

## Consideraciones sobre genoma humano y terapia génica

Jaime Herrera V.<sup>1</sup>

### Resumen

El campo de la genética experimentó cambios profundos y rápidos en las últimas décadas del siglo XX, en especial en el área de la terapia génica y con el aporte del proyecto del genoma humano. **Objetivo:** Discutir y analizar la evolución del estudio del genoma humano y el origen y aplicación de la terapia génica, enfatizando la participación de algunos investigadores y clínicos destacados. **Material y Método:** Revisión bibliográfica enfatizando el desarrollo de los aspectos aludidos en forma simple y somera. **Resultados:** El proyecto del genoma humano, puesto en marcha en 1990 llevó a que en junio de 2000, se completara la primera fase del mismo. Ésta llevó a definir el número de genes humanos en alrededor de 30.000 y a saber que sólo un pequeño porcentaje de ellos "trabaja"; que nos diferenciamos genotípicamente por el 0,1% del DNA y que tenemos apenas 3 a 4 veces el número de genes de un gusano. Se menciona a personalidades destacadas de la genética del siglo XX, aludiendo a sus opiniones y aportes. **Conclusión:** La terapia génica presenta aspectos positivos y negativos y debe ser analizada dentro de una perspectiva ética, que se ve facilitada al conocer la evolución de este campo de la genética.

(**Palabras clave:** Genoma Humano, Terapia Génica, Gen, ADN, ARN).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 132-138, 2005

### Considerations about the human genome and genetic therapy

*Genetics, as a science, experienced profound and rapid changes in the last decades of the 20th century, particularly in the area of genetic therapy, due to the contributions of the human genome project. Aim: To discuss and analyze the evolution of the human genome study as well as the origin and use of genetic therapy, highlighting the improvement and contribution of particular researchers and clinicians. Material and method: A literature review was used to describe and analyze the development of the above mentioned aspects in a brief manner. Results: The human genome project began in 1990 and its first stage ended in June 2000. This defined the number of human genes as approximately 30,000. Among these only a small proportion is believed to be active and only 0,1% accounts for genotypic differences. Human beings have only 3 or 4 times the gene number of worms. Some outstanding personalities of the 20th century genetics are mentioned making comments on their opinions and contributions, discussing positive and negative aspects of genetic therapy. Conclusion: Genetic therapy has both positive and negative sides and these should be analyzed in the light of ethical principles and taking into consideration the evolution of genetics.*

(**Key words:** human genome, genetic therapy, gen, ADN, ARN).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 132-138, 2005

1. Profesor Asociado de Pediatría y Genética. Universidad de Chile.

Genoma Humano deriva de la raíz griega “gen” (origen), y de la extensión griega “oma”, usada en sustantivos del vocabulario biológico y médico<sup>1</sup>. El término “gen”, fue acuñado por Johansen en 1909, para nombrar a los “factores” heredables de Mendel<sup>2</sup>. Genoma es la suma de todo el material genético del ser humano. Actualmente se entiende por “Gen” a una secuencia de información que elabora un producto funcional (Carlson, 1991) o una secuencia de DNA con todos los elementos reguladores de la transcripción que da lugar a un RNA o una proteína<sup>1</sup>. Los conocimientos alcanzados hasta 1980 y algunos resultados como la reproducción del gen de la insulina por Genentech en 1978, usando la técnica del DNA recombinante<sup>3</sup>, motivaron a conocer el genoma en su totalidad, esperando poder dominar factores desencadenantes de afecciones hereditarias (cáncer, diabetes) u otras como el SIDA que, aunque viral, tiene un importante componente genético. Este conocimiento permitiría corregirlas con métodos de clonación, a través del DNA recombinante. El proyecto del Genoma Humano se puso en marcha en 1990, aunque ya se había hecho esfuerzos en 1984 (reunión Salk), en 1986 (reunión de Santa Fe, USA) y en 1988, en que se creó HUGO (Human Genome Organization), para organizar la investigación mundial. Watson propuso, en 1989 en San Diego, que se comenzara el proyecto el 1º de Octubre de 1990 para terminar el 30 de septiembre de 2005. La perseverancia del Dr. Francis Collins y la genial invención del Dr. Craig Venter (super secuenciadores construidos en su industria Celera Genomic) permitieron transformar los 15 años en 10. El 26 de junio de 2000, el Presidente Clinton anunció -desde la Casa Blanca- la sensacional noticia: “tenemos el Libro de la Vida; se ha completado el Genoma Humano, pero nos queda la tarea más difícil: leerlo”. Esta misma noticia fue dada a conocer por Tony Blair, desde Londres.

El genoma está compuesto de DNA (ácido desoxirribonucleico) en forma de escalera espiral, formado por moléculas de azúcar y fosfato (“langueros de la escalera”) y bases nitrogenadas (Timina, Adenina, Guanina y Citosina) (“peldaños”). Los peldaños están formados por puentes entre adenina y timina (A-T) y entre guanina y citosina (GC). En el genoma existen 3 200 millones de “letras”, (A-T-G-C) que equivalen a 170 cm de largo,

y es invisible al microscopio de luz<sup>2</sup>. Este largo DNA está enrollado en los cromosomas, visibles al microscopio. Está ordenado en tripletes, que forman genes que contienen entre mil y un millón de bases. Estos genes darán el informe para fabricar alrededor de 100 000 proteínas que necesita el organismo y se encuentran en cada una de los 60 trillones de células del cuerpo humano. Cada gen está dividido en partes activas (DNA codogénico, exones e intrones) y pasivas (no codogénico). Los intrones corresponden a la región génica que se transcribe en RNA y va unida a los exones, pero que es removida antes de que los RNAm sean traducidos en proteínas. El 10% correspondería a exones y el 90% a intrones. Sólo los exones transmiten información.

Desde el 15 de febrero del 2001 (comunicación de F. Collins, refrendada por C. Venter) se admite que los genes humanos son solamente alrededor de 30 000<sup>4</sup>. Estos instruyen a las células para fabricar proteínas que tendrán función física (estructuras) o química (metabólica, hormonal, inmunológica), siendo importante recordar que están contenidos en la porción codogénica del genoma.

Además del genoma nuclear existe el DNA mitocondrial, con sólo 16 569 pares de bases y un solo tipo de DNA y de función especialmente metabólica-oxidativa, con 37 genes, pudiendo producir enfermedades neurológicas como la neuroftalmopatía de Leber. Su importancia se debe a que su ubicación citoplasmática le asigna herencia exclusivamente materna, ya que las mitocondrias del espermio no son trasmisidas a la descendencia, debido a que el espermio sólo introduce su cabeza en el óvulo, dejando afuera el citoplasma<sup>1</sup>.

Al caracterizar el genoma se empiezan a conocer hechos increíbles: sólo un pequeño porcentaje trabaja, el resto como decía Crick es “DNA egoísta”; los humanos sólo nos diferenciamos genotípicamente por el 0,1% del DNA y el resto es igual para todos, y tenemos apenas 3 a 4 veces el número de genes de un gusano. Por el momento, de 30 000 genes que tenemos, sólo se conocen alrededor de 15 000<sup>4</sup>.

Todos estos conocimientos han traído gran polémica, en especial en el aspecto moral. De una reunión del Presidente Carter con científicos (1970) emanaron principios bioéticos clásicos, 1) No maleficencia de la

investigación científica; 2) El fin no justifica los medios; 3) Justicia; 4) Autonomía y 5) Beneficencia, refrendados por la UNESCO en 1998, que hizo la siguiente declaración:

- El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad.
- El genoma humano, en su estado natural, no puede dar lugar a beneficios pecuniarios.
- Nadie podrá ser objeto de discriminaciones genéticas, cuyo efecto sería atentar contra sus derechos humanos y libertades fundamentales.
- Se deberá proteger en las condiciones estipuladas por la ley la confidencialidad de los datos genéticos asociados con una persona identificable.
- No debe permitirse las prácticas contrarias a la dignidad humana, como la clonación con fines de reproducción de seres humanos.

Se puede terminar este tema -importante y controvertido- citando el mensaje del gran genetista Jérôme Lejeune: "*El porvenir de la Genética Humana es brillante, deslumbrador y enceguecedor. Es brillante porque cada día nos permite saborear un nuevo hallazgo sobre la vida. Deslumbrador, porque nuestro análisis de las moléculas, vectores del mensaje de la vida, amenaza con hacernos olvidar el organismo al que animan. Por último, es enceguecedor porque el prestigio de las manipulaciones genéticas lleva a algunos a creer que todo lo que es posible está permitido. Para ellos, la moral debiera dejar paso a la tecnología. Reclaman un nuevo derecho que les daría todo los derechos. En la vida hay un mensaje y este mensaje es humano, esta vida es un cuerpo en el cual se hace carne un espíritu*".

Lejeune (1926-94), es considerado el padre de la genética moderna en el siglo 20, como Mendel en el siglo 19. Médico por vocación, se interesó desde muy joven por los discapacitados, en especial por aquellos con fallas mentales, a los que consagró su vida. Desde 1952 se dedicó a la investigación y se destacó al descubrir (1958) que la causa del síndrome de Down era la trisomía 21<sup>5</sup>, la primera relación descrita entre un síndrome y una alteración cromosómica. También descubrió la causa del síndrome de Cri du Chat (deleción del brazo corto del

cromosoma 5, p 14-15), y se preocupó especialmente del tratamiento de los daños neurológicos con la vitamina B12. Profesor de Genética Fundamental en París, hasta su muerte, miembro de la Academia Pontificia de Ciencias y la de Ciencias Morales y Políticas, fue laureado en múltiples ocasiones, incluyendo el Premio Griffuel por sus trabajos en las anomalías cromosómicas del cáncer<sup>5</sup>. Impresionaba por su enorme calidad como maestro, su sencillez y afabilidad, con un espíritu cristiano y compasivo frente al dolor de los enfermos.

**Terapia génica.** Ésta es especialmente importante por generar grandes controversias, con numerosos partidarios y detractores, que argumentan razones a veces muy valederas. Analizaremos algunas experiencias a favor y en contra de diversos grupos para dar una idea más clara de las enormes implicancias que esta manipulación del gen tiene para el individuo y la humanidad.

**Hechos positivos.** Michael Strauss, de Berlín, dice que toda enfermedad en que falla un solo gen es candidata a terapia génica a través de la transferencia de genes: corregir un solo órgano, es más fácil que corregir varios<sup>6</sup>. En 1990, Blease y cols de Bethesda, buscan tratamiento para el déficit de la adenosina desaminasa (ADA), que produce una disminución de las células T, B y NK y es mortal, e introducen técnicas muy elaboradas, con resultados discretos. Ellos transforman el genoma introduciendo el gen normal ADA a los linfocitos B, usando como vector el virus de Epstein-Barr. La integración es estable y corrige el defecto eliminando la 2º desoxiadenosina.

Otras enfermedades posibles de mejorar son la Distrofia Muscular de Duchenne, producida por carencia de distrofina, y la fibrosis quística. Esta última lesiona los epitelios por deficiencia de la proteína transportadora de cloro transmembranoso, especialmente a nivel pulmonar. Se ha tratado introduciendo el gen CFTR, con liposomas como vectores, en el epitelio nasal, consiguiendo corrección transitoria. El gen se encuentra en el cromosoma 7q22 y tiene 27 exones<sup>6</sup>.

El cáncer -enfermedad multifactorial, proyección en un órgano de una lesión génica, se podría tratar: 1) Eliminando selectivamente las células tumorales inducidas por la función del gen (oncogen) o alterando la disfunción del anti-oncogen; 2) Inactivando esta función con la transformación de genes antisentido,

o de otros antígenos capaces de contrarrestar la función del blanco<sup>6</sup>. La ingeniería genética de anticuerpos y terapia génica se está usando en el cáncer desde 1995. La inhibición de genes predisponentes podría ser utilizado igualmente en la hipertensión, o en la enfermedad de Alzheimer<sup>7,8</sup>.

José Cibelli, Vicepresidente de Research at Advances Cell Technology, ha tratado de introducir un núcleo en un óvulo anucleado de vacuno para obtener células madres totipotenciales. Pese al éxito discreto<sup>9</sup>, es considerado pionero de la clonación de células transgénicas en bovinos. El Dr. Martín Vacanti, ha logrado reconstituir trozos de columna en ratas implantándole células madre<sup>10</sup>.

La prudencia aconseja que mientras se disponga de tratamientos tradicionales efectivos, como la dieta en la PKU, se debe considerar la transferencia de genes como no urgente<sup>6</sup>.

Hace una década Leonard Adleman, científico de la computación, descubrió que los genes retenían información lineal en moléculas representadas por cuatro letras: A T C G, igual que los computadores hacen con números. Con estos datos comenzó a delinear la fabricación de microcomputadores a base de ADN, cosa que consiguió en 1994. Según Adleman, un gramo de ADN deshidratado puede contener tanta información como un trillón de discos compactos. Sus experiencias, en la Universidad del Sur de California, han conseguido financiamiento de la NASA, el Pentágono y organizaciones similares. Adleman usó computador para resolver el clásico problema matemático del vendedor viajero que debe visitar varias ciudades sin repetir ninguna<sup>8,11</sup>. Asignó 7 ciudades a diferentes tiras de DNA y las introdujo en una mezcla de millones de tiras que se mueven en forma natural entre las ciudades, generando miles de caminos casuales de la misma forma que un computador selecciona números al azar, para descifrar un código. Obtuvo así, de su DNA conectado a un computador, una solución que lo condujo de la primera a la última ciudad sin repetir: estaba en marcha la primera computación de DNA. El extenso paralelismo entre el computador y el DNA ha elevado la posibilidad de que la computación molecular resuelva problemas que han resistido los métodos convencionales. Uno de los problemas de esta máquina biológica es que el DNA no es lo suficientemente estable y no

se comporta siempre como lo esperamos<sup>11</sup>. En la Universidad de Columbia, Milan Stojanovic está desarrollando una máquina biológica que no necesita ayuda humana para funcionar y sería usada para mantener la salud de los astronautas<sup>12</sup>. Ehud Shapiro, de Israel, recibió una patente el año 2001 para un computador dentro de una sola gota de agua que utiliza DNA y enzimas como datos de entrada y software y hardware como datos de salida de información<sup>13</sup>.

La investigación actual muestra que el DNA recombinante en un plásmido puede ser introducido en células blanco por tiempo suficiente, si el gen posee un promotor regulador propio. Puede ser introducido en las células del paciente por transfeción o electroporación y la célula lo expresa en uno o dos días (expresión transitoria). La microinyección da más del 50% de transfeción, sin embargo, la integración de un gen normal donde está un gen alterado, es sólo de 0,1%.

El gen que ha alcanzado el núcleo tendrá siempre riesgo de mutación o transformación maligna. Dos técnicas se usan para introducir el gen transferido: 1) Transferencia del gen *ex-vivo* en las células del enfermo y su trasplante inmediato (la tasa de transferencia es menor de 10% pero de estabilidad elevada) y 2) Transferencia *in-vivo*, preferentemente del órgano afectado. Esta segunda técnica sería mejor, sin embargo, ninguna está definitivamente probada como eficiente<sup>6</sup>.

**Vectores virales.** Algunos virus aceptan bien el ADN de transferencia en cultivos o *in-vivo*:

1. Retrovirus de RNA. Son abundantes en los mamíferos y tienen la propiedad de integrarse eficazmente al genoma del huésped. Tienen sólo 3 genes lineales que sirven de control para la replicación y expresión del gen introducido y codifican proteínas de la envoltura y transcriptasa reversa. Estos genes pueden ser reemplazados por extraños, a condición de que los genes del virus estén presentes en la misma célula, en el mismo momento de integrarse eficazmente al genoma del huésped. Los retrovirus sólo infectan en mitosis.
2. Vectores Adenovirales. Infectan eficazmente células en reposo y no integran su ADN al genoma del huésped. Esto permite al adenovirus ser un buen transporte

de transferencia *in-vivo* por inyección intravenosa pudiendo alcanzar las dianas hepáticas (ratón).

La duración del gen recombinante es de 1 a 2 semanas, por lo que la introducción debe repetirse con igual frecuencia. Los problemas son la respuesta inmune del organismo y la toxicidad de las proteínas virales (no se puede sobrepasar 50 unidades). Para evitar la inmunidad, se está tratando de pasar los genes del virus que codifican cis a trans, que no serían activos. Se integran con gran precisión al cromosoma 17 humano. Pueden infectar las células en fase S, pero los títulos son bajos y poco útiles<sup>6</sup>.

3. Virus y tropismos específicos. El uso del herpes simple (en estudio) se basa en que se fija en el SNC. El báculo virus (de insectos) tiene un gran genoma por lo que podría recibir genomas de más de 30 Kb, pero es neutralizado por completo. El virus de la hepatitis, con gran tropismo al hepatocito, pero con genoma muy pequeño no es apropiado para integrar genes. El EBV replicón (virus Epstein-Barr) podría introducir su unidad replicadora a través de liposomas, con posibilidades de permanecer activo por meses o años<sup>6</sup>. Sin embargo, aún no existe un vector ideal viral<sup>14</sup>.
4. No virales. Liposomas. Pueden transportar cargas de ADN grandes, no despiertan inmunidad, pueden alcanzar varios tejidos, pero su eficacia es reducida. Están en estudio.
5. Tecnología antisentido. Se trata de inhibir el ARNm por moléculas antisentido. El ADN y ARN complementarios formarían moléculas híbridas e inhibirían la expresión del gen diana<sup>6</sup>.

**Hechos negativos.** Con lo analizado y volviendo a la real utilidad de la ingeniería genética y la terapia génica se han expresado numerosas dudas sobre ambas. El Presidente del Comité Científico de la Sociedad Internacional de Bioética, Marcelo Palacios, expresaba: La biotecnología puede ser un poder mal utilizado y es preciso adelantar sus posibles peligros y riesgos. Hay una evidente falta de control sobre los microorganismos manipulados genéticamente<sup>15</sup>.

El catedrático Aracil, de ingeniería de Cádiz, aclara, "La ingeniería es un modo de actividad que consiste en concebir, construir y explotar un mundo artificial", pero los

organismos vivos son, en esencia, dinámicos e imprevisibles. En cada uno de los 60 trillones de células que poseen se producen 10 000 reacciones bioquímicas diferentes. Ni con los ordenadores más potentes se puede predecir, y mucho menos controlar estas variables<sup>15</sup>.

El problema más grave es que la ingeniería genética se está construyendo sobre la base de modelos deterministas de Darwin y Mendel, de una concepción muy simplista, en que cada palabra o triplete va siempre a producir exactamente el mismo resultado, lo que no es así. Bárbara Mc Clintock (Premio Nobel 1980), desde los años 50, estudió la estructura móvil del genoma, los llamados transposones o retrotransposones, trozos de información que cambian de lugar dentro del ADN. Seymour Benzer demostró (1962) que el gen no es una unidad indivisible por lo cual la concepción mecanicista de la ingeniería genética queda sin base alguna<sup>15</sup>.

Otro hecho de enorme importancia es que la información del ADN puede ser leída de distinta manera por otro ser vivo, incluso por el mismo ser, en situaciones o lugares diferentes. Se ha comprobado también que la célula puede producir proteínas para las cuales no tiene información. La célula tiene también otro ADN extra cromosómico o extra nuclear (como el mitocondrial), además el flujo de información puede no ir siempre en el mismo sentido del ADN a la proteína. Por esta razón, la clonación hecha con ADN nuclear es una información incompleta. Las cintas de ADN están constantemente intercambiando información y el núcleo puede asimilar ADN del exterior.

La imposibilidad absoluta de controlar el lugar de integración del ADN recombinante puede conducir a la destrucción de un gen sano. Los vectores que lo introducen son virus con una cola agregada, para que no sean destruidos y eliminados. Este material nuevo podría dar instrucciones no programadas y producir daños imprevisibles, por ejemplo, se ha comunicado un caso de terapia con gen OTC (Ornitina transcarbamila) por medio de un adenovirus recombinante con fallecimiento a causa del tratamiento.

Esta situación sería una verdadera bomba de relojería. Hormonas y enzimas obtenidas mediante bacterias manipuladas genéticamente poseen mutaciones con peligrosos efectos secundarios, debido a que

las proteínas humanas son mucho más complejas que las bacterianas. Por ejemplo: el procedimiento de producción de insulina con gen introducido por bacterias, puede causar alergia, cáncer y enfermedad autoinmune. Además, con frecuencia bajan bruscamente la glicemia y producen desmayos que pueden acarrear graves accidentes.

Las técnicas de hibridación que se usan para detectar mutaciones, tienen limitaciones que hacen que los test basados en ellas puedan ser muy engañosos<sup>6</sup>.

La información del ADN cambia con frecuencia y los descifradores humanos leen información de trozos clonados y pegados de éste, lo que hace muy difícil descifrar grandes porciones del mismo<sup>7</sup>.

Octavi Piulats al analizar la manipulación genética formula una crítica mayor: ofrecer soluciones para toda patología, lo que considera poco serio<sup>7</sup>. Este autor, afirma que no se justifica la producción biológica de la vacuna de la hepatitis B y plantea reservas en cuanto al interferón. Este tiene una acción muy discreta en algunos cánceres, pero en los de pulmón y de mama -muy frecuentes-, no la tiene, conteniendo en cambio interleukinas tóxicas para el SNC, hígado y riñones ya que se emplean dosis mucho más altas que las del interferón natural. Según Karl Fent, toxicólogo suizo, estas altas dosis atacarían los circuitos fisiológicos y metabólicos del organismo.

Desde 1982 la insulina se obtiene de páncreas de cerdo: 60 a 100 mil páncreas para obtener un kg de una insulina que sólo se diferencia de la humana en un aminoácido. Como algunos pacientes son alérgicos a ella se ha tratado de obtenerla sintéticamente, procedimiento muy costoso. Ese mismo año se trasplantó a colibacterias ADN humano con el gen de la insulina obtenido por recombinación genética. Su calidad humana evitaría reacciones alérgicas y su efecto sería superior. Esto no es tan exacto porque puede originar alergia, shock hipoglicémico, su potencia es menor y es de muy alto precio<sup>15</sup>.

Stefan Lanka, biólogo, virólogo y genetista alemán ha atacado a la ingeniería genética con opiniones muy duras: compara la bomba atómica, cuyos daños aunque duren siglos pueden pasar, con los daños definitivos de la manipulación genética que altera profundamente el ADN del ser vivo. Estos peligros, conocidos por los expertos, resultan más importantes en las mujeres, por su

transmisión hereditaria intra y extranuclear. Para evitar esta posible hecatombe, afirma Lanka, debe actuar desde ahora con gran energía y asumir cada uno su responsabilidad: las generaciones futuras tienen derecho a vivir<sup>17</sup>.

La opinión personal de este autor sobre la terapia génica es estar de acuerdo con Lejeune, en moderar el entusiasmo de los investigadores y no pretender "*un derecho diferente para ellos, que les daría todos los derechos*". No todo lo que puede hacerse, debe hacerse, olvidando -como dice Lejeune- que en el cuerpo sobre el que se actúa, existe un espíritu. Esto hace que la investigación para obtener ADN recombinante con fines terapéuticos, aunque posible, deba ser extremadamente cuidadosa. Lo que parece definitivamente rechazable es la clonación de núcleos completos en óvulos sin núcleos para obtener un ser íntegro y células madres, lo cual ha sido conseguido por Martín Vacanti, usándolo para recomponer columnas vertebrales de ratas. Se debe considerar que para conseguir este propósito se requiere desechar muchos embriones, incluso aquellos de los que se obtuvieron las células madres. Una agresión semejante, en cualquier etapa de la vida humana, parece altamente reprobable.

## AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Profesor Dr. Manuel Santos, Presidente de la Sociedad de Genética de Chile la revisión de este artículo y al Dr. Nelson A. Vargas, sus importantes indicaciones.

## REFERENCIAS

- 1.- Oliva R: Genoma Humano. Ed. Masson. Barcelona 1966; 1-6: 17-26.
- 2.- Cruz-Coke R: Descubriendo el Genoma Humano. Vida Médica 1990; 42: 170-3.
- 3.- Subida de Genética Moderna. Harvard. Genentech. 1978.
- 4.- Santos M: 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN. Revista Universitaria 2003; 80: 19-21.
- 5.- Fondation Jérôme Lejeune: Documentation Medicale. París. 2002; 1-5.
- 6.- Strauss M: Estrategias en la terapia génica. Anales Nestlé 1997; 54: 1-13.

- 7.- *Octavi Piulats*: Manipulación Genética en el mundo vegetal. *Biotopías Integral*. Barcelona 1988; 102: 1-8.
- 8.- *Adleman L*: DNA basis for new generation of computers. <http://www.higtech.toys>.
- 9.- *Lanza R, Cibelli JB*: Human Therapeutic cloning. *Nature Medicine* 1999; 975-7.
- 10.- *Vacanti MP*, falta 3 autores et al. *Tissue-Engineered Spinal Cord*. Elsevier. *Science* 2001; 592-6.
- 11.- *Adleman L*: Molecular Computation of Solutions to combinatorial Problems. *Science*, 1994; 266: 1021-4.
- 12.- *Strojanovic M*: Universidad de Columbia. El ADN crearía una computación poderosa. [www.usc.edu/dept/molecular-science/fm-adleman.htm](http://www.usc.edu/dept/molecular-science/fm-adleman.htm).
- 13.- *Shapiro Ehud*: Programmable and autonomous-computing machine made of biomolecules. *Nature* 2001; 414: 430.
- 14.- *Eberhard P*: Color Atlas of Genetics. Thieme-New York. 1995; 78-96.
- 15.- *García BJ*: Aplicaciones Médicas de la Ingeniería Genética. *Discovery Salud*. Barcelona 2000; 22: 1-8.
- 16.- *Botinas Li*: La Ingeniería Genética no es ninguna Ingeniería. Asociación COBRA. Index Catalá de Free News. Barcelona 1998: 1-3.
- 17.- *Lanka S*: Las generaciones futuras también tienen derecho a la vida. Euskadi información. Barcelona 1998: 1-2.

### AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.