Según la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular, los ensayos clínicos activos en el país están evaluando la eficiencia de la terapia génica con virus en enfermedades hereditarias, como la anemia o la porfiria, y en cáncer.

De forma general, la inversión en terapia génica está en aumento. La Alianza para Medicina Regenerativa comunicó que en el 2015 las entidades y empresas públicas y privadas a nivel global invirtieron 10.000 millones de dólares en terapia génica. Actualmente, alrededor de 70 tratamientos se encuentran en la fase final de prueba para pedir aprobación. Sin embargo, muy pocas terapias génicas han sido aprobadas por las autoridades. En China se aprobó el Gendicine, un virus recombinante que permite tratar tumores en cabeza y cuello al insertar la versión sana del gen p53 (Zhang *et al.*, 2018). En Europa el medicamento Cerepro fue aprobado para tratar un tipo de cáncer de cerebro, que era inyectado directamente en el cerebro durante la cirugía para extirpar el tumor (Langford *et*

al., 2009). Sin embargo, unos años después la compañía informó al comité de productos medicinales para usos humanos que retiraría el medicamento del mercado (EMA, 2007).

La historia comercial de las terapias génicas es poco exitosa. En el 2012 el medicamento Glybera fue lanzado al mercado en Europa. Este trataba un desorden del metabolismo de grasas. Sin embargo, durante el tiempo que estuvo en el mercado sólo fue aplicado a un paciente en Alemania, pues el costo del fármaco era de casi 1 millón de euros. En EU UU está prevista la aprobación de una terapia comercial para el tratamiento de enfermos de leucemia, un cáncer de la sangre. Fabricado por la farmacéutica Novartis, ha mostrado su efectividad en enfermos de leucemia con muy mal pronóstico. La técnica modifica las células del sistema inmune para que mejoren su capacidad de atacar y destruir al cáncer.

Sven Kili, director de la línea de terapia génica de GSK, la compañía farmacéutica inglesa, duda que la tecnología sea usada en el futuro próximo para tratar enfermedades comunes como la artritis o la enfermedad cardíaca, debido a que estas enfermedades son complejas y son causadas por defectos en muchos genes.

Con respecto a la tecnología CRISPR/Cas, desde 2013 varios grupos de investigación demostraron que el sistema puede ser usado para la edición genética en células humanas (Sander & Joung, 2014). Varios ensayos clínicos están planeados para este año, pero todavía no han iniciado (Xiao-Jie et al., 2018). Sin embargo, ya se está utilizando en biomedicina. De hecho, la primera aplicación se hizo en 2013, en el laboratorio del Dr. Montoliu. Allí crearon «ratones avatar» —por utilizar la analogía de la película— en los cuales reproducen exactamente la mutación que han diagnosticado antes al paciente con albinismo. Después, en el ratón pueden investigar qué modificaciones corregirían la secuencia y eliminarían la enfermedad para ese caso específico.

SEGURIDAD

Uno de los aspectos más delicados de la terapia génica se relaciona con la seguridad. Romper la cadena de ADN es un método utilizado en el laboratorio para inducir la inestabilidad genética y desarrollar cáncer (Pierce et al., 2001). Aunque múltiples ensayos en el laboratorio han demostrado que el rompimiento de las cadenas de ADN no afecta el funcionamiento ni la integridad de las células (Porteus, 2016), en la historia de esta tecnología hay casos

Hitos en la historia de la edición genética en el ámbito de la salud humana.

AÑO	ACONTECIMIENTO
70s	Primeros ensayos de ingeniería genética y transferencia de genes. Se produce insulina usando bacterias recombinantes con un gen humano.
80s	Se descubren secuencias repetidas, cortas y espaciadas en bacterias
1990	Comienza el primer ensayo clínico para tratar un trastorno metabólico
1993	Se encuentran las repeticiones en el ADN de una arquea.
1994	Se diseñan endonucleasas para cortar sitios específicos del genoma
2000	Secuenciación del genoma humano Los ensayos clínicos en «niños burbuja» son exitosos aunque algunos desarrollan leucemia posteriormente. La FDA cancela 27 ensayos por preocupaciones de seguridad.
2003	Descubren que las repeticiones provienen de virus que han infectado a las células.
2007	Descubren que hay proteínas Cas asociadas a las secuencias repetidas, que son nucleasas.
2008	Encuentran que las proteínas Cas son dirigidas por un ARN guía.
2011	Se describe de manera general el mecanismo CRISPR/Cas.
2012	Primera terapia génica basada en virus aprobada en Europa, para tratar enfermedad metabólica. Se sintetizan moléculas de ARN guía para utilizar Cas en la modificación del genoma bacteriano.
2013	Se aplica el sistema CRISPR/Cas9 en células vegetales y animales. Primeras publicaciones reportando el uso de Cas9 para edición genética en células humanas.
2015	Se utiliza la tecnología CRISPR/Cas9 para modificar embriones humanos no viables.
2016	Se utiliza el sistema de edición genética CRISPR/Cas9 para corregir mutaciones relacionadas con enfermedades.
2016	Creación de ratones «avatar» para estudiar enfermedades raras.
2017	Aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 para activar genes terapéuticos en ratones con distrofia muscular. Uso de CRISPR-Cas en embriones humanos cultivados in vitro para tratar enfermedad cardíaca.

reportados en que la terapia génica ocasionó el desarrollo de diferentes tipos de cáncer en algunos pacientes y la muerte de otros debido a una respuesta inflamatoria descontrolada (Medavilla, 2017; Regalado, 2016).

Por otra parte, está la especificidad. Aunque se han realizado grandes avances en este ámbito, especialmente con el desarrollo de la ingeniería de endonucleasas y con la aparición del sistema CRISPR/Cas (Wang, La Russa & Qi, 2016), aún es posible que ocurran cortes en sitios indeseados, lo que se conoce como cortes *off-target*. Por supuesto, es muy difícil estimar el riesgo de la inespecificidad, pues dependerá de la región que se afecte y de cómo actúen los mecanismos de reparación de las células. En este sentido, múltiples estudios se concentran en definir cuáles concentraciones y tiempos de tratamiento con endonucleasas son convenientes para evitar la inespecificidad (Porteus, 2016). Aunque las investigaciones recientes muestran que con el sistema CRISPR los investigadores pueden eliminar los *off-target* (Winblad & Lanner, 2017; Ma *et al.*, 2017), Lluís Montoliu indica que el riesgo está en que el tipo de reparación celular que procede al corte es diferente para cada corte realizado. En cultivos de células o en modelos animales se sabe conducir el proceso para que la mayoría de las reparaciones, si no todas, ocurran en una única dirección, pero no se sabe cómo lograrlo en pacientes.

Tal vez el mayor problema con respecto a la terapia génica, como expresó en la cumbre internacional sobre edición genética en humanos en 2015 la Prof. Hille Haker, presidente de la Sociedad Europea de Investigación en Ética, es que «los riesgos futuros de la edición genética son impredecibles. Por tanto, los prejuicios al largo plazo pueden muy bien superar los beneficios».

MODIFICACIÓN DE LÍNEA GERMINAL Y CUESTIONES ÉTICAS

En nuestro cuerpo tenemos dos grandes tipos de células: las germinales y la somáticas. Las células germinales son aquellas que están relacionadas con nuestra reproducción, las encargadas de formar los óvulos o los espermatozoides. El otro tipo de células, las somáticas, son aquellas que no están implicadas directamente en la formación de un embrión. De manera general, los ensayos de terapia génica han tratado con células somáticas, alterando el genoma de tejidos específicos. Sin embargo, recientemente se han hecho estudios que manipulan las células germinales, e incluso embriones no viables (Liang *et al.*, 2015; Reddy *et al.*, 2015). Algunos sectores de la comunidad científica y de la sociedad no han tardado a poner de relieve la necesidad de regular estos usos y de tener en cuenta que debe primar un uso responsable de la tecnología de edición genética

(Lanphier *et al.*, 2015; Baltimore *et al.*, 2015). La disputa se centra en si se debe o no utilizar la tecnología si con ella se modifica el contenido genético de las generaciones futuras (Porteus, 2016).

Algunos científicos apuntan a que este procedimiento es justificable si se considera que muchas enfermedades genéticas serán imposibles de curar en su totalidad usando únicamente la edición genética en células somáticas. Sin embargo, la ineficiencia e imprevisibilidad de las modificaciones en los cigotos (la estructura que se forma justo después de la fecundación) junto con la imposibilidad de evaluar los efectos *off-target* en su totalidad, significan que muy difícilmente este método será instaurado a nivel clínico.

Por otra parte, quienes se dedican a analizar las cuestiones éticas de la edición genética en humanos recuerdan la historia de la humanidad y la época de la eugenesia. Según algunos autores, la idea de que algunos rasgos genéticos son mejores que otros implica que aún no estamos preparados moralmente para usar la terapia génica en la línea germinal de manera responsable (Porteus, 2016).

Con la extraordinaria difusión que ha tenido el uso de la tecnología Cas, por su facilidad de utilización y bajo costo, la preocupación se ha elevado. De hecho, ya se han dado situaciones bastante controvertidas. Josiah Zayner, director ejecutivo de la *startup* que vende kits para hacer ciencia en casa, publicó un video en que se inyectaba la tecnología Cas para modificar el gen de la miostatina y estimular el crecimiento de los músculos. De hecho, en su página Web las personas pueden comprar kits para aplicar la herramienta en casa. La FDA de los Estados Unidos emitió una alerta con respecto al uso de esta tecnología, pero hasta el momento no se han tomado medidas para prohibir la venta de los kits (Mullin, 2017).

Juan Carlos Ispizúa, bioquímico y farmacéutico español, director del Laboratorio de Expresión Génica del Instituto Salk en California, utilizó el año pasado la tecnología CRISPR/Cas para activar genes terapéuticos en ratones y curar la distrofia muscular. Con respecto al dilema ético de la tecnología, Ispizúa indica que «estamos en un momento de la historia humana delicado. La sociedad en su conjunto, nunca el científico, debe decidir si este conocimiento se debe trasladar a la clínica, ya que ello afectará a nuestra descendencia. Hay que pensar mucho y con sensatez».

Objetivos y metodología

La misión del proyecto Quiral es la mejora de la información que recibe la sociedad española respecto a las cuestiones que tienen que ver con la salud y la medicina. Con vistas a dicha mejora, el proyecto tiene un instrumento central, su informe anual, que consiste en la investigación en profundidad sobre la comunicación pública de un tema monográfico, en el caso del Informe Quiral 2017 esta cuestión fue la edición genética. El informe anual se complementa con dos reuniones de debate sobre aspectos concretos que tienen que ver con el tema principal y se establece un diálogo entre especialistas del sector médico y sanitario y profesionales de la comunicación. Las conclusiones de dichos encuentros constituyen la base de las publicaciones denominadas Opinión Quiral.

El propósito general de la edición del Informe Quiral correspondiente a 2017 ha sido analizar cuál ha sido la información que se ha transmitido a la sociedad respecto a la edición genética en sus aplicaciones humanas. En concreto, las preguntas específicas que nos hemos planteado son las siguientes:

1. ¿Qué acontecimientos o informaciones han tenido más presencia en los medios de comunicación?
2. ¿De qué manera se han presentado las noticias, cuál ha sido la valoración implícita y explícita de las mismas?
3. ¿Quiénes han sido las fuentes de información principales y cuáles han sido los protagonistas de la información?
4. ¿Cómo ha podido impactar en la información periodística el hecho de tener investigadores españoles entre los llamados «padres de la edición genética»?
5. ¿Es diferente la cobertura periodística actual de la que se hacía en la primera década de este mismo siglo? ¿Qué ha cambiado: los temas, el enfoque, la valoración, los protagonistas, los términos específicos utilizados?
6. ¿Cómo se introducen metáforas y analogías para explicar conceptos complejos como el de la edición genética? ¿Qué relaciones se establecen entre medios

locales e internacionales, medios de masas y revistas científicas? ¿Qué posible impacto tienen las metáforas en las distintas representaciones sociales de una realidad y, por tanto, en las opiniones y actitudes del público respecto a la misma?

7. ¿Qué información concreta buscan los ciudadanos respecto a la edición genética? ¿Cómo son sus estrategias de búsqueda en Google?

Como en ediciones pasadas, la metodología utilizada en este estudio para dar respuesta a estas preguntas es, principalmente, la del análisis de contenido. En concreto, para analizar los medios españoles, el estudio se ha centrado en los cinco diarios de mayor difusión en el territorio español —según datos de la OJD. Estos son: *El País*, *ABC*, *El Mundo*, *La Vanguardia* y *El Periódico*. En el período 2000-2009 se analizaron únicamente las ediciones impresas de estos diarios, mientras que en 2017 se ha tomado como referente su edición completa, pero eliminando las piezas repetidas (por ejemplo, en distintas ediciones regionales). También se han descartado las piezas muy breves o las que se refieren a esta técnica de manera secundaria. En concreto, aplicando estos criterios, hemos incluido en el estudio 17 artículos publicados en el período 2000-2009 y 98 publicados en 2017.

En el estudio del origen y evolución de las metáforas se han incluido no solo los medios españoles de la muestra, sino que también se han incluido medios internacionales y revistas científicas. El motivo de esa ampliación de la muestra ha sido precisamente el hecho de que el lenguaje actualmente está muy influenciado por lenguas que provienen de otros países (sobre todo el inglés, cuando hablamos de ciencia). Además, la relación e influencia recíproca entre las revistas científicas y los medios de comunicación es también una constante como hemos podido ver en anteriores ediciones de este informe y como han evidenciado también numerosos autores en la literatura académica. Por esos motivos, se ha realizado una búsqueda histórica en Google y en Pubmed, la principal base de datos biomédica. Como resultado de esta búsqueda, los medios estudiados han sido, además de los españoles, el *The Guardian*, el *Newyorker* y la revista *Science*.

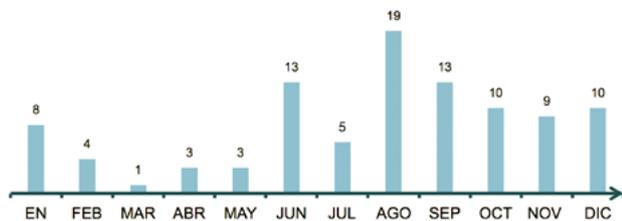
Para todos estos medios de comunicación se han identificado diversas variables (datos identificativos, fuentes de información, ámbitos temáticos, citas a expertos, etc.). Además, para el análisis detallado de las categorías que definen el foco de la atención se ha utilizado el programa Atlas.ti que facilita el tratamiento de textos en estudios de tipo cualitativo. Se realizó una codificación de las noticias y se definieron 9 categorías para agrupar las temáticas más relevantes, mencionadas en cada una de ellas. Usando el programa Atlas. Ti, se identificaron citas en cada noticia y se asignaron a una categoría. A cada noticia analizada para este informe se le asignó un código, tal como aparece a lo largo de este texto.

Finalmente, el estudio de las búsquedas de información se ha basado en la herramienta Google Trends. En concreto, se han analizado las frecuencias de búsquedas y estrategias de búsqueda en Google realizadas desde ordenadores registrados en España.

Resultados

1. La edición genética en los medios de comunicación españoles

En total, 98 piezas periodísticas sobre edición genética centradas en el entorno de la salud humana cumplieron en 2017 los criterios de selección (ver sección metodología). Durante todos los meses de 2017 encontramos al menos una de estas piezas en alguno de los cinco diarios de la muestra analizada. En la segunda mitad del año, el interés por este tema es aún mayor que en el primero (ver gráfica). Curiosamente, el mayor número de publicaciones sobre edición genética acontece durante el mes de agosto, algo que no era de esperar, pues durante los meses de verano el volumen total de noticias suele disminuir dado que se trata de un periodo vacacional, y por tanto, de menor actividad laboral. El motivo de este aumento en agosto de 2017 es la publicación de hallazgos importantes en revistas científicas (*Nature*, *Science*, *American Journal of Human Genetics* y *Proceedings of the National Academy of Sciences*).



Distribución de las piezas periodísticas de la muestra a lo largo del año 2017.

Una de las noticias con más eco en los periódicos fue la edición genética de embriones con la finalidad de reparar una mutación que conduce a una grave enfermedad congénita: la miocardiopatía hipertrófica. Los textos periodísticos a menudo se han acompañado de infografías y, a veces, vídeos explicativos sobre el proceso de edición genética llevado a cabo. En ambos casos, puede reconocerse que los materiales gráficos y audiovisuales han sido proporcionados por la propia revista científica y las instituciones que firman la investigación.

El estudio, publicado en *Nature*, acapara todas las miradas y también suscita algunos recelos y debate crítico [Curando embriones. «La corrección de una enfermedad genética en cigotos humanos resuelve los principales problemas técnicos, y debe abrir un gran debate social, ético y jurídico sobre lo que queremos hacer con nuestro genoma». *El País*, 02/08/2017]. El hallazgo pone de manifiesto que las nuevas tecnologías de edición genética

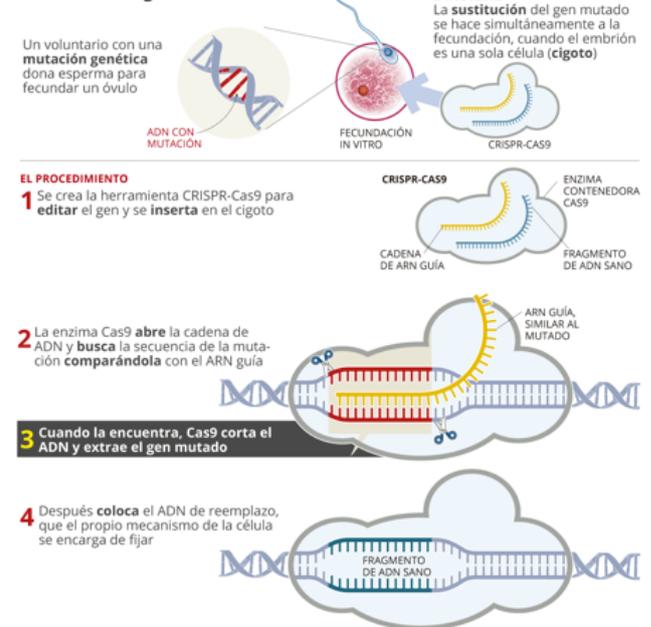
se han afinado hasta el punto de abrir la puerta a precisas modificaciones en el genoma de embriones humanos. Han quedado superadas algunas barreras técnicas que hasta el momento lo dificultaban.

El proceso de la edición genética en humanos



Logran eliminar enfermedades en embriones humanos. *El Mundo*, 02/08/2017.

El experimento de sustitución genética



Corrigen en embriones una mutación genética que causa la muerte súbita. *El Periódico*, 02/08/2017.

Por semestres, la segunda mitad del año aporta más publicaciones sobre edición genética: el periodo julio-diciembre da lugar a más del doble de artículos que durante el primer semestre de 2017 (32 artículos entre enero y julio frente a los 66 artículos entre julio y diciembre).

Así, la edición genética suscita un interés mediático creciente durante el año 2017, tendencia que se refuerza a partir de los acontecimientos noticiables entre agosto y septiembre (adjudicación de premios y nuevos hallazgos publicados en revistas científicas de prestigio). En la segunda mitad del año se entra en materia. Los textos profundizan sobre las aplicaciones prácticas de la nueva técnica de edición genética. Se van desgranando sus pormenores y las posibilidades que ofrece para la curación de enfermedades hereditarias. La técnica CRISPR/Cas9, así como los nombres y apellidos de sus descubridores u otros investigadores que han contribuido a perfeccionarla, van calando en los lectores habituales. La terminología biotecnológica ya no suena tan críptica para el lector asiduo a la prensa escrita. Las posibilidades de esta técnica parecen casi infinitas.

La tan pionera técnica de edición genética, CRISPR/Cas9, no es una novedad que irrumpe en 2017, aunque sí es cierto que se perfecciona y obtiene notables resultados durante este año. Alcanza un grado de madurez y sofisticación muy elevado. Al mismo tiempo, dicha madurez y la previsión de un extraordinario potencial serán reconocidas durante 2017 con diversos galardones y premios, los cuales tienen también repercusión en los medios.

1.1 TEMAS DE INTERÉS

En los artículos, a menudo, se aporta la perspectiva necesaria para comprender el panorama y los últimos avances en edición genética [Premio a los padres de la revolución de la edición genética. *El Mundo*, 31/01/2017]. El punto de partida de la técnica CRISPR se sitúa, según las noticias analizadas, a principios de los 90. El descubrimiento de una secuencia genética bacteriana será la clave para el desarrollo posterior de la herramienta que permite editar material genético. Su gran aplicabilidad y aparente sencillez abren la puerta al trabajo colaborativo con otros investigadores internacionales para perfeccionarla (CRISPR/Cas9 en su versión más evolucionada a partir de 2012). A destacar positivamente que varios artículos de ediciones digitales muestran el enlace para acceder directamente al artículo original que publicó *Science* en 2012 y que marcó el punto de inflexión [Los científicos que quieren reparar al ser humano con la caja de herramientas de las bacterias. *El País*, 15/06/2017]. Es decir, se remite a un texto científico, sin filtros, ni distorsiones.

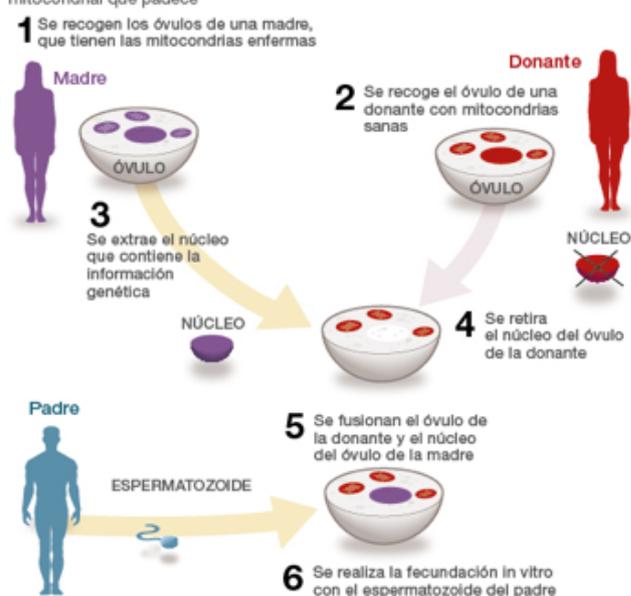
El tono periodístico, en general, es esperanzador y victorioso. Sobre todo, por los reconocimientos y premios asociados a la técnica. CRISPR/Cas9 ha revolucionado la

edición genética, desde el punto de vista que, en palabras de los investigadores, ha «democratizado» la posibilidad de introducir cambios en las secuencias genéticas de los seres vivos. Resulta más asequible que otras metodologías. Equipos de investigadores de todo el mundo la han incorporado en sus laboratorios y la van perfeccionando para distintas aplicaciones biomédicas. Leemos: «Los dos grandes temas de la biología de los últimos años son las células madre y la edición genética, y no es extraño que la combinación de ambos esté empezando a abrir nuevas avenidas a la investigación biomédica» [Un paso hacia el cultivo en cerdos de órganos humanos. *El País*, 28/01/2017].

Algunas aplicaciones plantean dilemas de tipo ético y obstáculos técnicos. Por ejemplo, el caso de un bebé que, genéticamente, tendrá dos madres y un padre. Existen precedentes en otros países. Pero, en Gran Bretaña, se autoriza por primera vez que un centro de fertilidad conciba in vitro un bebé con material genético de dos mujeres y un hombre. El motivo, poder corregir una mutación que causa una disfunción mitocondrial muy grave. El Parlamento británico ya había autorizado la técnica en 2015 y, tras evaluar el caso de forma pormenorizada, ha aprobado el tratamiento. Esto implica la intervención de comités éticos que establezcan los límites de las técnicas.

LA FECUNDACIÓN ENTRE TRES PERSONAS

Con este proceso se ha conseguido que la madre no transmita la enfermedad mitocondrial que padece



Reino Unido autoriza el primer bebé de tres padres genéticos. *El Periódico*, 16/03/2017.

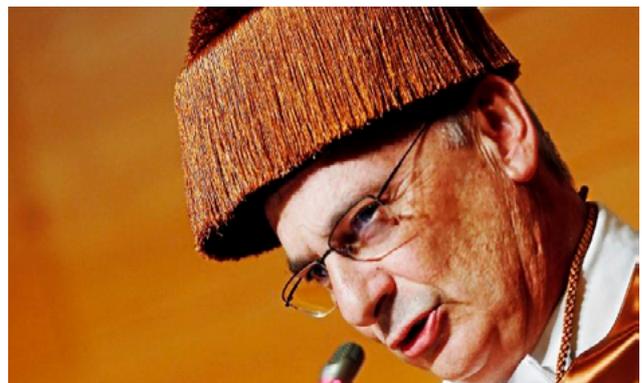
En relación al impacto específico de la técnica CRISPR, se aprovecha el auge de su popularidad para poner el foco en los aspectos bioéticos de la edición genética con esta metodología [En busca de las 'líneas rojas' éticas de la edición del ADN. *El Mundo*, 14/06/2017]. Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier reflexionan sobre el uso de CRISPR: «debe usarse solo como herramienta terapéutica, no para mejorar el ser humano». Destacan la necesidad ineludible de diálogo entre «la comunidad científica y no científica, para evaluar el impacto y las aplicaciones de esta tecnología». Los investigadores también hacen hincapié en el grave y reivindicado problema de la infrafinanciación de la I+D en nuestro país. La importancia de invertir en investigación básica, de largo recorrido, en lugar de mirar únicamente los beneficios cortoplacistas.

Los nombres propios de la investigación son un elemento noticiable por el factor de «proximidad» tanto los que contribuyen al avance de las técnicas de edición genética en otros países, como los que trabajan en centros españoles. Destaca la mención recurrente a investigadores españoles como Francisco Mojica o Juan Carlos Izpisúa en los artículos periodísticos. Es interesante analizar cómo se articulan las noticias alrededor de sus personajes.

En concreto, en el 17% de textos de la muestra periodística se menciona el nombre de Francisco Mojica y, en otro 17%, el de Juan Carlos Izpisúa. Es decir, acaparan un protagonismo simétrico. El primero, como gran contribuyente a sentar las bases de la técnica de edición genética que ha maravillado a todo el mundo y se va perfeccionando día a día. La técnica CRISPR/Cas9 no para de generar más y más literatura científica, con nuevas aplicaciones y retoques técnicos que la hacen más segura. El segundo, por ir más allá y ser uno de los que la ponen en práctica con resultados que marcan un antes y un después (recordemos que formó parte del grupo internacional de investigadores que corrigió la miocardiopatía hipertrófica en embriones humanos).

A principios de año, todas las cabeceras anuncian la adjudicación del Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biomedicina. Se otorga a los tres investigadores que han hecho posible el éxito de la técnica CRISPR/Cas9: Francisco Mojica, quién identificó las secuencias genéticas CRISPR de un genoma bacteriano y desveló su función; y las investigadoras que desarrollaron la aplicabilidad de la técnica, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna.

Habrán más premios y reconocimientos durante el 2017: en agosto, Francisco Mojica recibe el Premio Albany, el más importante de Estados Unidos en Biomedicina [Francis Mojica recibe el premio de Medicina más prestigioso de EEUU. *El País*, 16/08/2017]. En septiembre, recoge en Londres el Premio Plus Alliance a la Innovación Global y, en el ámbito académico, es investido doctor honoris causa por la Universidad Politécnica de Valencia. En el mes de octubre, su nombre resuena para los Premios Nobel, que están a la vuelta de la esquina. Finalmente, habrá que esperar a una próxima edición para lograrlo [Francis Mojica: «El Nobel acabará cayendo en CRISPR, pero hay que esperar». *El Mundo*, 05/10/2017]. Los méritos, abundan.



El científico al que casi nadie creyó... y triunfó. *El Mundo*, 20/09/2017.

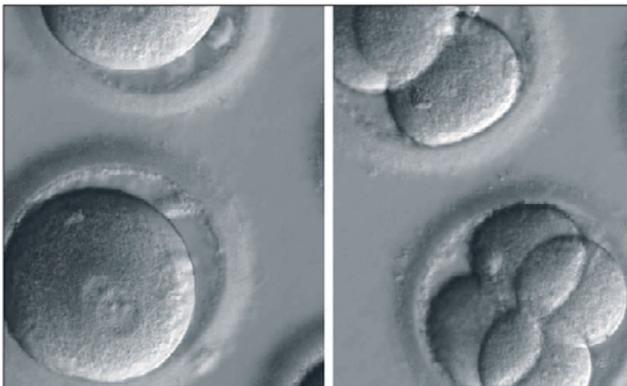
En nuestro país, en las noticias sobre ciencia no abundan las *celebrities* o figuras con alto impacto mediático (como sí ocurre en el ámbito cultural o artístico). Pero, gracias a la proximidad de los investigadores vemos que esta vinculación da más notoriedad a las noticias sobre edición genética. Más aun, la noticia son los propios investigadores *made in Spain* que participan en estos avances científicos. Podemos hablar de un seguimiento periodístico bastante exhaustivo de Francisco Mojica durante el 2017 (recogida de premios, ruedas de prensa y debates en los que participa).

En muchos artículos, aparece la foto destacada de los investigadores. Los lectores se van familiarizando con esta tríada fotogénica: Francisco Mojica, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier. Quedan bautizados como los «padres de la revolución de la edición genética» [En busca de las 'líneas rojas' éticas de la edición del ADN. *El Mundo*, 14/06/2017]. Y la imagen de Juan Carlos Izpisúa se generaliza a partir del mes de agosto. Se vincula con

la publicación de dos artículos científicos: en *Nature* y *Science* [Crean cerdos sin virus porcinos para generar órganos aptos para trasplantes en humanos. *El Mundo*, 10/08/2017]. En esta última noticia intervienen varios conceptos y tecnologías, tales como la clonación, la ingeniería genética y la técnica CRISPR/Cas9. Las piezas siempre incluyen parte de la entrevista al investigador español presente en el estudio.

Científicos corrigen una enfermedad hereditaria en embriones humanos

Un equipo internacional abre la puerta a reducir las patologías congénitas



Científicos corrigen una enfermedad hereditaria en embriones humanos. *La Vanguardia*, 03/08/2017.

ENTREVISTA

Juan Carlos Izpisua: «La edición genómica será asequible a toda la población»

El investigador español explica los detalles de la investigación que ha permitido una enfermedad hereditaria en un embrión humano



El profesor del Instituto Salk de la Jolla (California), Juan Carlos Izpisua - Javier Cotera

Juan Carlos Izpisua: «La edición genómica será asequible a toda la población». *ABC*, 03/08/2017.

Otras técnicas, más allá del CRISPR, amplían el horizonte para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades. La medicina regenerativa tiene cada vez mejores tasas de éxito gracias a las células madre pluripotenciales (iPS). Por definición, son un tipo de células que pueden diferenciarse o transformarse en cualquier tipo de célula del organismo. Su potencial («pluripotencial») es enorme. Esto significa que luego se pueden trasplantar en un paciente y regenerar así tejidos u órganos enfermos. En el mes de mayo, se publica la noticia de que «por primera vez, se han obtenido células madre hematopoyéticas a partir de iPS, lo que abre la puerta a una nueva vía de tratamiento de las enfermedades de la sangre» [Crean por primera vez sangre a partir de células de la piel. *ABC*, 17/05/2017]. El hallazgo abre la puerta a otras posibilidades: también «da la oportunidad de tomar células de pacientes con trastornos genéticos de la sangre, utilizar la edición genética para corregir los defectos en los genes y producir células sanguíneas funcionales».

Otro estudio publicado en *Science of Translational Medicine* apunta que «los genetistas podrán anticipar con mayor precisión el riesgo de pacientes y sus familiares en contraer enfermedades priónicas». Para lograrlo, los investigadores examinaron la información genética de más de 600.000 personas y detectaron las mutaciones genéticas subyacentes a las enfermedades priónicas. Estos patrones identificados tienen un carácter predictivo de la severidad de la enfermedad y permitirían elegir tratamientos más personalizados y eficaces (en la línea de la denominada medicina de precisión).



La genómica permite al paciente puede tomar decisiones sobre su salud - Heather McDonald/ STM

El «big data» permite precisar el riesgo de enfermedad priónica en personas portadoras de mutaciones. *ABC*, 25/09/2017.

En noviembre encontramos otro caso de éxito. La curación parcial de un niño con epidermólisis bullosa, una enfermedad genética conocida también como «enfermedad de la piel de mariposa». En estos pacientes, la piel es extremadamente delicada y se lesiona con gran facilidad, lo que conlleva una pérdida de la integridad de barrera cutánea y abre la puerta a graves infecciones. En este joven paciente de 7 años se aplicó una terapia génica experimental que consistió en aislar sus propias células cutáneas in vitro, corregirlas genéticamente (mediante un retrovirus) e implantar los tejidos sanos de nuevo en el paciente.

Terapia génica para la epidermólisis bullosa



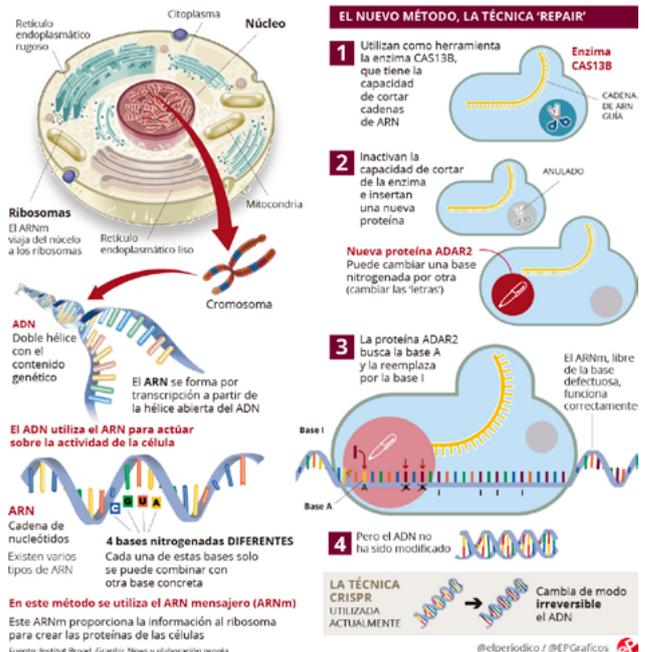
Una terapia génica cura a un niño aquejado de una grave enfermedad de la piel. *El Periódico*, 8/11/2017.

La técnica CRISPR se va perfeccionando a velocidad exponencial. Cada vez existen más grupos de expertos que la aplican y la desarrollan. Estos avances se difunden en los medios de comunicación. La técnica del «corta y pega» genético, el CRISPR, tiene muchas potencialidades. Combinada con la inmunoterapia, puede alcanzar resultados prometedores en el tratamiento contra el cáncer. Así lo vemos: «Una combinación de fuerzas, como es el caso del CRISPR/Cas9, parecen conseguir que la inmunoterapia sea más exitosa» [Alianza contra el cáncer: «corta y pega genético» e inmunoterapia. *ABC*, 19/07/2017].

En octubre, en las revistas científicas proliferan más resultados. En *Science*, el equipo del investigador Feng Zhang presenta un método que es una variante de la tecnología CRISPR. Las modificaciones genéticas, en lugar de afectar las cadenas de ADN, se ejercen en el ARN. «La diferencia principal es que en este caso el método no se aplica al ADN, sino al ARN (...). La técnica de Zhang permite dejar intacto el ADN, mientras modifica su versión transcrita, el ARN: de esta manera, se modifican las funciones biológicas resultantes, sin tener que alterar los genes» [Una técnica permite modificar organismos sin alterar sus genes. *El Periódico*, 25/10/2017].

El nuevo método de terapia génica

Es una variante del sistema CRISPR pero actúa sobre el ARN y no sobre el ADN.



Una técnica permite modificar organismos sin alterar sus genes. *El Periódico*, 25/10/2017

El investigador de la Universidad de Harvard, David Liu, también publica sus resultados, esta vez en *Nature*. Su método, basado en el CRISPR, puede modificar un par de bases del ADN a título puntual. En palabras del experto, «hemos desarrollado una nueva técnica de edición de bases (las letras del ADN), que puede corregir mutaciones en células vivas de una forma programable, irreversible, eficiente y limpia» [Desarrollan dos potentes herramientas para corregir el material genético de las células humanas. *ABC*, 26/10/2017].

Los cuestionamientos éticos se vuelven más profundos: se abre el debate tras el impacto creciente del CRISPR. Sobre edición genética, no todo son halagos. El boom de noticias entre julio y septiembre, además de aportar los avances novedosos de la técnica también trae consigo un creciente debate bioético. La opinión de otros investigadores ajenos a los artículos científicos se hace un hueco en los periódicos. Los propios autores de los trabajos también dan su punto de vista, habitualmente cauto y sin fomentar expectativas que estén fuera de lugar.

En Estados Unidos se consigue editar los genes de embriones humanos (ingeniería de línea germinal), un tema nada menor, aunque la finalidad sea la de erradicar

enfermedades hereditarias. Las dificultades técnicas y los dilemas éticos están presentes. China es el país más permisivo en su regulación, por lo que permite un abanico más amplio en la experimentación, aunque los embriones no se implantan en ninguna mujer gestante. Los comités éticos en Estados Unidos tienen un arduo trabajo sobre la mesa, pero es su veredicto favorable el que permite que el trabajo de Shoukhrat Mitalipov (en el que también participa Juan Carlos Izpisua) salga a la luz.

La cabecera ABC es la que recoge más opiniones y planteamientos éticos de investigadores locales. César Nombela, Catedrático de Microbiología, se expresa así: «El grupo de Mitalipov da un paso no exento de reservas éticas, porque implica la construcción masiva de embriones humanos in vitro con propósitos exclusivamente experimentales. Los investigadores manejan la técnica con precisión; pero los resultados ponen de manifiesto más limitaciones que logros desde el punto de vista de la aplicación práctica» [Más limitaciones que logros. ABC, 02/08/2017].

Lluís Montoliu, investigador del CSIC, añade: «Personalmente sigo pensando que hay muchos pacientes actuales de enfermedades congénitas, raras o no, que podrían beneficiarse de terapias innovadoras basadas en la edición genética y para quienes, creo, tenemos la responsabilidad de seguir investigando nuevos tratamientos más seguros y eficaces, antes de aplicar la edición genética sobre embriones humanos, cuyos posibles destinatarios (en el caso de que tales experimentos fueran legales, posibles y aprobados) son apenas un reducidísimo número de casos, los que actualmente no pueden resolverse mediante un simple diagnóstico genético preimplantacional» [La edición genética en humanos, cada vez más cerca. ABC, 03/08/2017].

En *El Periódico* también encontramos opiniones que fomentan la reflexión crítica: «¿Cómo se establecen los límites de la modificación del ADN humano? Los medios de comunicación están repletos de varias versiones de esta pregunta. ¿Con qué criterios se distribuyen los recursos destinados a la investigación biomédica y quién se beneficia de sus resultados? ¿Cómo son presentados los logros de la ciencia? (...) No puede ser que abracemos acríticamente los hallazgos de la ciencia. Los responsables de generar opinión pública deberían presentar las hazañas de la ciencia de manera tal que no solo generasen una aclamación ciudadana general o, como también ocurre, una sensación de alarma» [Hallazgos científicos y responsabilidad. *El Periódico*, 11/09/2017].



Hallazgos científicos y responsabilidad. *El Periódico*, 11/09/2017.

Al cerrar el año es hora de hacer balance. Las perspectivas de futuro de la metodología CRISPR son alentadoras y sigue despertando gran interés mediático en cada nueva aplicación. Juan Carlos Izpisua sigue encabezando las noticias de mayor interés. La técnica CRISPR/Cas9 no para de dar lugar a versiones más refinadas. La posibilidad de hacer modificaciones epigenéticas (que no genéticas) gracias a esta metodología, apunta a posibles nuevos tratamientos para la diabetes, la enfermedad renal o la distrofia muscular mediante la activación o desactivación de los genes asociados. Faltarán estudios de seguridad y eficiencia para corroborarlo antes de ensayarlo a nivel clínico [Llega la medicina de precisión: el 'corta-pega' genético más refinado. ABC, 07/12/2017].

En Estados Unidos se aprueba la primera terapia génica de uso comercial basada en el CRISPR. El tratamiento, permite editar la información genética de los glóbulos blancos para combatir las leucemias con mal pronóstico. En China ya se habían empezado ensayos clínicos con este tipo de células para tratar el cáncer de pulmón. La empresa CRISPR Therapeutics, creada por la pionera del CRISPR/Cas9 Emmanuelle Charpentier, se posiciona claramente en el panorama de los ensayos clínicos con esta metodología [El año en que la terapia génica llegó al mercado. *El País*, 28/12/2017]. Finalmente, *Science* publica su ranking de los descubrimientos del año y, en 2017, las mejoras en edición genética vuelven a estar presentes. No es de extrañar, por

el gran volumen de literatura científica que la metodología CRISPR ha generado en un año con muchas expectativas basadas en él [Los diez grandes descubrimientos científicos de 2017, según *Science. ABC*, 27/12/2017].

1.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Las principales fuentes de información son las revistas científicas y algunos de los propios investigadores que firman los artículos. A menudo, también se recurre a la opinión de otros científicos españoles ajenos a las publicaciones-noticia pero expertos en el tema. En detalle, las fuentes prioritarias son las revistas científicas (en un 51% de las piezas periodísticas se citan revistas con alto factor de impacto) y las Universidades implicadas en los estudios (en un 41% de los textos). De las revistas, la más nombrada es *Nature* (en 24 ocasiones), seguida por *Science* (en 12 noticias) y *Cell* (en 6 noticias). Entre las universidades con mayor proyección destacan las de Harvard y Oregón, en estados Unidos, y la Universidad de Alicante.

Los centros e institutos de investigación científica aparecen como fuentes directas (es decir, sin mediar portavoz) en el 28% de las noticias de la muestra. Las empresas y fundaciones privadas se citan en un 11% y, los hospitales, en un 5%. En un 3% se hace mención de sociedades médicas y, en otro 3%, de instituciones reguladoras y comités de bioética.

En relación a los investigadores más mencionados o entrevistados por los medios de comunicación, destacamos dos grandes figuras españolas de la microbiología y la biología molecular: Francisco Mojica y Juan Carlos Izpisua. Otros científicos internacionales relacionados con las investigaciones de edición genética son, a nivel internacional, Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna, Shoukhrat Mitalipov, David Liu y Feng Zhang, a nivel internacional. Como representación de la investigación española se da voz también a Lluís Montoliu.

1.3 VALORACIÓN IMPLÍCITA: REDACTORES Y LECTORES

El 91% de las piezas periodísticas sobre edición genética llevan una firma reconocible. La mayor parte las firman periodistas, muchos de los cuales son especialistas en noticias de salud y ciencia. Solo el 9% de las noticias están firmadas por agencias de noticias, porcentaje que suele ser inverso si tenemos en cuenta las cuestiones relacionadas con la salud en general.

La valoración predominante de las noticias es positiva. En el lenguaje empleado abundan los calificativos como «potente herramienta», «muy eficaz» o «técnica prodigiosa» para referirse a los logros de la nueva técnica de ingeniería genética. Se incide en el hecho de que esta metodología innovadora abre la puerta a un amplio abanico de posibilidades y aplicaciones biomédicas de gran interés. CRISPR va ligado a los términos «avance» o «innovación». Algunos textos ponen aún más el acento con expresiones y recursos hiperbólicos del tipo «revolucionaria técnica», «proezas de la ingeniería genética» [‘Resucitar’ al mamut lanudo, ¿para qué? *La Vanguardia*, 18/02/2017] y «exitoso avance». En contraposición, aunque en menor medida, algunos artículos periodísticos mantienen una visión opuesta o negativa [Más limitaciones que logros. *ABC*, 02/08/2017].

Cabe destacar que, a menudo, la atención periodística se centra más en los personajes de la noticia que en el propio contenido de la técnica o hallazgo. Los científicos investigadores monopolizan la atención. El relato se configura alrededor de los investigadores. La personalización de las noticias o la asociación con una figura de relevancia, facilitan su diseminación y la dotan de un interés adicional. Sobre todo, cuando se busca destacar una figura de ámbito nacional.

Existen dos enfoques. Algunos artículos consideran que el lector parte de un conocimiento previo en la materia. No contextualizan la terminología científica empleada (denominaciones de genes, enfermedades y conceptos biomédicos) y abundan los tecnicismos con pocas aclaraciones. Son menos asequibles para aquellos lectores no alfabetizados en ciencias de la salud. Por otro lado, la gran mayoría de textos periodísticos proporcionan un marco de referencia y los antecedentes de la técnica. Utilizan lenguaje más didáctico, metáforas, aclaraciones e infografías de elaboración propia para facilitar la comprensión. En ambos casos los objetivos difieren: cubrir meramente la noticia o divulgar conocimiento científico.

Aquellos artículos de temática crítica, análisis de fondo y los que plantean cuestiones bioéticas son los que reciben más comentarios de lectores. Estas opiniones reconocimientos hacia los investigadores, cuestionamientos éticos o críticas al déficit de financiación de los centros de investigación y las universidades.

2. Evolución en la construcción de un discurso: análisis comparativo

De manera general, encontramos en las 17 piezas periodísticas publicadas en los cinco diarios de la muestra en la década 2000-2009 que la prensa se hizo eco de algunos grandes ensayos clínicos con terapia génica. Principalmente el foco se fijó en tres cuestiones: a) el uso de virus como estrategia para insertar secuencias de ADN y transformar el genoma humano de los pacientes; b) los riesgos de la técnica que en varios ensayos clínicos dio lugar a que los pacientes desarrollaran tumores y c) la aplicación de la técnica para tratar enfermedades muy variadas, desde el cáncer y la deficiencia inmunitaria hasta el parkinson y el alzheimer.

En 2017, los medios de prensa españoles dieron una gran cobertura a las investigaciones realizadas en terapia génica. En el año 2017, la muestra de piezas periodísticas es de 98. La mayoría mencionaron los avances de la ciencia y tuvieron información de primera mano, contando muchas noticias con citas de los propios investigadores. En el caso de los avances de la ciencia, fueron explicados desde sus inicios, principalmente vinculados a CRISPR y sus aplicaciones. Los debates éticos estuvieron presentes en casi todos los casos, exponiendo la opinión de investigadores y presentado la información de manera tal, que el lector pudiera comprender aquellos límites entre usar la terapia génica para curar alguna enfermedad o para mejorar la condición de los seres humanos.

A continuación, se describen las similitudes y diferencias de la cobertura mediática realizada sobre este tema en el año 2017, en comparación con la correspondiente a los años 2000-2009 en la misma serie de diarios. Para ello, se analizan las distintas categorías temáticas que han aparecido al introducir los textos en el programa Atlas.

2.1 AVANCES EN LA CIENCIA

En esta categoría se incluyeron aquellas citas que mencionan un acontecimiento (un dato, un nuevo desarrollo en el conocimiento, un evento, etc.) relacionado con la terapia génica que claramente es presentado como algo positivo.

Entre 2000 y 2009, encontramos que las noticias mencionan los casos de éxito en los tratamientos de enfermedades (como el niño burbuja y la inmunodeficiencia por déficit de ADA). Por ejemplo,

«nueve niños de Italia y uno de Israel que tenían un tipo de inmunodeficiencia mortal se han curado y pueden llevar una vida normal gracias a una terapia génica. Estos diez casos demuestran que la terapia génica es un tratamiento eficaz y seguro a largo plazo para tratar este tipo de inmunodeficiencia» [La Vanguardia_2009_1].

Además, dentro de esta categoría hemos considerado aquellas noticias que hacen alusión al uso exitoso de virus para transportar el material genético. En algunas de las noticias se habla de la posibilidad de insertar genes en muchas células utilizando virus modificados. «El concepto es sencillo, pero la aplicación real es complejísima. Se trata de corregir la deficiencia genética, modificando ese gen defectuoso. Pero ¿cómo insertar material nuevo en una célula? No se puede ir pinchando con una aguja cada célula. Piense que en el hígado hay billones de células y en el cerebro, trillones (...) Sólo hay un modo de llegar hasta las células: usar virus» [La Vanguardia_2005_3].

Los medios empiezan a explicar cómo los virus pueden ser usados en provecho del tratamiento de enfermedades. En La Vanguardia (2005_3) lo abordan de la siguiente manera:

«¿Usan el virus del sida para curar?

– Exactamente eso es lo que hacemos. El virus del sida tiene nueve genes, seis de ellos letales. Usamos los otros tres, tras anular la carga letal de los otros seis, para que lleven nuestras modificaciones a las células cuyos genes son defectuosos. Reinsertamos esas células en el cuerpo y esperamos que ya trabajen corregidas».

Las noticias hacen mención recurrente al uso del virus del sida y de cómo se insertan los genes por medio de este. «Corregimos virus y les ponemos nuevos genes, y después ellos saben cómo llegar a la célula. Esas células, cuyos genes han sido modificados ya por los virus, las volvemos a reinsertar en el cuerpo, donde producirán las proteínas esenciales cuya ausencia causaba la enfermedad» [La Vanguardia_2005_3].

Durante este periodo no se hace mención a las endonucleasas, aquellas proteínas con capacidad de cortar el ADN. A pesar de que en esta época ya se trabaja en ingeniería de proteínas para este fin, se encuentra en una fase de investigación básica aún no traslacional. Por tanto, la cobertura mediática se centra en los virus, que son a la vez el vehículo y la técnica para las modificaciones genéticas. Esto cambia en el 2017, en que se habla principalmente de la endonucleasa por encima del vehículo.

Además, con respecto a la técnica, algunas noticias explican que durante esta época la terapia génica es *ex-vivo*, es decir, fuera del cuerpo del paciente: «las células que fueron modificadas genéticamente se reintrodujeron en el organismo del pequeño paciente, donde gradualmente comenzaron a producir leucocitos en la sangre que convirtieron su cuerpo en resistente a las infecciones. Esta estrategia de terapia génica recibe el nombre de 'ex vivo', porque la introducción del gen terapéutico se realiza fuera del cuerpo» [ABC_2002_5].

En 2017, un gran número de noticias incluyó información que fue asignada a esta categoría, mucho más que en la primera década del siglo 21. Principalmente, las citas estuvieron relacionadas a la técnica biomédica CRISPR/Cas 9 y sus variadas aplicaciones. La mayoría de las noticias consideraron importante destacar los orígenes de CRISPR, descubiertas por el español Francisco Mojica. Junto con su equipo, luego de más de 10 años de investigación, en 2003, comprendieron la utilidad de las reiteraciones. «Eran una herramienta del sistema inmune, como una especie de registros de las enfermedades pasadas por el microbio y sus ancestros. Si después volvían a descubrir el material genético de un virus que las había atacado, enviaban una especie de tijeras moleculares para eliminar la amenaza» [EIPais_2017_4]. En una noticia publicada por el ABC [ABC_2017_6], Mojica mencionó «Era algo revolucionario, algo que nadie había imaginado. Nos ha tocado cambiar los libros de texto. Siempre se había enseñado que los vertebrados eran los únicos que teníamos inmunidad adquirida, y, ¡mira tú! También la tienen los microorganismos».

En general, todos los medios describieron este gran avance en la ciencia de manera clara, así como su potencial aplicación universal para la edición genómica, en prácticamente cualquier organismo, descubierta por Charpentier y Doudna y publicada en un artículo en la revista Science en 2012. «CRISPR/Cas9 permite modificar el genoma con una precisión sin precedentes, y de forma mucho más sencilla y barata que cualquier otro método anterior. El mecanismo corta y pega secuencias de ADN de una forma comparable a los programas fáciles e intuitivos de edición de textos. Es tan eficaz y poderoso que se ha difundido con insólita rapidez entre laboratorios de todo el mundo para entender la función de los genes y tratar enfermedades.» [ABC_2017_1]. Las autoras fueron citadas comentando el potencial uso de la técnica en «investigación básica y avanzada sobre la actividad celular, pero también como una herramienta para curar enfermedades genéticas».

La técnica cobró gran importancia en 2017 por las aplicaciones y estudios realizados por diferentes laboratorios alrededor del mundo. Algunos de ellos tuvieron una gran cobertura en medios, por ejemplo, la técnica usada por Xiao-Jiang Li, cuyo trabajo revela «la capacidad de las células cerebrales de curarse a sí mismas si se elimina el origen genético de estas proteínas tóxicas» [ABC_2017_7]. En otro estudio, cuatro prestigiosos centros de investigación demostraron, manipulando el genoma humano en el laboratorio, que se puede borrar una mala herencia genética que se arrastra de generación en generación. Los investigadores lograron corregir con edición genética en embriones una cardiomiopatía hipertrófica, causante de la muerte súbita en personas aparentemente sanas. «Curar antes del nacimiento e incluso antes de que el feto sea gestado» [ABC_1_10].

Por su parte, David Liu, investigador en la Universidad de Harvard, logró realizar correcciones de una sola letra del ADN, sin producir más modificaciones. El investigador ya logró sustituir a las parejas de G con C por parejas de T con A. «Ahora, gracias a una nueva clase de editores de bases de adenina, ha logrado convertir las parejas A-T en parejas de G-C» [ABC_2017_16]. «Por otra parte, una investigación dirigida por Feng Zhang, del Instituto Broad de Cambridge, Massachusetts (Estados Unidos), logró cambiar una G por una A. Todo esto permite corregir de forma eficaz y precisa errores puntuales en el material genético de embriones humanos» [ABC_2017_22].

Otro estudio que recibió cobertura mediática fue el avance logrado al «cambiar el destino de la célula, en un modelo de ratón postnatal in vivo, con eficacia terapéutica sin hacer un corte en el ADN», así lo explicó el coautor Fumiyuki Hatanaka [ABC_2017_18]. El equipo de otro español, el farmacólogo y bioquímico, Juan Carlos Izpisua, ha «conseguido actuar sobre la metilación del ADN, cuya acción reguladora se traduce fundamentalmente en el 'apagado' o 'encendido' de los genes» [El Mundo_2017_3]. «Es decir, han desarrollado una nueva versión de la tecnología de edición del genoma CRISPR/Cas9 que permite activar genes sin causar rupturas en el ADN. Sin provocar mutaciones de efectos inciertos. Así se evita uno de los principales obstáculos en el uso de tecnologías de edición genética para tratar enfermedades.» [El Periódico_2017_14].

Del mismo modo, también fue presentada en los medios de prensa, una técnica desarrollada por Feng Zhang, investigador del Instituto Broad (EEUU), presenta una variante de la tecnología CRISPR, que permite modificar

ADN con extraordinaria precisión y bajos costes. En una noticia de El Periódico, Lluís Monteliu, investigador del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) en Madrid y uno de los introductores del CRISPR en España, decía: «el efecto es igual al de corregir un gen, pero sin modificarlo (...) Si la técnica funciona, se podría modificar el ARN correspondiente a un gen defectuoso que produce cáncer, por ejemplo, cuando el tumor deja de progresar, se deja de aplicar la terapia. De esta manera, se obtiene el efecto deseado sin alterar el genoma de forma irreversible» [El Periódico_2017_11].

En los párrafos anteriores se hace referencia a los estudios de terapia génica que tuvieron una mayor cobertura en la prensa española. Podemos decir que el 2017 ha sido un año de grandes avances para la ciencia en materia de terapia génica, y los medios se han encargado de brindar esta información al público español.

2.2 ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN Y EXPECTATIVAS DE FUTURO

A esta categoría pertenecen toda aquella información relacionada con estudios que están en desarrollo y cuya importancia a mediano o largo plazo es destacable.

La mayoría de las noticias analizadas de la prensa en la primera década del siglo XXI, coinciden en abordar los riesgos y el potencial de las técnicas de terapia génica. Se alterna el pesimismo con la esperanza. Por ejemplo, vemos como se pasa de frases negativas como «las terapias génicas, ensayadas en cientos de protocolos médicos durante la última década, han cosechado un fracaso tras otro» [ABC_2002_5] y de apuntar a que se debe actuar con precaución en el uso de estas terapias «debe dominar la precaución». «No se puede querer ir muy deprisa para comenzar pronto los ensayos en humanos», aunque hay que tener en cuenta que «son terapias experimentales que están sujetas a resultados inesperados. Por muchas precauciones que se tomen, hay cuestiones que no se detectan hasta que no se tratan en pacientes» [El Mundo_2003_3]. En contraste, se aborda el tema de una manera muy positiva, exponiendo su potencial para tratar enfermedades antes incurables: «La terapia génica ha conseguido mejorías espectaculares, hasta el punto de que la mayoría de ellos ha podido abandonar su aislamiento» [ABC_2002_8].

Las noticias en el primer cuarto de década se enfocan en la cancelación de muchos ensayos clínicos con terapia génica como consecuencia de los resultados de un estudio francés,

en el que varios de los pacientes en el ensayo desarrollaron un tipo de cáncer de la sangre parecido a la leucemia. «La FDA, el organismo que regula los alimentos y los fármacos en los Estados Unidos, acaba de autorizar la puesta en marcha de una nueva terapia génica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los ensayos suspendidos son los que, al igual que el francés, utilizan retrovirus para infectar con el gen normal a las células de la sangre» [El Mundo_2002_2].

Al tiempo, varios artículos mencionan cambios y nuevas aproximaciones a la terapia génica para tratar enfermedades como el cáncer. Por ejemplo, se explora el uso de otro tipo de virus que no haya estado asociado a desarrollo de cánceres en estudios previos. «Lo que se pretende es introducir un gen que estimule el ataque del sistema inmunitario y que a la vez impida la formación de vasos sanguíneos que alimenten al tumor. La lanzadera del fragmento de ADN es un adenovirus y la administración de la terapia se hace directamente en el órgano afectado» [El Mundo_2003_3]. También se describe el uso de solo una estructura del virus: «Los investigadores estadounidenses (...) utilizan sólo una proteína de un virus que infecta bacterias para situar en lugares determinados de los cromosomas la copia correcta del gen defectuoso» [País_2002_3]. E incluso se exploran nuevas ramas de la salud, como las enfermedades neurodegenerativas: «La FDA, el organismo que regula los alimentos y los fármacos en los Estados Unidos, acaba de autorizar la puesta en marcha de una nueva terapia génica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson» que incluye el uso de un tipo de virus diferente: «los doctores Kapplit y During fueron los primeros en demostrar que el AAV (virus adeno-asociado) podía ser un vehículo eficaz y seguro para la terapia génica cerebral. Hasta el momento el virus se ha empleado con éxito en numerosos ensayos clínicos genéticos y nunca se ha asociado con ninguna enfermedad» [El Mundo_2002_2]. También se reporta el primer intento para tratar la enfermedad de Alzheimer usando edición genética: «Un equipo de investigadores estadounidenses de la Universidad de California en San Diego ha implantado tejido modificado genéticamente en el cerebro de una mujer, para impedir la muerte de sus neuronas provocada por la enfermedad de Alzheimer. Es la primera vez que se utiliza un método genético para neutralizar la secuela de esta enfermedad degenerativa e incurable, que causa la pérdida gradual de las funciones vitales de una persona» [ABC_2001_7].

Los medios también dieron cobertura a nuevas propuestas utilizadas para llevar los genes hasta las células, que

eviten el uso de cualquier virus y el riesgo consecuente de desarrollar tumores: «A la vista de las dificultades que plantea el uso de vectores virales, en los últimos años se están estudiando alternativas basadas en otros sistemas biológicos y también sintéticos. Entre las opciones naturales empleadas se encuentran los liposomas, estructuras grasas en forma de esfera que pueden albergar en su interior el gen terapéutico. También se está trabajando con pequeñas cadenas proteicas a las que se une el ADN. Todas ellas han demostrado un buen perfil de seguridad, pero su capacidad de transporte no es todavía suficiente» [El Mundo_2003_3].

Encontramos que ya para esta época se habla del liderazgo de España en el desarrollo e implementación de técnicas de terapia génica: «En España existen, según los datos del Ministerio de Sanidad, ocho ensayos en marcha con terapia génica en pacientes con distintos tipos de cáncer» [El Mundo_2003_3].

Cabe resaltar que mucha de la cobertura en biomedicina se enfoca en la terapia celular. En algunos casos este cubrimiento en paralelo puede confundirse con terapia génica, puesto que para la terapia celular se modifica el perfil de expresión genética de las células. Sin embargo, el trasplante de células madre de médula ósea y sus usos en la época para curar enfermedades cardíacas, entre otras, no constituyen casos de terapia génica.

La cobertura de la prensa en la mayoría de los casos se enfoca en el inicio de ensayos clínicos o en los resultados de los que ya están en marcha, y no en el potencial de la técnica, como ocurre en el 2017. También se menciona reiteradamente los fallos de ensayos anteriores y las notas se enfocan en los riesgos de la técnica. Muchas de las noticias hablan más de la enfermedad que se espera tratar con la terapia génica y en menor medida se refieren a la técnica y a los genes que se insertan o modifican, a diferencia de lo que ocurre en las noticias analizadas para el 2017.

Por otra parte, las noticias que hacen alusión al futuro de la terapia génica —minoría entre aquellas que fueron analizadas—, se refieren a su potencial para el tratamiento de nuevas enfermedades: «El método tiene ahora validez general para cualquiera de las 30 enfermedades ‘monogénicas’ de la sangre (las debidas a la mutación de un solo gen). Fuera de la sangre hay más de 3.000 de estas enfermedades humanas y los problemas que quedan por resolver para tratarlas son abrumadores. Muchas de las dolencias más comunes tienen también componentes

genéticos, pero se trata de pequeñas contribuciones de muchos genes, y éste es un problema que queda por completo fuera del alcance de la tecnología actual» [País_2006_5].

Así mismo, se refieren a la necesidad de continua transformación y mejoramiento de la técnica, y primordialmente en la utilización de los vectores o vehículos para dispensar los genes. «El ensayo alemán ha mostrado que la terapia génica es posible, y que las barreras no son de concepto, sino simples dificultades técnicas» [País_2006_5]. En ese sentido, el diseño de un vector ideal es uno de los retos principales sobre los que se hace alusión en esta época: «el vector perfecto tendría que ser capaz de insertarse en el ADN celular para asegurar que el tratamiento no pierde actividad con el tiempo, sino que el gen terapéutico permanece en la célula a largo plazo. Además debería ser posible controlar la zona de ensamblaje», además «el vehículo ideal tendría espacio para un gen de gran tamaño y otro importante requisito es una alta capacidad de penetración en la célula para incrementar la eficacia terapéutica» [El Mundo_2003_3].

Finalmente, las noticias son cautelosas en las expectativas: «Los estudios en animales y en humanos parecen indicar que queda un largo camino de experimentación hasta conseguir que la terapia génica se convierta en una auténtica alternativa en el cáncer» [El Mundo_2003_3]. En 2017, el escenario cambia. La técnica de edición génica CRISPR/Cas9, a pesar de tener un gran potencial para el tratamiento de numerosas enfermedades, no ha sido todavía evaluada a gran escala en ninguna enfermedad en humanos. Sin embargo, las expectativas con esta técnica son altas: «Creo que en dos años habrá aplicaciones y nuevos análisis clínicos. Hay muchos científicos ilusionados con la perspectiva de corregir mutaciones que causan enfermedades. ¡No me puedo creer que solo cinco años después de que se presentara esta herramienta ya se estén haciendo pruebas tan importantes!», enfatizó Doudna [ABC_2017_6].

Adicionalmente, la cobertura mediática permite apreciar el incremento en las posibilidades de la terapia génica, pues en el 2017 fue noticia el uso de esta en diversas enfermedades. En la Universidad de Ciencia y Salud de Oregón (OHSU), en Portland, Estados Unidos, un estudio dirigido por Shoukhrat Mitalipov, asegura haber manipulado con éxito el ADN de un número considerable de embriones. «El principal objetivo de estos investigadores de Oregón es demostrar que se puede eliminar genes

defectuosos y corregir las secuencias que causan una enfermedad hereditaria. Esto también inauguraría una nueva era en la que nacerían seres humanos modificados genéticamente» [ABC_2017_9].

Por su parte, el equipo de Izpisúa, del Instituto Salk, en Estados Unidos, ha propuesto un uso revolucionario para la tecnología que consiste en modificar la expresión genética sin romper el ADN. Al respecto, el investigador español indica que la técnica es «segura y no produce mutaciones genéticas no deseadas. Sin embargo, están llevando a cabo más estudios para garantizar su seguridad, practicidad y su eficiencia antes de considerar iniciar un ensayo clínico» [ABC_2017_18]. El investigador predice que, en el futuro, en lugar de intentar curar al embrión se podrían corregir los óvulos y espermatozoides de las parejas con síndromes hereditarios o curar durante una gestación normal o en los primeros meses de vida del bebé, «así, podríamos mitigar ciertos aspectos éticos y de seguridad por actuar sobre el embrión humano» [ABC_2017_10].

También, se está llevando a cabo un estudio en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y el Vall d'Hebron Institut de Recerca de Barcelona, que investiga si la técnica CRISPR/Cas9 podría eliminar la mutación que causa la distrofia muscular de cinturas 1F, una enfermedad rara que, en este caso, ha afectado a ocho generaciones de una familia que vive en la provincia de Castellón y en Italia [ABC_2017_19].

Un estudio realizado por la Universidad de Harvard ha logrado frenar la degeneración auditiva en modelos animales. La técnica de edición genética CRISPR/Cas9 podría corregir la mutación en las células pilosas que ocasionan la pérdida auditiva de origen genético. El investigador David Liu comenta que «es cierto que aún se requiere mucho trabajo adicional antes de que esta nueva estrategia pueda ser empleada en los humanos, pero en la fase actual estamos realmente encantados y emocionados» [ABC_2017_20].

Investigadores de la Universidad de California en Berkeley, Estados Unidos, dieron el primer paso para lograr tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad degenerativa ocasionada por la muerte de las neuronas motoras. En un ensayo con ratones, han logrado ralentizar la enfermedad e incrementar la esperanza de vida del animal en un 25%. David Schaffer, co-autor de la investigación, menciona que «si bien nuestro tratamiento no hizo que los ratones con la enfermedad fueran 'normales' y todavía no ofrece una cura, nuestro estudio supone una

prueba de concepto de que CRISPR/Cas9 puede ser una molécula terapéutica para la ELA. Cuando mejoremos la administración y, así, logremos que CRISPR/Cas9 llegue a un mayor porcentaje de células, entonces es muy posible que veamos un incremento en la esperanza de vida aún más significativo» [ABC_2017_21]).

En todos los casos, los descubrimientos científicos presentan las expectativas de la depuración de la técnica utilizada, las enfermedades que se esperan poder curar y las consideraciones que han sido tomadas en cuenta antes de que los estudios evolucionen de modelos animales a humanos.

En el caso de la cura para la enfermedad de Huntington en humanos, aún queda un largo camino por recorrer, ya que la técnica utilizada modifica el gen específico de la enfermedad, pero también otros. «La eliminación del gen resulta totalmente impensable en los humanos, en los que la técnica tendrá que ser adaptada al genoma de cada paciente» [ABC_2017_7].

Respecto a su investigación, Zhang comenta que hasta la fecha han logrado inactivar genes, pero «recuperar la función perdida de las proteínas es un reto mucho mayor» [ABC_2017_16]. Considera que los tratamientos aún tardarán varios años en llegar y que sus siguientes objetivos vienen ligados al desarrollo de un virus inocuo que permita introducir la maquinaria de reparación del ARN en tejidos de seres vivos [La Vanguardia_2017_1].

Por su parte, Jennifer Doudna, estima que «en dos años habrá aplicaciones y nuevos análisis clínicos. Hay muchos científicos ilusionados con la perspectiva de corregir mutaciones que causan enfermedades». En su opinión, los primeros avances tangibles, se darán en poco tiempo en el campo de la oftalmología, en el tratamiento de la anemia de las células falciformes y en la fibrosis quística [ABC_2017_9].

2.3 CUESTIONES DE CARÁCTER ÉTICO Y MORAL

Esta categoría hace referencia a aquellos dilemas éticos y morales que se identifiquen vinculados al uso de la terapia génica.

Mucho se ha avanzado en el debate desde Hipócrates, existen códigos y acuerdos, en algunos casos vinculantes y en otros no. Para facilitar la identificación de aquellas consideraciones éticas en la terapia génica, destacamos a continuación algunas en el marco de la bioética:

A. El Código de ética médica de Nuremberg menciona el estudio debe beneficiar a la sociedad, y que se debe contar con el consentimiento informado y voluntario de los pacientes sometidos a tratamiento, quienes pueden interrumpir el tratamiento cuando lo deseen.

B. La Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM), estipula que se deben priorizar los intereses y el bienestar de los seres humanos por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad. Se deben publicar los resultados tanto positivos como negativos en forma veraz y completa. Se debe dar a conocer el financiamiento y apoyos institucionales o gubernamentales. Los resultados de la investigación deben estar disponibles para todo público.

C. El Informe Belmont, un documento redactado en los Estados Unidos a finales de los años 70, incluye consideraciones como las de prever el mayor beneficio de los participantes individuales y/o colectivos, y evitar el daño físico o emocional y el perjuicio en la aplicación de procedimientos o de intervenciones. También estipula que todos los pacientes en situaciones parecidas deban tratarse de manera similar y con las mismas oportunidades de acceso a los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos.

Son pocas las referencias a cuestiones de tipo moral o ético en las noticias de la primera década de este siglo. Una de estas referencias se relaciona con la negligencia de un equipo médico que ocultó información importante sobre el riesgo que tenía el ensayo —que había probado ser ineficiente en ensayos anteriores— y que resultó en la muerte del paciente: «Posteriormente [a la muerte del paciente] se supo que los investigadores no comunicaron a las autoridades —ni al paciente— que el mismo tratamiento genético había provocado la muerte de dos monos en ensayos anteriores» [País_2001_4]. Esta denuncia se centra en la investigación e innovación responsable con respecto a la transparencia de la información proporcionada a los participantes de los ensayos clínicos.

La segunda referencia de carácter ético en este periodo, es una denuncia sobre el conflicto de intereses que acarrea el desarrollo de la terapia génica, por involucrar mucho dinero: «Las terapias génicas (...) se han convertido en una fuente constante de polémica en EEUU (...) [pues ocurren en un] ambiente dominado por multimillonarios intereses y donde los investigadores suelen ser también los inversores» [ABC_2000_6]. Sin embargo, durante esta época no hay

ninguna alusión de dilemas éticos o morales con respecto a la técnica en sí ni a la aplicación de esta.

En 2017, la mayor parte del debate ético surge a raíz del uso de CRISPR más allá de ser una herramienta terapéutica. Particularmente, en la manipulación de células precursoras de óvulos y espermatozoides, para mejorar las cualidades humanas. Como pudo observarse en los anteriores párrafos, no existe una mención explícita acerca de las consideraciones éticas en etapas embrionarias. Los estudios realizados en embriones en la actualidad son realizados en países fuera de la Unión Europea, donde la regulación es más permisiva.

Son varias las preguntas que surgen cuando hablamos de modificar genes humanos. Algunas de ellas fueron manifestadas en una noticia de la ABC y en otra de *El Periódico* [ABC_2017_6 y *El Periódico*_2017_8].

1. ¿Se debe usar para «mejorar» los genes de los humanos y por ejemplo «diseñar» a los descendientes a medida o sencillamente sin enfermedades hereditarias
2. ¿Se deberían diseñar mascotas a medida?
3. ¿Se debe usar CRISPR para editar genes de embriones humanos destinados a investigación?
4. ¿Cómo se establecen los límites de la modificación del ADN humano?
5. ¿Con qué criterios se distribuyen los recursos destinados a la investigación biomédica y quién se beneficia de sus resultados?
6. ¿Cómo son presentados los logros de la ciencia?

Las posturas de los principales investigadores involucrados responden de alguna manera a estas interrogantes, y fueron expresadas y compartidas de la siguiente manera: Emmanuelle Marie Charpentier aclaró que «aún falta mucho tiempo hasta que la técnica llegue al nivel de seguridad y precisión necesarios para modificar los genes del núcleo de los embriones. CRISPR debe usarse solo como herramienta terapéutica, no para mejorar al ser humano». Jennifer Doudna presentó una reflexión, «En los últimos años he escuchado a muchas familias con enfermedades hereditarias, y ahora pienso que, si modificando la línea germinal podemos ayudarles, al menos debemos considerarlo». Por su parte, Francisco Mojica reconoció no

tener una postura clara, debido a que la modificación en embriones podría justificarse, puesto que en algunos casos «lo no ético sería no hacerlo» [ABC_2017_6].

Durante el 2017 un mayor número de noticias en prensa mencionaron las implicaciones éticas de la manipulación genética, expresando de manera acertada las preocupaciones de la sociedad que ha presenciado cómo las técnicas se trasladan a experimentos en embriones y cómo algunas personas —principalmente fuera del área científica— proponen usos no terapéuticos de esta. Como se expresa en un artículo en la Vanguardia: «La genética ya está lista para modificar bebés; la ética, no» [La Vanguardia_2017_4].

2.4 RIESGOS Y CUESTIONES DE SEGURIDAD

Esta categoría incluye todas aquellas referencias a la posibilidad de que ocurran problemas por el uso de la terapia génica, que conlleven al prejuicio del paciente.

El cambio de siglo inició con las alarmas encendidas por dos casos:

A. Un paciente de 18 años que falleció durante un ensayo con terapia génica para tratar una grave enfermedad del hígado.

B. La aparición de cáncer de la sangre en 2 de los 11 niños tratados con terapia génica para curar una inmunodeficiencia extrema (enfermedad del niño burbuja).

Por lo anterior, las noticias de comienzo de siglo se enfocan en los riesgos de muerte o de desarrollar otras enfermedades. Ante esto, denuncian el peligro de usar retrovirus por su alto riesgo de provocar cáncer posteriormente. «Si por casualidad [el material genético del virus] se integra cerca de un gen relacionado con el cáncer, existe el riesgo de que genere un tumor o una leucemia. Esto es lo que ha ocurrido con al menos uno de los niños burbuja franceses» [País_2003_1].

Con respecto a esta situación, las noticias relatan también las medidas tomadas por los centros regulatorios: «La FDA ha suspendido 27 ensayos clínicos que estaban intentando corregir errores genéticos de los pacientes [pues] dos han desarrollado leucemia» [País_2003_1] y «las autoridades sanitarias de EE UU han creado unas nuevas normas que obligan a los médicos y a los centros de investigación a

revelar los riesgos y posibles efectos secundarios de los experimentos con terapia génica» [País_2001_4].

Otras noticias evitan citar los casos de los niños que desarrollaron cánceres, pero persisten en hacer alusión a riesgos relacionados con la toxicidad del tratamiento: «el proceso comenzó a estudiarse en (...) 1992, y da paso ahora a pruebas experimentales con humanos, por lo que todavía se desconoce la toxicidad del tratamiento» [ABC_2000_3]; y con la inespecificidad de las modificaciones generadas por los virus: «el adenovirus asociado que se empleará como taxi en este tratamiento puede provocar alteraciones en la zona del ADN en que se inserta (...) por lo que la revista *Nature Genetics* publicó estas conclusiones que alertaban sobre las ‘serias dudas’ que existían sobre la seguridad de la terapia» [El Mundo_2002_2].

Una de las noticias aborda muy racionalmente el tema de los riesgos, resumiéndolo así: «Todos los tratamientos llevan consigo algún riesgo, no es exclusivo de la terapia génica. Si prescindimos de todo tratamiento para el cáncer que pudiera causar otro tumor, estaremos desperdiciando un buen número de posibilidades», apuntó la doctora Criystal Mackall, especialista en Oncología infantil del Instituto Nacional del Cáncer [ABC_2002_8].

En esta primera década del siglo XXI se hace mayor énfasis en la inespecificidad de las alteraciones genéticas, en comparación con el 2017. Es decir, se resalta el gran riesgo que implica no poder controlar con el uso de virus en dónde se insertará el gen deseado: «el punto de ensamblaje no se puede predecir, de modo que el virus y su pasajero pueden incorporarse en una región del ADN donde existen oncogenes —secuencias que inducen una proliferación celular incontrolada— u oncosupresores—detienen la formación del cáncer— y alterar su expresión provocando el crecimiento tumoral» [El Mundo_2003_3].

También encontramos entre los artículos analizados uno muy mal manejado, que apunta al uso de virus como una «contaminación» no deseada del procedimiento: «durante el transcurso del tratamiento, los pequeños habrían sido expuesto a dos virus mortales: el VIH causante del sida y el VHC de la hepatitis C (...) una contaminación accidental. De las dos docenas de niños tratados durante los últimos tres años, sólo una minoría se mantiene con vida y el resto ha sucumbido a sus cánceres en estado terminal» [ABC_2000_6].

En 2017, la noticia acerca de la terapia génica, también han incluido las preocupaciones y ejemplos de los riesgos

asociados. En la actualidad, aún se pone énfasis en descartar aquellos potenciales riesgos y problemas de seguridad. El principal riesgo identificado y cubierto por los medios, es el relacionado con CRISPR, y la posibilidad que existe de ocasionar cambios genéticos *off target*, es decir, fuera de los lugares deseados. Además, se abre una preocupación pues al realizar este procedimiento *in vivo*, solo algunas células reciben la modificación genética, resultando en un organismo con el denominado efecto mosaico. Ambas situaciones hacen que la viabilidad de la técnica sea cuestionada por su precisión y efectividad. La gran mayoría de las noticias giraron en torno a este aspecto, particularmente, haciendo mención a estudios previos realizados en embriones humanos en China, en los cuales, en todas las ocasiones luego de realizar el proceso de cortar y pegar secuencias genéticas, se obtuvieron variaciones genéticas no deseadas [ABC_2017_10 y EIPais_2017_8].

Sin embargo, el estudio liderado por Shoukhrat Mitalipov consiguió evitar las variaciones genéticas no deseadas en embriones humanos, según «*Technology Review*, lo habrían conseguido realizando la edición del CRISPR en los óvulos al mismo tiempo en que eran fertilizados» [El Periódico_2017_5]. A pesar de que los embriones no fueron implantados, este hallazgo nos acerca al uso de la terapia génica en humanos.

2.5 VECTORES, VEHÍCULOS PARA LAS TERAPIAS GÉNICAS

Esta categoría agrupa a todas aquellas menciones al uso de virus u otros vectores como vehículos para insertar material genético en las células.

Las noticias que analizamos en el periodo entre el 2000 y el 2009 se enfocan en los virus, pues además de ser los vectores para insertar ADN en las células, son el método de transformación del genoma en sí. Es decir, durante esta época los virus son los encargados de introducir los genes en la célula y de llevar a cabo la modificación del genoma. Por tratarse de virus, la mayoría de las noticias dedican unas palabras a explicar el por qué un virus puede ser inocuo. Se hacen referencias a virus «atenuados», a lanzaderas y a «taxis biológicos». Por ejemplo: «introducir un adenovirus cargado con el gen VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial). Este virus atenuado actuará como un ‘taxi biológico’ para transportar el gen VEGF a través de la arteria coronaria. Cuando llegue al corazón sólo tendrá un único objetivo: fomentar el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos para mejorar el flujo de sangre que llega al músculo cardíaco.» [ABC_2003_1]. Incluso encontramos

una noticia que utilizó una metáfora épica: «lograron introducir copias correctas del gen fallido con ayuda de un virus desactivado, que actuó como una especie de ‘caballo de Troya’» [ABC_2002_5].

Las noticias también hacen referencia a los diferentes tipos de virus (retrovirus, adenovirus o virus adeno asociados) que son usados para los ensayos: «Según informaba ayer *The New York Times*, en Estados Unidos hay otros 30 ensayos en curso que utilizan retrovirus (pero no en células de la sangre) y otros 140 ensayos que utilizan otros virus distintos» [País_2003_1].

Algunas noticias optaron por omitir la mención de los virus, pues para hacerlo era necesario explicar cómo son transformados para que sean inocuos. En cambio, dejan como una incógnita los detalles de cómo se introducen los genes: «el tratamiento ha consistido en introducirles el gen que produce la proteína ADA en células de la médula ósea. De estas células nacen las células inmunitarias y otros componentes de la sangre. De este modo, han podido generar células inmunitarias dotadas de la proteína ADA y empezar a enfrentarse a las infecciones» [La Vanguardia_2009_1].

En 2017, la mayoría de las noticias que mencionaron la técnica, explicaron cómo los diferentes estudios introdujeron la modificación génica deseada. Por ejemplo, la técnica utilizada para realizar la terapia génica con CRISPR, que resultó más eficaz en el estudio realizado con embriones, consistió en inyectar al mismo tiempo en el óvulo los espermatozoides y los reactivos CRISPR. «El sistema parece poder usar la copia correcta de gen de la madre como molde para dirigir la reparación del gen mutado paterno» [ABC_2017_10].

Por otro lado, según el tipo de reparación genética que se desea realizar, el vehículo varía, pero el uso de virus continúa siendo el más común. Por ejemplo, dos estudios diferentes para tratar la distrofia muscular han utilizado un adenovirus asociales (AAV8), en el caso de un estudio realizado por la Universidad de Duke, y un AAV9, en el caso de un estudio realizado por la Universidad de Texas, debido a que tienen una gran afinidad por el músculo, para entregar los componentes de edición de CRISPR-Cas9 [ABC_2017_15]. En el caso del grupo de investigadores liderados por Izpisúa, para realizar modificaciones a nivel epigenético, la técnica utilizó dos virus adenoasociales (AAV) como la vía para realizar la manipulación genética en una célula [ABC_2017_18].

Para tratar el síndrome de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en ratones, investigadores de la Universidad de California en Berkeley administraron un «virus adeno-asociado (AAV), muy similar al que ocasiona los resfriados y totalmente inocuo, para introducir la secuencia ‘Cas9’ en el genoma de las motoneuronas de la médula espinal» [ABC_2017_21].

Otros estudios, utilizaron como vector un retrovirus, en este caso para introducir el gen corregido en ADN de las células de la piel. El resultado fue exitoso, «después se expandió esa nueva piel sana en el laboratorio y 23 días más tarde esos cuatro centímetros se convirtieron en casi un metro de piel lista para injertar. El nuevo injerto se colocó en la pierna del paciente. No hubo rechazo y ocho meses después había logrado regenerar por completo el 80 por ciento de su dermis» [ABC_2017_17].

En un estudio realizado para curar la sordera de ratones, en lugar de utilizar un virus como vector, decidieron administrar la enzima Cas9 directamente en las células auditivas de los ratones a través de una inyección en el oído [EIPais_2017_18].

2.6 CASOS DE APLICACIONES DE TERAPIA GÉNICA

Esta categoría permitió identificar aquellos casos de aplicaciones de terapia génica en humanos o embriones humanos que tuvieron mayor repercusión en la prensa.

Los casos que cubren las noticias analizadas entre el 2000 y el 2009 hacen todos referencia a niños o adultos que padecen de enfermedades intratables con otras técnicas. Se hace alusión tanto a ensayos clínicos que involucran una gran cantidad (>10) de participantes como a casos individuales. Así, se menciona un estudio «dirigido desde la Universidad Goethe de Frankfurt (Alemania) [en el que] participaron 204 voluntarios» [La Vanguardia_2006_2] y otro con «dos docenas de niños con un tipo de cáncer cerebral» [ABC_2000_6]. En contraste, encontramos referencias a «David [que] carecía de sistema inmunológico y para sobrevivir se veía obligado a vivir confinado en una burbuja» [La Vanguardia_2005_3] y a «Rhys [que] estaba increíblemente enfermo, con una grave neumonía potencialmente mortal. Después del tratamiento le hemos visto correr por su casa. Ahora es un niño normal» [ABC_2002_5].

En 2017, en un ensayo clínico realizado en el «Hospital de Sichuan, en China, se le inyectó una célula humana

modificada con CRISPR a un paciente con cáncer de pulmón, para potenciar su capacidad de atacar a las células tumorales, aunque todavía se esperan los resultados» [ABC_2017_6].

El otro caso fue el de un niño con «piel de mariposa» que recibió un injerto de piel modificada con terapia génica hace dos años y en la actualidad se encuentra llevando una vida saludable y libre de la enfermedad que lo afectaba [El Periódico_2017_13]. Un tercer caso que llegó a los medios en 2017 fue el de una nueva técnica que permitirá eliminar un defecto genético reemplazando el ADN mitocondrial proporcionado por un ovulo donado por otra mujer. «Todo lo que define la personalidad y los rasgos físicos del nuevo ser humano en proceso de creación, proviene de sus padres. La cantidad de ADN de la donante es ínfima, pero su participación resulta imprescindible». De esta manera, en 2018 nacerá el bebé con material genético de dos madres y un padre [El Periódico_2017_1].

Como se puede observar, en 2017, incluso los casos de aplicación de la edición genética en humanos que tuvieron más repercusión en prensa se limitan a pocos individuos. Esto indica que, aunque ya se hayan realizado intentos aislados para probar esta terapia en ensayos clínicos, la técnica CRISPR/Cas se encuentra todavía en una fase muy temprana en cuanto a su aplicación en el tratamiento de enfermedades en humanos.

2.7 ENFERMEDADES Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las aplicaciones actuales y potenciales de la terapia génica para curar enfermedades son de interés, no solamente del mundo científico y médico, pero también de la sociedad en su conjunto. Esta categoría permite explorar con qué enfermedades o trastornos se relacionan las aplicaciones terapéuticas mencionadas por la prensa.

Las noticias analizadas en la primera década del siglo XXI hacen referencia al uso de la terapia génica para tratar cánceres de sangre, hígado, páncreas y cerebro; para parkinson, alzheimer, enfermedades de la sangre y cardiovasculares, enfermedades metabólicas que afectan al sistema inmune y enfermedades hereditarias raras.

En 2017, en algunos casos, las expectativas son altas y las afirmaciones no siempre fueron realizadas de manera conservadora. Es posible que la terapia génica pueda tratar enfermedades tan complejas como los diversos tipos de

cáncer, y enfermedades inmunodeficientes, como el sida. Pero ¿dónde estamos ahora? Como publica el ABC: «más de 10.000 enfermedades se deben a una mutación genética. La mayoría, incurables» [ABC_2017_13].

Investigadores de la Universidad de California en Estados Unidos, podrían haber hallado la manera de revertir la retinosis pigmentaria, una de las causas más comunes de pérdida de visión y ceguera en todo el mundo. Para ello, utilizando CRISPR/Cas9 han logrado transformar los conos presentes en la retina, aunque solamente se ha logrado en modelos animales [ABC_2017_3].

Xiao-Jiang Li, director de una investigación publicada en la revista *Journal of Clinical Investigation*, comenta que los hallazgos realizados por su equipo «abren una nueva vía para el tratamiento no solo de la enfermedad de Huntington, sino también de otras patologías neurodegenerativas hereditarias» [ABC_2017_7]. La enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico, degenerativo y hereditario que padecen cerca de 4.000 españoles. Una enfermedad, para la cual actualmente no existe tratamiento, y que es causada por una mutación en el gen que expresa la proteína «huntingtina», que se caracteriza por una pérdida progresiva de la capacidad cognitiva, por la aparición de distintos trastornos psiquiátricos y por la presentación de movimientos involuntarios incontrolados [ABC_2017_7].

El español Juan Carlos Izpisúa y su equipo, han logrado corregir un fallo genético en un embrión, causante de la cardiomiopatía hipertrófica, que afecta a una de cada 500 personas y provoca la muerte súbita. Por otro lado, han logrado realizar modificaciones a nivel epigenético para tratar la diabetes, enfermedades renales, y la distrofia muscular.

La técnica de Feng Zhang, podrá tratar la anemia de Fanconi y un raro tipo de diabetes hereditaria. En el futuro, según los investigadores, con esta técnica se podría tratar algunos tipos de epilepsia, la distrofia muscular de Duchenne y enfermedades neurodegenerativas como el parkinson y el alzheimer [EIPais_2017_14].

Jennifer Doudna apuesta a que esa herramienta se utilice a corto plazo en el tratamiento de enfermedades crónicas o genéticas, como la anemia falciforme o las enfermedades de los ojos” [EIPais_2017_2].

2.8 VENTAJAS DE LA TÉCNICA

En esta categoría se agrupan aquellas referencias a circunstancias que apoyan la visión de que la terapia génica mencionada en la noticia está por delante de otro tipo de terapia, o presenta resultados favorables en comparación con otra técnica.

En los artículos analizados entre 2000 y 2009 solo una minoría se refiere a la terapia génica como la única alternativa para pacientes refractarios a los tratamientos convencionales que por tanto tienen muy mal pronóstico. «La única solución era practicar una terapia génica» [ABC_2002_5] y «si se logran los resultados esperados, el paciente podría mejorar con un tratamiento muy poco agresivo, después de que fallaran una cirugía de *by-pass* y una angioplastia» [ABC_2003_1].

Sin embargo, sí se hace referencia a la nueva posibilidad de tratar enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson: «aunque los tratamientos médicos disponibles en la actualidad para esta enfermedad son eficaces en muchos aspectos, algunos pacientes pueden llegar a volverse resistentes al tratamiento o bien padecer algunos efectos secundarios». Con la técnica de terapia génica se plantea ajustar la química de la zona del cerebro implicada en la enfermedad para que su funcionamiento sea normal. El artículo también apunta a que la técnica explota «la mejor parte de la actual terapia, pero de una manera menos dañina e invasiva» [El Mundo_2002_2].

Finalmente, la mayor parte de los artículos clasificados dentro de esta categoría se refieren a los beneficios del uso de virus para tratar las células afectadas de un órgano: «No se puede ir pinchando con una aguja cada célula. Piense que en el hígado hay billones de células y en el cerebro, trillones. Sólo hay un modo de llegar hasta las células: usar virus» [La Vanguardia_2005_3].

En 2017, las menciones realizadas que comparan a la terapia génica con las técnicas convencionales lo hacen de manera más específica, aunque la idea es la misma. Por ejemplo, en el caso del estudio que desea eliminar un gen mutado de la huntingtina, la alternativa, sería: «a diferencia de los tratamientos farmacológicos, que solo procuran una solución ‘temporal, la técnica CRISPR/Cas puede ofrecer una cura definitiva» [ABC_2017_7].

Además, se menciona la gran ventaja de una nueva herramienta derivada de la técnica CRISPR/Cas que permite modificar un único nucleótido: «La gran ventaja de estos [editores de base de adenina] ABEs es que pueden hacer cambios en el ADN de forma selectiva y sin producir otros cambios no deseados. Además su eficiencia es un 50 por ciento superior a la de otras técnicas» [ABC_2017_16].

Así mismo, se habla de la gran especificidad alcanzada con el sistema CRISPR, que «permite modificar el genoma con una precisión sin precedentes y de forma más sencilla y barata que cualquier otro método biotecnológico» [El Mundo_2017_4]. Algunos investigadores también dieron su opinión respecto a las ventajas de la técnica CRISPR/CAS9. Por ejemplo, Mojica en una noticia de El Mundo, mencionó que «se están abandonando otras técnicas de manipulación genética porque la CRISPR-Cas9 es más eficaz, más precisa, más fácil de programar, más barata, y porque permite varios cambios simultáneos dentro de una misma célula» [El Mundo_2017_12].

En el caso de algunas enfermedades de la piel, la terapia génica ha permitido abrir las puertas a un tratamiento curativo, que de otra manera solamente se realizaría con vendajes, antisépticos y antibióticos [El Mundo_2017_13]. «No había un tratamiento alternativo para este niño», asegura De Luca. Según los médicos, los padres aceptaron la terapia experimental porque su hijo «estaba en peligro de muerte» [El País_2017_16].

2.9 PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

El 2017 también fue un año de reconocimientos, principalmente a los investigadores principales de la técnica CRISPR/Cas9.

Francisco Mojica, científico de la Universidad de Alicante, descubridor de CRISPR, recibió el Premio Nacional de Genética, en la categoría de investigación en genética básica, otorgado por CIBERER [ABC_2017_19]. También recibió el premio Plus Alliance a la Innovación, por su labor como uno de los avances más significativos en las ciencias de la vida. «Los descubrimientos del doctor Mojica apuntalan la aclamada tecnología de edición genética que en tiempos recientes ha sido ligada a una aceleración de la cura de enfermedades como Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica», afirmaron los responsables del premio durante la ceremonia celebrada. La Alianza PLuS es una colaboración internacional de las universidades King's College London (Reino Unido), la Estatal de Arizona

(Estados Unidos) y de Nueva Gales del Sur (Australia) [El Mundo_2017_7].

El profesor Mojica también recibió el título de doctor *honoris causa* por la Universitat Politècnica de Valencia. Fue el primer reconocimiento que le dieron en su país, y en sus palabras confesó que «no puedo aspirar a más, es la mayor distinción de la universidad, y yo soy profesor universitario y defiendo la educación pública» sentenció el profesor de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante [El Mundo_2017_8].

El Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biomedicina, también fue otorgado al microbiólogo de la Universidad de Alicante, Francisco Martínez Mojica, junto con la directora del Instituto Max Planck de Biología de la Infección, Emmanuelle Charpentier, y la catedrática de Química y de Biología Molecular y Celular de Universidad de California, Berkeley, Jennifer Doudna, por el desarrollo de «una técnica revolucionaria que permite modificar el genoma con una precisión sin precedentes» [ABC_2017_1 y ABC_2017_5]. En su novena edición, el jurado destacó la «simplicidad y versatilidad» de esta técnica capaz de «cortar y pegar» el ADN para comprender los genes. De esta forma se abre la puerta a futuras terapias capaces de combatir enfermedades como el cáncer o el sida [ABC_2017_2].

En 2017, Francisco Mojica fue uno de los cinco científicos seleccionados para recibir el Albany Medical Center Prize in Medicine and Biomedical Research, el más prestigioso de Estados Unidos y uno de los más importantes del mundo, en Medicina e investigaciones biomédicas [El Mundo_2017_7]. También fueron nominados al Premio Nobel de Química, aunque en esta ocasión no se lo otorgaron. Mojica comentó a El Mundo: «Saber que estás nominado al Nobel es ya un reconocimiento» [El Mundo_2017_10].

Finalmente, la revista *Science* destacó entre los diez grandes descubrimientos científicos de 2017 a los avances en edición de genes [ABC_2017_22], apoyando con esto la relevancia de esta tecnología a nivel del desarrollo científico y de la biomedicina actual.

Contactar con los autores del Informe a través de la dirección de correo ccs@upf.edu si se desea acceder a la base de datos completa de las piezas periodísticas analizadas.

3. La construcción de metáforas desde una perspectiva internacional

3.1 PRIMERAS METÁFORAS: EL «CORTA Y PEGA GENÉTICO»

La metáfora más recurrente y que más ha calado durante el 2017 en relación a la edición genética es la que alude a la **técnica del «corta y pega»** para referirse a la metodología CRISPR/Cas9 y sus múltiples variantes. En este apartado describimos el origen de la expresión «corta y pega genético» como sinónimo del sistema CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats* o «repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas»). A continuación, intentaremos responder a una serie de cuestiones: ¿Es una metáfora acuñada desde el discurso periodístico para referirse a una compleja técnica de ingeniería genética? ¿Hasta dónde se remonta su uso? ¿Cuál es su origen y cómo empezó a diseminarse? ¿Es un recurso divulgativo suficientemente «preciso»?

La metáfora del «corta y pega» para denominar la técnica CRISPR/Cas9 de edición genética (así como su versión equivalente «copia y pega» o terminología afín) se ha popularizado y utilizado universalmente en 2017. Su uso es tan natural que, incluso, se menciona en los titulares periodísticos sin necesidad de aclaración [Premiados los padres del 'cortapega' genético. *El País*, 31/01/2017]. En el mismo artículo leemos que «el mecanismo (CRISPR/Cas9)

PREMIOS FRONTERAS DEL CONOCIMIENTO >

Premiados los padres del 'cortapega' genético

Los Premios Fronteras del Conocimiento reconocen el trabajo de Francisco Mojica, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna

JOANA OLIVEIRA

Madrid - 31 ENE 2017 - 19:59 CET



De izquierda a la derecha, Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna y Francisco Mojica. FUNDACIÓN BBVA

Premiados los padres del 'cortapega' genético. *El País*, 31/01/2017.

corta y pega secuencias de ADN de una forma comparable a los programas fáciles e intuitivos de edición de textos». La técnica de biología genómica permite, literalmente, borrar, añadir o cambiar genes.

El recurso del «corta y pega» o sus variantes se ha utilizado en el 35% de artículos de la muestra periodística estudiada. El 79% de la muestra también cita el nombre técnico CRISPR. Son terminologías que alcanzan un alto grado de uso, tanto la metafórica («corta y pega» o «copia y pega»), como la técnica (CRISPR y sus variantes). En 2017, por tanto, la interpretación es que ambos términos son sinónimos. El «corta y pega» alude de manera unívoca a la técnica del CRISPR/Cas9. Pero la evolución hasta llegar a la sinonimia tiene más matices. Veamos esta evolución.

Siguiendo el rastro a la metáfora, a finales de 2015 de nuevo aparece en los titulares de periódicos españoles [El 'cortapega' de ADN, descubrimiento del año. *El País*, 17/12/2015]. Se refiere a que la revista *Science* ha posicionado esta técnica de edición genética como el avance más importante de 2015 (más adelante veremos que el veredicto de esta revista no es fortuito, ya que en



Desarrollan una herramienta que permite eliminar partes de ADN. *El Mundo*, 08/03/2017.

El 'cortapega' de ADN, descubrimiento del año

El método CRISPR, que permite borrar, introducir o reparar trozos de genes asociados a enfermedades, es el avance más importante de 2015 para la revista 'Science'

El 'cortapega' de ADN, descubrimiento del año. *El País*, 17/12/2015.

2012 había publicado en sus páginas el famoso artículo considerado como «la presentación en sociedad» de la metodología CRISPR/Cas; el artículo lo firma Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna).

Science lo anuncia en portada (18/12/2015). El avance en edición genética es el *breakthrough of the year* (el gran logro científico del año). Lo ilustra con elementos relacionados con la metáfora. **Bisturí** para cortar el ADN y **pegamento** para pegar los fragmentos de genes, insertar la secuencia genética en otras posiciones de la doble cadena. En la caja que contiene el material para editar leemos el término «CRISPR». La técnica del «corta y pega» o el kit para editar genes.

Making the cut es el título del artículo de *Science* que expone el que considera que es el gran avance científico del año. *Making the cut* alude a «dar la talla» o «estar a la altura», en referencia a la importancia de los descubrimientos y su innegable trascendencia. Pero al mismo tiempo, es un juego de palabras para referirse a una técnica capaz de «cortar» (*to cut*) el ADN en una posición bien precisa. Justo lo que hace el sistema CRISPR/Cas. En el artículo no se utiliza la expresión literal «corta y pega». Pero sí se refuerza la idea, tanto visualmente como a través del texto, de que el CRISPR/Cas se vincula con la función de cortar el ADN y, posteriormente, volver a unir (o pegar) los cabos sueltos.

Año 2014, prensa internacional. Un artículo en *The Guardian* titula que se han creado monos modificados genéticamente mediante el «corta y pega» de ADN (*cut-and-paste DNA*). El subtítulo precisa que el hallazgo podría ayudar a combatir enfermedades como el Alzheimer y el Párkinson pero, por motivos éticos, la experimentación se basa en animales. El suceso ocurre en China, uno de los países con una regulación ética más laxa para llevarlo a



Making the cut. Science, 18/12/2015.



Genetically modified monkeys created with cut-and-paste DNA

Breakthrough could help battle diseases such as Alzheimer's and Parkinson's but ethical concerns remain over animal testing



El 'cortapega' de ADN, descubrimiento del año. *El País, 17/12/2015.*

cabo. La expresión «corta y pega» de ADN forma parte de un titular y alude directamente a la metodología CRISPR/Cas9.

En ámbito nacional, y durante el mismo año, la expresión también se utiliza en la prensa española. Puede ser que entre los años 2013 y 2014 se vaya consolidando el uso de la metáfora para referirse, unívocamente, al sistema CRISPR/Cas9. En el artículo titulado «ADN de cortar y pegar» (*El Periódico, 29/12/2014*) se da voz al científico Lluís Montoliu: «De hecho, existen desde hace algunos años otras técnicas de cortar y pegar ADN (llamadas Zinc Finger y TALENs), pero son mucho más lentas y caras». Es en el año 2013, cuando los científicos priorizan la metodología CRISPR/Cas9 y se extiende su utilización.

2013, solo un año después de la presentación pública del CRISPR/Cas9 en *Science*. En todos los laboratorios quieren probar la técnica de edición genética. Nadie quiere ser el último. Se habla mucho del tema dentro de la propia comunidad científica. Encontramos, de nuevo, un artículo de revisión en la revista científica *Genome*

AVANCES EN BIOTECNOLOGÍA

ADN de cortar y pegar

Una técnica de modificación rápida del genoma abre una revolución en la biología

El sistema, llamado Crispr/Cas9, puede curar genes defectuosos, pero es tan barato que se teme su mal uso

ADN de cortar y pegar. *El Periódico, 29/12/2014*

Ramalingam et al. *Genome Biology* 2013, 14:107
http://genomebiology.com/2013/14/2/107



RESEARCH HIGHLIGHT

A CRISPR way to engineer the human genome

Sivaprakash Ramalingam, Narayana Annaluru and Srinivasan Chandrasegaran*

this end. Cells use HR to mediate site-specific recombination and maintain their genome integrity, especially during the repair of a double-strand break (DSB), which would otherwise be lethal to the cells. DSB repair of a damaged chromosome by HR works via the **copy-and-paste mechanism**, which uses the homologous DNA segment from the undamaged chromosomal partner as template; it is the most accurate form of repair. Gene targeting - the process of replacing a gene by HR - uses the investigator-provided extrachromosomal donor DNA and invokes the cell's own repair machinery for gene conversion. With the exception of mouse cells, gene targeting is not an efficient process in mammalian cells - only one in a million treated cells undergoes the desired genome modification. However, when a defined genomic

A CRISPR way to engineer the human genome. *Genome Biology*, 26/02/2013.

Biology sobre el CRISPR. También se habla sobre las otras técnicas de cortar y pegar genes, ZFNs y TALENs. Los científicos, utilizan la expresión *copy-and-paste* (copia y pega) para referirse un mecanismo de recombinación (edición genética). En concreto, alude al fenómeno de Recombinación Homóloga (HR). Este es el mecanismo «natural» de la célula para reparar la rotura de la doble cadena de ADN. Sin entrar en tecnicismos ni detenernos en el proceso, nos percatamos de que el «mecanismo de copia y pega» es, en realidad, una terminología científica. Alude a varios procesos de edición genética que se basan en copiar y pegar secuencias genéticas tomando un patrón homólogo como referencia. Por tanto, es una expresión de la jerga científica y muy anterior al desarrollo del sistema CRISPR.

2012. En la revista *Science*: publicación del artículo original que catapultará el sistema CRISPR/Cas9 a centenares de laboratorios de biología molecular de todo el mundo y generará, tras él, miles de nuevas investigaciones. *A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity*. Firmado por Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna. La terminología «copiar y pegar» ADN que se relaciona con este tipo de mecanismos moleculares no se utiliza en el artículo. Pero la asociación posterior, será inevitable.

Antes de este artículo clave, entre los científicos, ya se utilizaba el concepto de «cortar y pegar» ADN relacionado con el mecanismo de las transposasas, a nivel de biología molecular. Las transposasas son un tipo de enzima que

permite el movimiento de ciertos trozos de material genético (los transposones) hacia otras partes del genoma. El mecanismo que describe este fenómeno es llamado de «corta y pega» o de replicación por transposición. Vemos artículos científicos que mencionan «cortar y pegar» o «copiar y pegar» para referirse al mecanismo de transposición de manera habitual en la literatura científica, incluso antes de 2011. En los 80, son abundantes los trabajos que hablan de este mecanismo de recombinación genética.

3.2 EL «MODELO T», LOS «HACKERS» DE LA GENÉTICA Y «EL MUNDO CRISPR»

En noviembre de 2015 un artículo en *The New Yorker* firmado por Michael Specter se hace eco de una metáfora brillante e ilustrativa, que transmite perfectamente lo que supone la irrupción del CRISPR en el campo de la biología molecular. El autor de la metáfora es Hank Greely, director del Centro para la Ley y las Biociencias de la Escuela de Derecho de Stanford, en Estados Unidos. Greely afirma que CRISPR es el modelo T de la genética, en referencia al vehículo de la marca Ford. Lo precisa: «el modelo T no fue el primer coche, pero sí cambió la manera en que nos movemos, trabajamos y vivimos». La metodología CRISPR «ha convertido en barato y fiable un proceso difícil». En el mismo artículo abundan las metáforas literarias y pictóricas, y se menciona a menudo el *cut and paste nucleotides* (corta y pega nucleótidos).



CRISPR's unprecedented ability to edit genetic code will make possible a new generation of medical treatments.

The Gene Hackers. *The New Yorker*, 16/11/2015.

Merece la pena volver a centrarse en el texto de *Science* cuando valora la tecnología CRISPR/Cas9 como el hallazgo de 2015. Hace un buen resumen de su evolución, con la perspectiva necesaria. Su gran anuncio fue en 2012. Los primeros pasos, cruciales, tuvieron lugar en 2013. Y la difusión exponencial de la metodología, en 2014. En 2015 llega al punto de maduración y revela su gran potencial. Desde entonces, no deja de aportar nuevas aplicaciones, variaciones y funcionalidades. Hasta 2017. Y más allá. «Para bien o para mal, todos vivimos ya en el **mundo CRISPR**», concluye la revista *Science*.

3.3 EL «CORTA Y PEGA» COMO SINÓNIMO DE «CRISPR/CAS9»

Seguimos buscando la metáfora del «corta y pega genético» en el año 2015. En el mes de mayo se publica la noticia de la concesión del Premio Princesa de Asturias de Investigación científica a las investigadoras Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna (recordemos que son las

Las pioneras del 'corta y pega' genético, premio Princesa de Asturias de Investigación Científica

- ◻ La estadounidense Jennifer Doudna y la francesa Emmanuelle Charpentier, galardonadas
- ◻ Se reconoce su desarrollo de un método para editar el ADN



Las investigadoras Jennifer Doudna (izqda.) y Emmanuelle Charpentier (dcha.). | EL MUNDO

Las pioneras del 'corta y pega' genético, premio Princesa de Asturias de Investigación Científica. *El Mundo*, 28/05/2015.

autoras del artículo científico en el que se hace la puesta a punto de la técnica, en 2012, y publicado en *Science*).

Hasta el momento, la metáfora había estado presente únicamente en el ámbito periodístico. Pero, en marzo de 2015, hallamos publicado un artículo científico de revisión en la revista *Protein & Cell*. Uno de sus coautores, Juan Carlos Izpisua. En el título: *CRISPR/Cas9 and TALE: beyond cut and paste* (CRISPR/Cas9: más allá del «corta y pega»). Este uso de la expresión nos indica, en primer lugar, que su origen es internacional. En segundo lugar, y más importante, revela que desde la comunidad científica se emplea con total normalidad. El artículo no solo habla del sistema CRISPR/Cas9. De hecho, hace referencia a las tres técnicas más importantes de edición genética basadas en las nucleasas (*nuclease-based genome editing tools*). Estas son: ZFN, TALENs y CRISPR/Cas. Por tanto, el panorama es algo más complejo. Todas las técnicas se podrían asimilar a la expresión del «corta y pega», aunque la metáfora se acaba divulgando exclusivamente para CRISPR. Muy probablemente, por su enorme impacto, grado de innovación y mayor alcance mediático. Ella es la que se queda con el «corta y pega» como sinónimo, aunque las técnicas homólogas (con más limitaciones y más complejas en su aplicación) también estén en la misma categoría.

Podemos concluir que la expresión de «copiar y pegar» o «cortar y pegar» ya se aplicaba, dentro de la propia comunidad científica y anteriormente al CRISPR, para referirse a un tipo de mecanismo molecular de edición genética (natural o dirigida). Pero, a nivel divulgativo se acaba asociando en exclusiva al sistema CRISPR/Cas9. Quizás porque es una expresión muy intuitiva y eficaz (como el propio CRISPR). En esencia, la metáfora no nace desde el ámbito periodístico, sino desde el ámbito científico. Su vertiente científica es una prueba de que no siempre se utiliza terminología compleja y críptica en jerga científica. Si algún concepto se puede acomodar al lenguaje práctico, por qué no hacerlo. Y el mérito divulgativo viene a continuación: adaptar la expresión al nuevo contexto, posicionarla y extenderla ampliamente.

RESEARCH ARTICLE

A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity

Martin Jinek,^{1,2*} Krzysztof Chylinski,^{3,4*} Ines Fontana,⁴ Michael Hauer,^{2†} Jennifer A. Doudna,^{1,2,3,4‡} Emmanuelle Charpentier^{2‡}

Artículo original en *Science*: «A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity» firmado por Charpentier y Doudna.

Artículo periodístico en *The Guardian* utiliza la metáfora *cut-and-paste* DNA.

Artículo periodístico en *The New Yorker* utiliza la metáfora *cut and paste nucleotides*.

El 35% de los artículos de la muestra estudiada utilizan la metáfora del «corta-pegar genético» o alguna de sus variantes.

En la prensa española se alude a las técnicas del «cortar-pegar».

La prensa española utiliza la metáfora del «corta-pegar» para referirse al CRISPR/Cas9.

1980-2011

2012

2013

2014

2015

2017

Los artículos científicos en el campo de la edición genética utilizan la expresión *cut-and-paste* para mecanismos de transposición génica.

Artículo científico en *Genome Biology* menciona el mecanismo *copy-and-paste* en referencia a la recombinación homóloga (HR).

Según la revista *Science*, CRISPR/Cas9 es el avance del año. Lo titula: «*Making the cut*».

Los investigadores reciben el Premio Princesa de Asturias.

- Artículo científico
- Artículo periodístico

Evolución de la metáfora «corta y pega» en relación a las técnicas de edición genética en revistas científicas, prensa internacional y prensa española.

Genetically modified monkeys created with cut-and-paste DNA

Breakthrough could help battle diseases such as Alzheimer's and Parkinson's but ethical concerns remain over animal testing



Artículo científico en *Protein & Cell*. Los científicos lo titulan «*CRISPR/Cas9 and TALE: beyond cut and paste*».

3.4 LOS DISTINTOS CONSTRUCTOS METAFÓRICOS

La utilización de metáforas y analogías en comunicación científica es un recurso lingüístico (o visual) muy común. Esto es debido a que una metáfora puede servir para explicar mejor un concepto complejo y desconocido al compararlo con un concepto (o escenario) fácilmente identificable por la persona a la que va dirigida la información. Una tijera hace que algo que antes estaba íntegro se divida en dos. Es una imagen simple que nos ahorra explicaciones largas para cada uno de los tecnicismos y procesos científicos que requiere la técnica. Cada metáfora tiene, sin embargo, sus propias connotaciones. Por ejemplo, si en lugar de referirnos a tijeras utilizamos la palabra bisturí, el lector seguramente tendrá una imagen de mayor fineza y precisión.

Por otra parte, la metáfora generalmente no se utiliza de manera aislada para un concepto, sino que sugiere todo un

mundo, un escenario. Por ejemplo, el bisturí se puede situar en una mesa de operaciones quirúrgicas y es manejado por cirujanos, etc. De este modo, cada uno de los entornos, procesos, elementos o individuos que intervienen en el fenómeno que se desea explicar, se van introduciendo en el texto (o la imagen) asociados a su correspondiente entorno, proceso, elemento o individuo del escenario metafórico al que se hace referencia.

Si bien es cierto que las metáforas son muy útiles para simplificar y acercar conceptos desconocidos o complejos, también tienen efectos no deseados. Al estrechar la relación entre el concepto científico y el concepto ordinario también se estrechan las asociaciones entre los restantes elementos y características de ambos escenarios. Es decir, si hablamos de bisturí, la técnica se enmarca en un ambiente quirúrgico y terapéutico. Si en lugar de ello decimos *cut and paste*, el escenario imaginado es más mecánico y tecnológico. Lo mismo sucede

con las metáforas que tienen que ver con los circuitos eléctricos: apagado/encendido o interruptor. Si se utiliza la expresión «a la carta» la imagen sugiere alguien que en lugar de conformarse con «el menú» desea —quizás caprichosamente— ordenar unos platos concretos.

Principales constructos metafóricos utilizados en 2017 en relación a la edición genética:

METÁFORAS Y ANALOGÍAS
Corta y pega , copia y pega, <i>Cut-and-paste</i> . Editor de textos, procesador de textos genético. Kit de edición.
Tijeras : tijeras Cas, tijeras moleculares, tijeras moleculares CRISPR.
Bisturí (sobre la técnica), Operación (sobre la intervención practicada en el gen), cirujanos del ADN.
Bebés (o seres humanos) a la carta. Bebés de diseño.
Apagado/encendido de los genes . Interruptores moleculares, sobre los dominios de activación transcripcional.
Taxi biológico : sobre el retrovirus como vector
Modelo T : por lo económico de la técnica
Tirita
Hacker
Pegamento
El mundo CRISPR : sobre el cambio radical que supone esta técnica).

4. Comportamientos de búsqueda de información en Google

Para valorar cuál ha sido el nivel de interés por el sistema CRISPR/Cas9 en los últimos años podemos utilizar dos servicios en línea de la multinacional estadounidense Alphabet que ofrecen la posibilidad de conocer cómo y cuándo los usuarios de Google buscan información. La primera de ellas es Google Trends, una herramienta abierta a todos los públicos gracias a la que podemos observar cuáles son las tendencias de búsqueda desde 2004 hasta la actualidad en diversos países del mundo sobre un tema o una palabra clave específica. La segunda herramienta es el planificador de palabras clave de Google AdWords, una

herramienta utilizada por profesionales de la publicidad en línea para segmentar anuncios que permite acceder a información precisa sobre los términos relacionados a cualquier término y descargar los datos de las búsquedas realizadas durante los últimos doce meses, pudiendo así conocer cuáles son los términos específicos más buscados, así como su frecuencia mensual y anual.

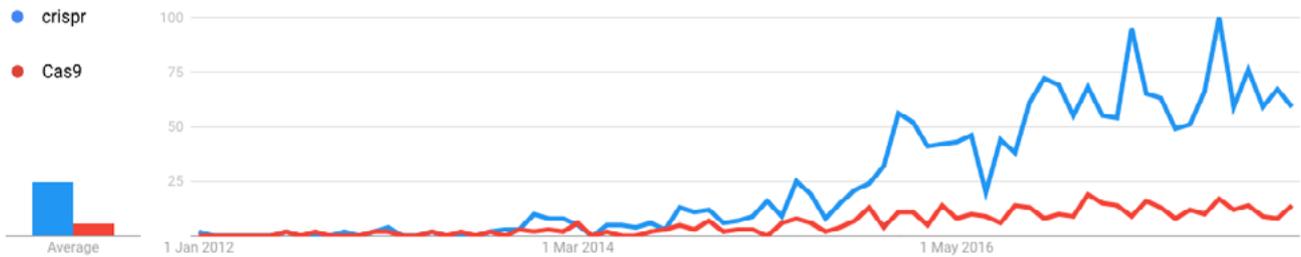
Gracias a los datos extraídos de estas herramientas podemos medir cuál ha sido la evolución del interés generado en torno al sistema CRISPR/Cas9, cuantificar las consultas realizadas en el motor de búsqueda Google desde España o desde cualquier otro país, e identificar otros términos directamente relacionados con este sistema.

4.1 TENDENCIAS DE BÚSQUEDA 2004-2016

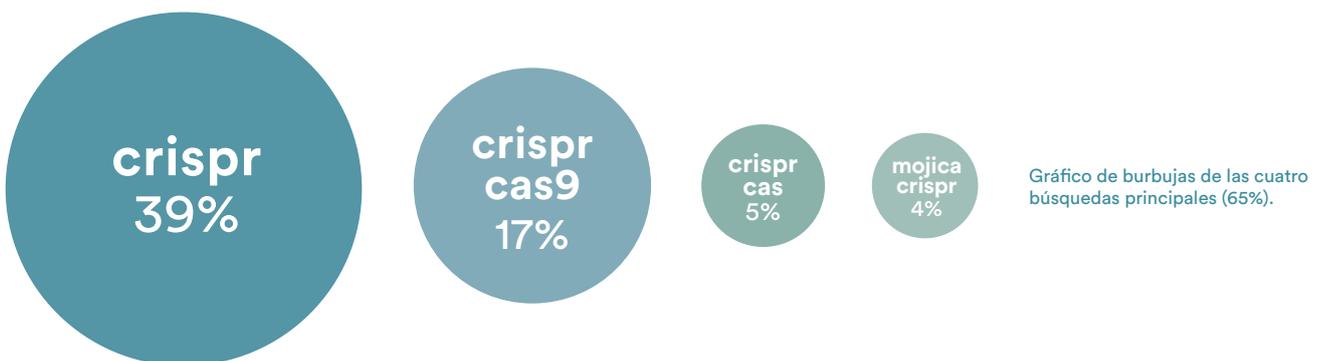
Con el objetivo de conocer cuál ha sido la evolución del interés por sistema CRISPR/Cas9 desde 2004 hasta la actualidad se han introducido ambos términos en la herramienta Google Trends, que a través de la gráfica generada permite observar cuál ha sido la tendencia de búsqueda e identificar enero de 2013 como la fecha clave que marca un antes y un después en el interés por el sistema CRISPR/Cas9.

Las primeras búsquedas sobre **CRISPR** se dan a inicios del año 2004, mientras que **Cas9** como término de búsqueda empieza a utilizarse un año más tarde en enero de 2005 coincidiendo con las publicaciones sobre los espaciadores de los CRISPRs a cargo de del grupo de investigación de Francisco J. Mojica. Este hecho empieza a suscitar un incipiente interés por el tema a nivel mundial. Sin embargo, para identificar las primeras búsquedas del término CRISPR realizadas desde territorio español debemos esperar hasta **octubre de 2007**, y no es hasta **enero de 2010** cuando se realizan las primeras búsquedas del término Cas9 que registra la herramienta.

Durante los siguientes tres años las búsquedas de ambos términos siguen apareciendo de forma irregular y puntual tanto a nivel mundial como español, y no es hasta enero de 2013 cuando asistimos al inicio de un crecimiento progresivo de búsquedas del sistema. Es en esta fecha cuando Addgene difunde entre los investigadores de todo el mundo más de 10.000 constructos de CRISPR, generando de esta manera un mayor conocimiento e interés a nivel mundial por el sistema, e iniciando una tendencia creciente de búsquedas que llega hasta la actualidad. En paralelo,



Tendencias de búsqueda en España en el periodo 2004-2016 generada con Google Trends.



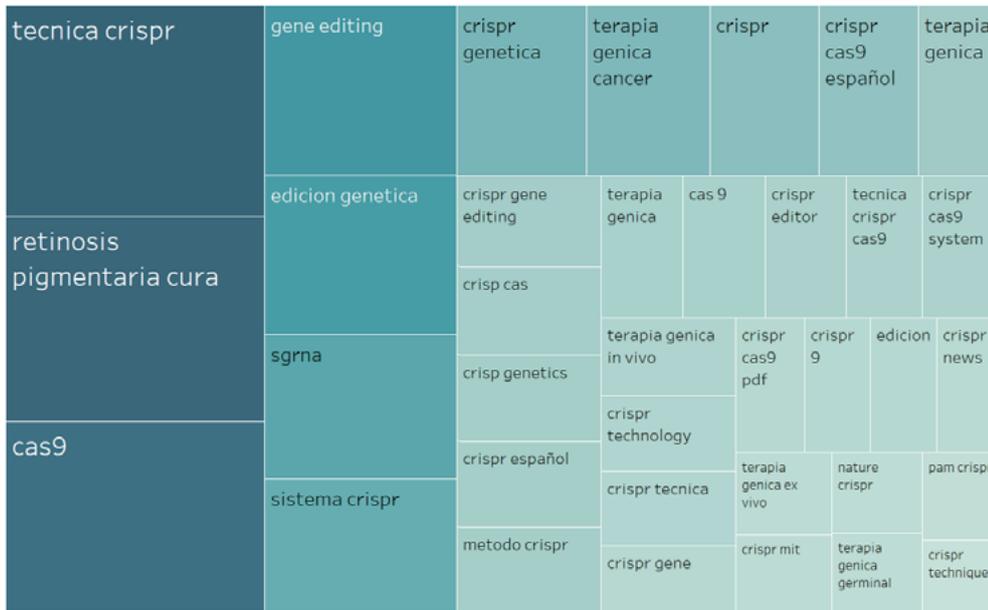
también encontramos este crecimiento de las búsquedas CRIPS y Cas9 a nivel español, si bien no es hasta octubre de 2013 cuando el interés empieza a cobrar más fuerza hasta alcanzar el máximo nivel de interés en noviembre de 2016.

4.2 BÚSQUEDAS DURANTE 2017

Para recuperar las búsquedas relacionadas con CRISPR/ Cas9 y la edición genética a través de la herramienta Adwords debemos seleccionar la ubicación geográfica que queremos analizar y escoger si queremos una coincidencia exacta con los términos introducidos, o si por el contrario nuestra intención es recuperar cualquier consulta relacionada aunque no incluya el término principal. Para la extracción de datos de este informe se ha seleccionado el país «España» y se dejado abierto el campo de idioma, permitiendo así recuperar palabras clave escritas en cualquier idioma. Tras introducir el término compuesto CRISPR/Cas9 se han recuperado un grupo de términos compuesto por 494 palabras clave junto a su frecuencia anual.

La suma de las frecuencias de todas las palabras clave recuperadas acumula un total de 154.030 consultas, búsquedas que componen una distribución asintótica en la que el 65% de la frecuencia total acumulada se concentra en torno a cuatro términos principales: «crispr» (60.100 consultas), «crispr cas9» (26.900 consultas), «crispr cas» (7.450 consultas) y «mojica crispr» (5.970 consultas).

Las restantes 490 búsquedas acumulan una frecuencia total del 35% y siguen el clásico patrón de *long-tail* en la que los términos de menor frecuencia apenas acumulan diez búsquedas anuales. En la siguiente gráfica, una vez eliminadas las cinco búsquedas más frecuentes, mostramos el conjunto de cuarenta términos de búsqueda con una frecuencia superior a las 200 consultas anuales que acumulan un total de 21.000 búsquedas, un 14% del total de la muestra recuperada.



Mapa en árbol de términos con más de 200 consultas anuales (14%), eliminadas las cuatro búsquedas más frecuentes (CRISPR, CRISPR CAS9, CRISPR CAS y MOJICA).

4.3 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

El análisis de esta larga cola de combinaciones de búsqueda nos permite aproximarnos a las necesidades informativas de los usuarios que han introducido sus consultas en el cajetín de búsqueda de Google, pudiendo así detectar diferentes temas y aspectos específicos que definen las inquietudes de los usuarios que han escrito estas búsquedas y que caracterizan el nivel de conocimiento previo de los usuarios. Cuando los usuarios de Google se enfrentan a una necesidad informativa sobre cualquier tema suelen aplicar una estrategia común, iniciando su indagación con términos generales relativos la temática, para seguir con términos más específicos que complementan al término principal una vez ya han recabado bastante información básica.

Partimos de la idea que las consultas se componen de un término central y, en función de su conocimiento y de sus necesidades informativas, de diversos modificadores de búsqueda que complementan y especifican la búsqueda central. A continuación clasificamos/analizamos las búsquedas detectadas desde dos puntos de vista para crear un sistema de ordenación de las búsquedas long-tail compuesto por cuatro tipos diferentes de búsquedas y dos

niveles, por un lado cuáles son términos más consultados, y en una segunda aproximación asociamos las búsquedas a un nivel de conocimiento previo, clasificando las búsquedas entre básicas o expertas.

Clasificación según términos de consulta

La estrategia de búsqueda más común a la hora de recuperar información relacionada con el tema analizado es que los términos «CRISPR» y «Cas» formen parte de la consulta realizada a través de Google, sin embargo también podemos identificar el uso de búsquedas asociadas que no incluyen dichos términos pero que pertenecen al mismo campo semántico, es decir, que están compuestas por términos directamente relacionados y que por tanto tienen un idéntico objetivo, recuperar el mismo tipo información sin hacer una referencia directa y explícita a los términos principales.

De esta manera, para la clasificación de las 494 búsquedas que componen la long-tail podemos diferenciar cuatro grandes subgrupos en función del uso uno de los términos principales, de una combinación de ambos, o de otros términos del mismo campo semántico. Por lo tanto, los tipos de búsquedas clasificados en función de los términos principales utilizados en las consultas son los siguientes:

A. Consultas CRISPR: en este primer conjunto agrupamos las búsquedas que sólo incluyen el término «CRISPR» son el principal grupo de consultas, está compuesto por 230 combinaciones que representan el 59% de las búsquedas totales. En este grupo destaca la búsqueda principal de toda la muestra, con el término único «CRISPR» como la consulta más popular de las registradas que acumula 90.430 búsquedas, un 59% del total. En este mismo grupo encontraríamos búsquedas como «mojica crispr», «tecnica crispr», «sistema crispr», «crispr genetica», «crispr therapeutics», «crispr gene editing», «crisp genetics» o «metodo crispr».

B. Consultas CRISPR/Cas: en este segundo grupo está formado por 166 búsquedas que incluyen en la misma consulta los dos términos principales que asociamos al sistema, «CRISPR» y «Cas». En este grupo la búsqueda principal es «crispr cas9» que acumula 46.900 búsquedas, un 30% del total. Otras búsquedas de este mismo grupo serían «crispr cas», «crispr cas9 español», «crisp cas», «crispr cas9 system», «tecnica crispr cas9» o «crispr cas9 pdf».

C. Consultas Cas9: el tercer grupo está compuesto por 37 consultas que únicamente incluyen el término Cas9, 4.560 búsquedas que corresponden a un 3% del total. En este grupo se compone por consultas como «cas9», «cas 9», «cas9 protein», «cas9 nickase», «cas system», «cas9 gene» o «cas genes».

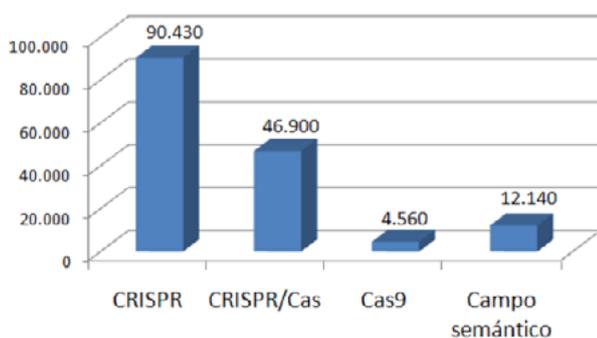
D. Consultas pertenecientes al campo semántico: el último grupo lo componen 61 búsquedas que representan el 8% del total y que no incluyen ninguno de los dos términos principales, consultas que utilizan términos del mismo campo semántico como puede ser «retinosis pigmentaria

cura», «gene editing», «sgrna», «edicion genetica», «terapia genica cancer», «terapia genica aplicaciones» o «terapia genica enfermedades».

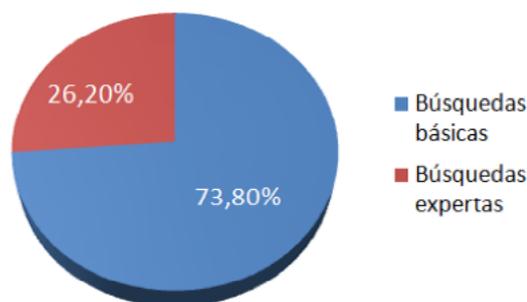
Clasificación según el nivel de conocimiento

El segundo nivel de análisis nos permite clasificar las búsquedas en dos niveles en función de si son una búsqueda inicial o si denotan que ya existe algún conocimiento previo y se pretende indagar más en el conocimiento, pudiendo asociar ambos niveles a públicos determinados. Para distinguir cuáles son las necesidades informativas de los usuarios que nos permita clasificar las búsquedas en función del nivel de conocimiento analizamos los modificadores con los que lo usuarios complementan los términos principales y que podemos asociar a dos niveles. En un primer nivel encontraríamos usuarios con un grado de conocimiento bajo o nulo y unas búsquedas básicas, mientras que en un nivel superior localizamos a usuarios que, habiendo superado el nivel inicial de conocimiento de la temática aplican modificadores específicos que definen y acotan sus consultas.

A. Búsquedas básicas: este primer grupo supone el 74% de las búsquedas totales y corresponde a 113.670 consultas únicas. En este grupo de búsquedas clasificamos las consultas informacionales de primer nivel o básicas que corresponden a una primera toma de conciencia de una necesidad informativa y se caracterizan por ser una primera aproximación al tema y cuyos usuarios parten de un nivel de conocimiento básico o nulo. Entre los usuarios de este tipo de búsquedas encontraríamos al público general que probablemente ha conocido el nuevo sistema a través de los medios convencionales e intentan recabar más información, pacientes o familiares de enfermos que



Distribución de las búsquedas en función del término principal.



Distribución de las búsquedas en función del nivel de conocimiento.

ven en este nuevo sistema una posible curación para sus patologías, y también periodistas que necesitan adquirir un primer conocimiento básico. A este nivel, asociamos aquellas búsquedas que se componen únicamente de alguno de los términos principales del sistema y que pueden incluir modificadores de búsqueda que denotan esta primera aproximación sin un conocimiento específico de aspectos más concretos. Para delimitar este grupo, algunos de los modificadores que hemos identificado son entre otros «what is», «guide», «youtube», «pdf», «video», «ppt», «overview», «for dummies», «explained», «meaning», «definition» o «introduction».

B. Búsquedas expertas: el segundo grupo engloba el 26% de las búsquedas y corresponde a 4.360 consultas únicas. Al igual como ocurre en cualquier otro tema de búsqueda, una vez se ha superado este conocimiento básico se aplican modificadores de búsqueda que delimitan las consultas añadiendo particularidades, detalles o especificaciones que denotan un nivel de aprendizaje previo o la necesidad de un aprendizaje de nivel superior. Este segundo grupo de consultas o búsquedas expertas tienen también un objetivo informacional pero se caracterizan por incluir modificadores que podemos asociar a un grupo de usuarios que ya conoce el sistema CRISPR/Cas9 y que intenta

recuperar información más específica acerca de aspectos concretos del sistema. Los usuarios de este tipo de búsquedas constituirían un grupo formado presumiblemente por genetistas, investigadores, médicos, profesionales de la salud y comunicadores especializados que manejan un vocabulario avanzado y componen sus búsquedas mediante varios de los términos principales del sistema combinados con otros términos del campo semántico, así como nombres específicos, tanto de enfermedades como de investigadores de referencia. En estos dos subgrupos destacan las búsquedas que explicitan enfermedades tratadas con terapia génica tales como «cáncer» (1.440 búsquedas), «retinosis pigmentaria» (1.950 búsquedas) o «diabetes» (230 búsquedas), y aquellas que incluyen a los investigadores del sistema, Francisco Mojica a través de la consulta «mojica crispr» (5.970 búsquedas), y la investigadora Jennifer Doudna, cuyo apellido se incluye en 340 búsquedas. Los modificadores que hemos identificado como pertenecientes a este nivel y que denotan un conocimiento previo del sistema o de aspectos más concretos serían «terapia» o «therapy» (5.140 búsquedas), «technology» o «biotech» (1.380 búsquedas), «edición», «editor» o «editing» (4.860 búsquedas), «treatment» o «tratamiento» (540 búsquedas), o «article» y «paper» (410 búsquedas) entre otros.

Conclusiones y recomendaciones

La edición genética no es una tecnología nueva, pero en los últimos años se ha experimentado una aceleración en su uso debido a la aparición de tecnologías específicas que se han agrupado bajo el término CRISPR/CAS. El Informe Quiral 2017 ha permitido conocer en mayor profundidad la información que ha llegado a la sociedad española a través de los medios de comunicación respecto a las técnicas de edición genética en su relación con la medicina y la salud humana. El informe también ha descrito, mediante el análisis de las búsquedas en Google, cómo la sociedad española responde ante las noticias queriendo conocer más sobre la cuestión.

Los medios de comunicación de mayor difusión en el territorio español han recogido con elevado interés la aceleración que ha representado CRISPR/CAS en el uso de la edición genética y eso se ha visto demostrado no solo en el aumento en el número de noticias respecto a este tema, sino en el contenido de dichas noticias.

En comparación con lo que se comunicaba a principios de este siglo (concretamente, entre 2000 y 2009), las piezas periodísticas en 2017 son radicalmente más optimistas respecto a las posibilidades de esta tecnología, tanto que a veces se avanzan incluso a la propia realidad de la técnica. Aunque algunas recogen también información sobre los posibles riesgos y los dilemas éticos que se plantean, en conjunto estas cuestiones aparecen con menor frecuencia que en las piezas de principios de siglo.

CRISPR/CAS9 tiene ya una metáfora que le identifica: la «técnica del corta y pega genético». Esta metáfora se ha ido construyendo lentamente desde el principio de la edición genética, pero la diferencia es que ahora su uso en los medios se limita sobre todo a CRISPR/CAS, de modo que en ocasiones el término científico se omite y se sustituye por su nuevo sinónimo metafórico. Esto sucede incluso en un titular, dando a entender que esta denominación es conocida ya por el lector no experto.

La sociedad española siente curiosidad ante esta técnica y eso lo muestra en sus comportamientos de búsqueda en Google. Dichos comportamientos son una muestra indirecta del impacto que tiene la información aparecida

en los medios sobre la curiosidad de la ciudadanía, quien a partir de una primera información (leída en un medio escrito o escuchada o vista en televisión y radio) quiere saber más y para ello recurre a internet. Es decir, el primer contacto con la novedad científica puede ser mediante la recepción pasiva de una información que llega a través de cualquier medio de masas (vehiculado o no por las diferentes redes sociales existentes hoy en día) y es a partir de este primer contacto que el ciudadano busca de manera activa más información en internet. El análisis de las estrategias de búsqueda nos puede ayudar a conocer mejor en qué términos se expresa el ciudadano no experto y cuáles son sus principales preocupaciones. Nos puede servir también para explorar cómo es la información que encuentra tras realizar sus búsquedas y si esta información corresponde a lo que sería deseable (es decir, recursos informativos útiles, objetivos y rigurosos). Explorar las estrategias de búsqueda en Google.es, por tanto, un método de investigación de gran valor si pretendemos analizar cómo es la información que encuentra el ciudadano y si queremos plantear futuras estrategias para mejorar lo que llega a éste.

Podemos concluir, finalmente, que en 2017 la técnica CRISPR/CAS ha entrado plenamente en la arena pública. Y lo ha hecho acompañada de una visión cargada de optimismo respecto a sus potencialidades (en el tratamiento y prevención de enfermedades) y al ritmo previsto de su futura aplicación en humanos.

A partir de las conclusiones de este informe, solo cabe recomendar a todos los actores que intervienen en la comunicación (investigadores, profesionales sanitarios y profesionales de la comunicación) actuar de manera responsable y matizar cuál es el estado real de la investigación y la aplicación en medicina e informar sobre el futuro de una manera más transparente, no solo presentando la visión espectacular y de camino fácil que a todos nos gustaría, sino también los posibles tropiezos con los que se pueda encontrar la técnica en su camino hacia la aplicación humana.

Referencias bibliográficas

- Alexander Pfeifer & Inder M. Verma. (2001). «GENE THERAPY: Promises and Problems». *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2:177–211. DOI: 10.1146/annurev.genom.2.1.177
- Anderson WF. 1992. «Human gene therapy». *Science* 256:808–13.
- Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, et al. (2015). «A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification». *Science* 348:36–38.
- Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, et al. (2007) «CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes». *Science* 315: 1709–1712.
- Bolotin, A., Quinquis, B., Sorokin, A., and Ehrlich, S.D. (2005). «Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin». *Microbiology* 151, 2551–2561.
- Brouns, S.J., Jore, M.M., Lundgren, M., Westra, E.R., Slijkhuis, R.J., Snijders, A.P., Dickman, M.J., Makarova, K.S., Koonin, E.V., van der Oost, J. (2008) «Small CRISPR RNAs guide antiviral defense in prokaryotes». *Science* 321, 960-964.
- Church, G. (2013). «Please Reanimate». *Scientific American*, 309(3), 12-13.
- European Medicines Agency [EMA]. (2007). *Ark Therapeutics withdraws its marketing authorisation application for Cerepro*. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500012377.pdf]
- Friedmann T, Roblin R. 1972. «Gene therapy for human genetic disease?» *Science* 175:949–55.
- Friedmann T. (1992). «A brief history of gene therapy». *Nat Genet.*,2(2):93-8.
- Garneau JE, Dupuis MÈ, Villion M, Romero DA, Barrangou R, et al. (2010) «The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA». *Nature* 468: 67–71.
- Haifeng Wang, Marie La Russa & Lei S. Qi. (2016). «CRISPR/Cas9 in Genome Editing and Beyond». *Annu. Rev. Biochem.* 85:227–64- DOI 10.1146/annurev-biochem-060815-014607
- Hirschhorn R, Vawter GF, Kirkpatrick JA Jr, Rosen FS (September 1979). «Adenosine deaminase deficiency: frequency and comparative pathology in autosomally recessive severe combined immunodeficiency». *Clinical immunology and immunopathology.* 14 (1): 107–20. doi:10.1016/0090-1229(79)90131-4.
- Hong Ma, Nuria Marti-Gutierrez, Sang-Wook Park, Jun Wu, et al. & Shoukhrat Mitalipov. (2017). «Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos». *Nature*, 548: 413–419.
- Ishii, T. (2015). «Germline genome-editing research and its socioethical implications». *Trends in Molecular Medicine*, 21 (8): 473 - 481.
- Knox, M. (2015, febrero). «La edición genética, más precisa». *Investigación y ciencia. Especial Edición Genética: CRISPR*.
- Langford G, Dayan A, Yla-Herttuala S, Eckland D. (2009). «A preclinical assessment of the safety and biodistribution of an adenoviral vector containing the herpes simplex virus thymidine kinase gene (Cerepro) after intracerebral administration». *J Gene Med.*, 11(6):468-76. doi: 10.1002/jgm.1328.
- Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J. (2015). «Don't edit the human germ line». *Nature* 519: 410–11.
- Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z. et al. (2015) «CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes». *Protein Cell* 6, 363–372.

- Lu Xiao-Jie, Xue Hui-Ying, Ke Zun-Ping, Chen Jin-Lian & Ji Li-Juan. (2015). «CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy». *Journal of Medical Genetics* 52: 289-296.
- M. Jinek, K. Chylinski, I. Fonfara, M. Hauer, J. A. Doudna, E. Charpentier. «A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity». *Science*, 2012; DOI: 10.1126/science.1225829
- Marraffini, L.A., and Sontheimer, E.J. (2008). «CRISPR interference limits horizontal gene transfer in staphylococci by targeting DNA». *Science* 322, 1843–1845.
- Matthew Porteus. (2016). «Genome Editing: A New Approach to Human Therapeutics». *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 56:163–90. DOI 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124454
- Medavilla, D. (Jul 27, 2017). «La terapia génica alcanza por fin al futuro». *El País*. Disponible en: [https://elpais.com/elpais/2017/07/25/ciencia/1501004886_704363.html]
- Mojica FJ, Diez-Villaseñor C, Garcia-Martinez J, Soria E (2005) «Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements». *J Mol Evol* 60: 174–182.
- Mojica FJ, Juez G, Rodríguez-Valera F. (1993). «Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites». *Molecular Microbiology*, 9(3):613-21.
- Mojica, FJ.M & Alméndros, C. (2017, octubre). «El descubrimiento de CRISPR». *Investigación y ciencia. Especial Edición Genética: CRISPR*.
- Mullin, E. (December 1, 2017). «Biohackers Disregard FDA Warning on DIY Gene Therapy». *MIT Technology Review*. Disponible en: [<https://www.technologyreview.com/s/609568/biohackers-disregard-fda-warning-on-diy-gene-therapy/>]
- Pierce AJ, Stark JM, Araujo FD, Moynahan ME, Berwick M, Jasin M. (2001). «Double-strand breaks and tumorigenesis». *Trends Cell Biol.* 11:52–59.
- Reddy P, Ocampo A, Suzuki K, Luo J, Bacman SR, *et al.* (2015). «Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing». *Cell* 161:459–69.
- Regalado, A. (May 6, 2016). «Gene Therapy's First Out-and-Out Cure Is Here». *MIT Technology Review*. Disponible en: [<https://www.technologyreview.com/s/601390/gene-therapys-first-out-and-out-cure-is-here/>]
- Sander JD, Joung JK. (2014). «CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes». *Nat Biotechnol*; 32(4):347-55.
- Shapiro, B. (2015). «Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species?» *Genome Biology*, 16: 228
- Winblad, N. & Lanner, F. (2017). «Edición de embriones humanos». *Investigación y ciencia. Especial Edición Genética: CRISPR*.
- Wolff JA1, Lederberg J.(1994). «An early history of gene transfer and therapy». *Hum Gene Ther.*, 5(4):469-80.
- Zhang WW, Li L, Li D, *et al.* (2018). «The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the Clinic». *Hum Gene Ther.*, 29(2):160-179. DOI: 10.1089/hum.2017.218.

FUNDACIÓ VILA CASAS

www.fundaciovilacasas.com

ESPAIS
VoLART
BARCELONA

Espais Volart
Ausiàs Marc, 20-22
08010 Barcelona
+34 93 481 79 85
volart@fundaciovilacasas.com

CAN
FRAMIS
BARCELONA

Museu Can Framis
Roc Boronat, 116-126
08018 Barcelona
+34 93 320 87 36
canframis@fundaciovilacasas.com

CAN
MARIO
PALAFRUGELL

Museu Can Mario
Plaça Can Mario, 7
17200 Palafrugell (Girona)
+34 972 306 246
canmario@fundaciovilacasas.com

PALAU
SOLTERRA
TORROELLA

Museu Palau Solterra
Església, 10
17257 Torroella de Montgrí (Girona)
+34 972 761 976
palausolterra@fundaciovilacasas.com

Informe Quiral

Medicina,
comunicación
y sociedad

2017