

GENOMA HUMANO: AVENTURA GENÉTICA ANTE EL ENIGMA DE LA VIDA HUMANA

por *Dr. José Antonio Abrisqueta*

Departamento de Fisiopatología y Genética Molecular Humana
Centro de Investigaciones Biológicas (C.S.I.C.) Madrid.

INTRODUCCION

El Proyecto Genoma Humano constituye la mayor aventura científica de la biología humana contemporánea. Este proyecto internacional, que polariza la atención de los investigadores en genética humana, implica unas líneas de actuación técnicamente muy complejas y costosas, científicamente muy prometedoras y de enorme trascendencia social (Watson, 1990). Comenzó su andadura en los Estados Unidos de América, en 1988, a impulsos de la denominada “Human Genome Organization” (HUGO). Si bien la primera propuesta para llevar a cabo esa tarea surgió en un encuentro que tuvo lugar, en mayo de 1985, en la Universidad de California en Santa Cruz. El tema a su vez fue ampliamente debatido en el Simposio sobre “Molecular Biology of Homo Sapiens”, celebrado en Nueva York en 1986, bajo los auspicios del “Cold Spring Harbor Laboratory”. El objetivo del proyecto consiste en conocer la estructura genética del hombre. Para ello se intenta cartografiar y secuenciar esa doble hélice o espiral de la vida, denominada ácido desoxirribonucleico (ADN), en la que se encuentra cifrada toda la información genética del hombre. Supone el paso más ambicioso para obtener el mapa de los más de cien mil genes existentes en el ser humano, con el fin de determinar, entre otras cosas, cuáles son los responsables de las diferentes enfermedades hereditarias (Abrisqueta, 1990).

El Profesor Francis S. Collins, Director del “National Center for Human Genome Research” de Estados Unidos, afirma que este proyecto, prometedor y peligroso, es el más importante y más significativo que jamás ha montado la humanidad. Se ha pretendido, por otra parte, sacralizar de alguna manera la trascendencia de esta iniciativa. Así, el premio nobel Walter Gilbert, que apuesta por el proyecto, lo califica como el “Grial de la Humanidad”. Se ha comparado también con la “escala de Jacob”, como ha sido representada por Salvador Dalí en su cuadro sobre el ADN. Narra el Génesis (28,12) en la historia de Jacob, que éste se queda dormido y sueña con una escala que sube hasta el cielo. De esta forma —comenta el investigador James S. Grisolia

(1991)— la escala de Jacob se convierte en el punto de ascensión, en la intersección del mundo material y objetivo con el mundo espiritual, el mundo del significado. «Nosotros los científicos —continúa— cuando estudiamos el genoma humano, estamos subiendo por la escala de Jacob. El autoconocimiento resultante nos ayudará a alcanzar el mundo de los valores espirituales y a unirlo con el mundo objetivo de la ciencia». La Iglesia Católica, por su parte, que reconoce el valor de la investigación científica básica, concede gran importancia al proyecto derivado de la investigación aplicada en general y al Proyecto Genoma Humano en particular (Serra, 1991).

Pues bien, la decisión de abordar la realización del Proyecto Genoma Humano tuvo que solventar dos problemas previos, uno técnico y otro económico. Tras dos años de reuniones y discusiones puede decirse que el proyecto tomó ya carta de naturaleza en la comunidad científica internacional, concretándose principalmente en tres grandes grupos de trabajo: Estados Unidos, Japón y la Comunidad Europea. Se sumaron también al proyecto, Canadá, Australia y más tarde Rusia. En la carrera de competitividad que supone el Proyecto Genoma Humano, es digno de mención el planteamiento hecho en Francia por el “Centre d’Etudes du Polymorphisme Humain” (CEPH), fundado en 1983 por el premio nobel Jean Dausset y por Daniel Cohen, que ha decidido crear un centro tecnológico —el Généthon— en el que de forma robotizada y automatizada tratan de analizar el genoma humano.

ACLARANDO CONCEPTOS

Para una mejor comprensión de las perspectivas que ofrece el Proyecto Genoma Humano, creo conveniente definir algunos conceptos fundamentales de la genética y comentar someramente los mecanismos involucrados en el proceso de la herencia biológica. En ese sentido, haré mención de la forma como actúan los genes, en conjunción con el ambiente, en la génesis de un rasgo o carácter de la persona. Todo ello como una aproximación a las coordenadas en las que se sitúa el tema del Genoma Humano.

Aunque los términos **genoma** y **genotipo** se utilizan frecuentemente como sinónimos, por lo general se entiende por **genoma** la suma de todos los genes contenidos en un organismo, y por **genotipo** el conjunto de todos los genes de un individuo. El Genoma Humano consta de 3 mil millones de pares de bases, es decir, de las 4 bases nitrogenadas Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C) y Timina (T) que se sitúan de manera complementaria a lo largo de la molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico). El Genoma Humano consta, además, de 46 cromosomas y de un millón de genes. El **ADN**, soporte material de la herencia, es un polímero lineal de forma de doble hélice, una especie de escalera de caracol en cuyos peldaños se encuentran las bases antes citadas, y que está distribuido entre los 23 pares de cromosomas de cada célula humana (Abrisqueta, 1988a). Esta molécula filiforme tiene, a escala métrica, una longitud de 170 centímetros y un espesor de 2 nanómetros (10⁻⁹ metros) (Cruz-Coke, 1990). El **Gen** es la unidad de información genética. Es cierta longitud de la molécula de ADN que contiene un programa cifrado para determinar una proteína, un rasgo o característica de la persona. La información viene dada por la secuencia ordenada de las 4 bases que conforman la molécula de ADN. La longitud media de un gen es de unos 100 mil pares de bases. El *Cromosoma* es la unidad de organización del material genético de la célula. Químicamente, está constituido por una inmensa molécula de ADN bicatenario, que desespiralizado tendría varios centímetros de largo para

un cromosoma humano, asociado a diversos tipos de proteínas (Abrisqueta,1993). La longitud media de un cromosoma humano, como, por ejemplo, el cromosoma 12, puede ser de 4 micras (10-6 metros) y contiene unos 110 millones de pares de bases.

El número total de genes mapeados, es decir, asignados a un cromosoma específico, es de 3.000, lo cual representa sólo el 3 % de los genes funcionales en un genoma de 100 mil genes (Cuticchia y col. 1993). Sin embargo, el número de segmentos anónimos de ADN, esto es, de fragmentos que contienen un gen desconocido, asciende a 13.122. Se han mapeado igualmente 671 "loci", cuyas mutaciones causan enfermedades. Por otra parte, han sido localizados 796 trastornos genéticos. Lo cual quiere decir, que en algunos casos dos o más desórdenes, muchas veces clínicamente bastante diferentes, han sido mapeados en el mismo "locus", y que, por el contrario, trastornos idénticos o muy parecidos, resultan muchas veces de la mutación de dos o más "loci" diferentes (CCM 92). Así sucede, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, para la que se han asignado 3 genes, uno, en el cromosoma 21 y otros dos en los cromosomas 14 y 19 respectivamente. Para darse cuenta del vasto campo de los trastornos genéticos, baste recordar que sólo la cifra de afecciones de herencia monogénica o mendeliana, es decir, aquellas que resultan de la presencia de un solo gen mutado, asciende a 5.710 (McKusick,1992).

Interesa también conocer otros términos de uso común dentro del programa de actuación del Proyecto Genoma Humano. El **mapa físico** es un mapa en el que las distancias entre los lindes identificables se expresan en número de pares de bases. El **mapa citogenético** o cromosómico viene a ser un mapa físico de baja resolución. El **mapa genético** es un mapa de ligamiento que indica el orden y las distancias relativas medidas por frecuencia de recombinación entre marcadores genéticos.

La herencia biológica, resumiendo, se realiza mediante un proceso dinámico de desarrollo orgánico. El curso de este desarrollo viene determinado por la herencia, la cual interacciona con el ambiente y da lugar al fenotipo. La herencia del individuo está constituido por los genes que recibe de sus padres. La totalidad de esos genes, como antes he comentado, constituye el genotipo. Los genes no transmiten "rasgos" o "caracteres". Lo que transmiten son modelos de desarrollo, la realización de los cuales depende del ambiente (Dobzhansky,1957). El ambiente abarca desde los agentes fisicoquímicos que inciden sobre las células del organismo, el entorno familiar y social, hasta la estimulación total que recibe el individuo desde el momento de la concepción hasta la muerte. La célula constituye el sustrato biológico más fundamental del organismo humano, en el que suceden todos esos fenómenos que acabo de señalar. Para comprender lo que es la vida, es preciso conocer los mecanismos de la actividad celular.

PLAN DE TRABAJO Y REQUISITOS TÉCNICOS.

El patrimonio genético de un organismo, como se ha comentado en el apartado anterior, se conserva en el interior de cada célula en una larga molécula de ADN. La información genética en ella contenida se puede comparar a un texto escrito con un alfabeto que consta de 4 letras, las 4 bases nitrogenadas A, G, T y C que constituyen el ADN. Los programas de secuenciación del genoma tienen por objetivo leer ese texto que codifica la información necesaria para la vida.

Se utilizan diferentes estrategias para reconocer la secuencia de bases del DNA, aunque cada una tiene sus limitaciones. En primer lugar, hay que cortar el DNA en

fragmentos, con una especie de tijeras moleculares que son los enzimas de restricción. Cada una de esas piezas es transferida luego al DNA de una célula, por ejemplo a una célula de levadura, para su clonación y análisis posterior. Con secuenciadores potentes y el control de unos ordenadores se trata de ensamblar esos fragmentos de ADN para reconstruir el orden genómico original. Hoy se pueden producir fragmentos de ADN relativamente grandes, que son clonados por medio de "megaYACs" ("Yeast Artificial Chromosome"), que son cromosomas artificiales de levadura gigantes, capaces de incorporar segmentos de ADN de alrededor de 10 millones de pares de bases, como se ha llevado a cabo en el "Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain" de París, por el Grupo de Daniel Cohen y colaboradores (1993). La técnica tiene sus limitaciones, puesto que pueden producirse "clones quiméricos", que contienen segmentos de porciones no contiguas en el genoma, debido a un ensamblaje incorrecto. En el ADN humano hay regiones homólogas, secuencias que se repiten, que pueden dar lugar a esos ensamblajes erróneos.

En cuanto a la secuenciación, se ha logrado en Japón un sistema de análisis del Genoma Humano consistente en un secuenciador automático de ADN, que tiene un potencial superior a 108 mil pares de bases por día (Endo y col. 1991). El principal banco de datos para el mapeo de genes humanos se encuentra en la actualidad en la Base de Datos del Genoma ("Genome Database") de la Universidad de Johns Hopkins de Baltimore (Maryland, USA). El tamaño de los genes, por lo demás, es muy variable, puede oscilar entre 10 mil y 2 millones de pares de bases. Así, el gen de la α -globina es de 8 mil pares de bases, el de la insulina de 17 mil pares de bases y el de la Distrofia Muscular Duchenne es de 2 millones de pares de bases. Curiosamente, los 100 mil o más genes que se necesitan para construir un ser humano pueden estar codificados en tan sólo un 3 % del ADN total. El resto, el 97 %, es lo que se denomina ADN "chatarra" o "basura" ("Junk DNA"), es decir, ADN para el que no se conoce todavía función alguna. Por una parte, esto hace que el proyecto de cartografiar y secuenciar todo el ADN parezca una tarea desmesurada, dado el pequeño porcentaje de ADN que funciona en la síntesis de proteínas. Por otra parte, quizá el análisis del ADN "basura" permita descubrir funciones que no estén directamente implicadas en la producción de proteínas, pero sean importantes para otros procesos celulares y evolutivos. En efecto, se ha comprobado recientemente que desempeña un papel decisivo en la función normal del genoma, reparación y regulación del genoma normal, y quizá hasta en la evolución de los organismos multicelulares (Nowak, 1994)

GENES Y FACTORES AMBIENTALES.

Todo este comentario sobre el patrimonio genético del hombre puede parecerle a alguien excesivamente determinista, como si el ser humano dependiera sólo de sus genes. Nada más lejos de la realidad, ya que la realización progresiva del programa genético, contenido ya en la célula inicial o cigoto, va a estar mediatizada, en mayor o menor medida, por los agentes ambientales. El genotipo de un individuo se establece en el momento de la concepción (Abrisqueta, 1992). El óvulo fecundado contiene todos los genes necesarios no solamente para desarrollar un ser humano, sino un ser humano con las características de una raza particular, las propias de la familia y las específicas de una persona. El ADN, que se encuentra en la célula, lleva cifrada en la secuencia de pares de bases toda la información para la síntesis de moléculas que determina la forma y función del organismo humano, aunque para su realización

dependa del factor ambiental. En efecto, la persona humana, como todo ser vivo, es resultado de la acción convergente de los factores genéticos y de los agentes ambientales, hasta el punto de que los genes y el ambiente constituyen un proceso ontogénico único. Incluso en el caso de los gemelos monocigóticos, con idéntica información genética, su desarrollo los sitúa en coordenadas espacio temporales diferentes, de forma que cada uno genera un proceso ontogénico distinto. Cada uno de ellos es único, irrepetible.

Los factores ambientales no son sólo los físicos, sino también los culturales, y abarcan desde los agente físico-químicos que inciden sobre las células del organismo, el entorno familiar y social, hasta la estimulación total que recibe el individuo, desde el momento de la concepción hasta su muerte. La vida humana es un devenir, un proceso que comienza con la fecundación y la gestación, en el curso del cual una realidad biológica va tomando corpórea y sensitivamente configuración humana, y que termina en la muerte; en un continuo sometido por efectos del tiempo a cambios cualitativos de naturaleza somática y psíquica.

El proceso de la herencia humana, la forma de actuación de los genes, es ciertamente muy complejo. Hay muchos elementos que participan en la génesis de un rasgo o carácter. Las cosas no suceden tan sencillamente como si hubiera un solo gen que actúa como causa, y una determinada característica fuera el efecto inmediato y directo de la acción de ese gen. Existe un gen que denominamos estructural, responsable principal, pero hay, además, genes reguladores, que inhiben, estimulan o controlan de alguna manera la acción del gen estructural, en una especie de red tupida de interrelaciones, y como resultado o producto final de todo ello se expresa o manifiesta un determinado carácter. A estas acciones realmente complejas hay que sumar la aportación de los factores ambientales, antes mencionados. De la convergencia de todos esos agentes aparece como resultado un rasgo determinado. Los mecanismos son ciertamente muy complejos, tanto como la propia dinámica de los procesos vitales.

Existen muchas pruebas que nos demuestran la interacción de los genes con el ambiente, y que cuestionan el determinismo genético que algunos pretenden imponer. La conducta humana, por ejemplo, en parte está condicionada genéticamente (Abrisqueta, 1987). El comportamiento humano no está en general fijado genéticamente, muestra un extraordinario grado de plasticidad fenotípica, se adquiere durante el proceso de socialización, por la enseñanza recibida de otros individuos. Su base está dada por los genes, pero la dirección y el grado de su desarrollo, en su mayor parte son determinados más por tendencias culturales que biológicas (Dobzhansky, 1957). El cerebro, que con sus cien mil millones de neuronas proporciona la base física para el pensamiento, se estructura de acuerdo con la información genética del sujeto y con el ambiente en el que se realiza su desarrollo. Para la aparición de la actividad pensante el cerebro necesita el acceso al mundo, la aportación del ambiente. Por esa razón, podemos decir que el cerebro está construido y mantenido conjuntamente por genes y experiencia. En cuanto a su componente genético, se ha identificado la secuencia de 2.375 genes del cerebro humano y se ha determinado la asignación cromosómica de 320 de ellos (Adams y col. 1992; Polymeropoulos y col. 1993). También en la inteligencia, el peso de la herencia es notable, aunque deja amplio margen al influjo del ambiente. El cociente de heredabilidad se sitúa entre el 0,40 y 0,60. Se postula que aproximadamente 100 genes están implicados en la determinación de las diferencias en inteligencia (Yela, 1981).

La confluencia de elementos genéticos y ambientales se pone de manifiesto,

igualmente, en enfermedades o trastornos en los que se ha localizado un gen responsable de la afección. Así, en la enfermedad de Alzheimer, un proceso neurodegenerativo y multifactorial que ocasiona la demencia senil a más de 350.000 españoles, se han localizado 3 genes relacionados con la enfermedad, que se encuentran en los cromosomas 21, 14 y 19. Existen, sin embargo, agentes medio-ambientales, como, por ejemplo, traumas craneales producidos por golpes o accidentes, que suelen actuar en la patogénesis de dicha enfermedad. Por tanto, el hecho de que el gen esté presente no significa sin más que la enfermedad deba manifestarse. Una consideración similar puede hacerse en el caso de los trastornos mentales, tales como la esquizofrenia, de la que se han localizado genes en el cromosoma 5, en el 11 y en el X. Este hecho puede significar una susceptibilidad a la enfermedad, pero no necesariamente la expresión de la afección. Algo parecido acontece con la psicosis maníaco-depresiva, para la que se han reconocido dos genes, uno en el cromosoma 11 y otro en el cromosoma X. Como dato reciente de interés que expresa las conexiones existentes dentro del complejo mundo del genoma, cabe presentar el caso de la "proteína p53", cuyo gen se ha localizado en el cromosoma 17 y que, por su importancia, ha sido declarada "molécula del año 1993" por el prestigioso semanario científico *Science* (Culotta y Koshland, 1993). Esta proteína actúa como supresora de tumores y tiene un papel fundamental en el control del ciclo celular. Una mutación en alguno de los 393 aminoácidos que la integran, puede propiciar un cáncer y generar una inestabilidad en el resto del genoma. Por ese motivo se la ha denominado "guardián del genoma".

LIMITES DEL PROYECTO

La primera tarea que debe realizarse, a la vista de las consideraciones del apartado anterior, es delimitar claramente lo que el Proyecto Genoma va a conseguir y lo que no va a conseguir.

La cartografía y secuenciación del genoma ofrecerá una cantidad masiva de información, que después necesitará tiempo para interpretar. Cuando se haya realizado la secuenciación completa del genoma, que se espera sea hacia el año 2001, coincidiendo con el X Congreso Internacional de Genética Humana, o según otros hacia el 2005, esto no significará que para entonces sepamos cómo funcionan los genes, ni mucho menos que conozcamos cómo se construye un individuo, como se afirma en algunas ocasiones. La secuenciación completa del genoma humano es sólo el comienzo, no el fin de la investigación. Con el listado de pares de bases del ADN todavía sabremos poco de la localización de genes y mucho menos de la forma en que estos operan. Por ese motivo, como proyecto inmediato se va a intentar estudiar la funcionalidad de los fragmentos de ADN clonados en "animales modelo", transfiriendo a ellos dichos segmentos de ADN humano (animales transgénicos). También se tratará de extrapolar los logros obtenidos en la comprensión de las enfermedades monogénicas a desórdenes más complejos, tales como la diabetes o el cáncer (*Human Genetics at the Whitehead*, 1993). Se dispone en la actualidad, por ejemplo, de ratones transgénicos con la enfermedad de Alzheimer, el retinoblastoma, la leucemia aguda o la anemia falciforme (Searle y col. 1994).

Por otra parte, es probable que el Proyecto Genoma nos desvele información sobre fenómenos genéticos, cuya existencia ni siquiera sospechamos, como ocurrió en el caso del ADN "basura", sin embargo, hay cosas claras, como antes comentaba, que este proyecto no va a conseguir. Por ejemplo, a menudo se presenta la iniciativa

del genoma humano diciendo que nos ofrecerá «la receta de fabricación del ser humano» (“niños a la carta”), que los pares de bases nos «hacen ser lo que somos» o que nos ayudará a comprender la «naturaleza humana» (Watson, 1990). Es posible, comenta M. Vicedo (1991), que estas aseveraciones no sean más que anzuelos para atraer la atención de la opinión pública o el interés de las agencias que pueden aportar dinero al proyecto. No es extraño que entonces se haya criticado a este proyecto por su enfoque reduccionista y determinista. El mundo tendrá que luchar para no sucumbir ante un determinismo genético superficial —¡obré así por culpa de mis genes!— y además tendrá que encontrar un equilibrio entre los genes, como determinantes estructurales del cuerpo y del cerebro del individuo, y nuestras opiniones, nuestra libertad, nuestra autodeterminación y nuestro valor como personas (Gilbert, 1991).

Desde una vertiente científica, el Proyecto Genoma Humano nos proporcionará el archivo genético humano, una inmensa biblioteca cuyas claves de ordenación todavía no conocemos. Los cromosomas humanos gozan de un alto grado de complejidad estructural y funcional. Los genes situados en cada cromosoma están regulados por la acción de otros genes y por las interrelaciones que se producen en la célula. La densidad relativa de genes es diferente para cada cromosoma. Hay cromosomas ricos en genes, como el 19, el X y el 17. Hay cromosomas pobres en genes, como el 13, el 18 y también el Y. Las células, siguiendo el razonamiento, están integradas en tejidos, éstos en órganos, y ellos conforman el individuo. Ni siquiera a nivel biológico un organismo es reducible a sus genes, ni sus genes a la secuencia de bases de un fragmento de ADN. Un organismo es el resultado de complejísimos procesos de interrelación de un genotipo con el medio ambiente en el que se desarrolla. «Tengo la creencia —decía Severo Ochoa— de que jamás llegaremos a saberlo todo».

La biología de un organismo no es reducible al ADN. Y un ser humano no es reducible a su biología. Un famoso genético ha escrito —comenta M. Vicedo— que el Proyecto Genoma nos permitirá conocer cómo deletrear “humano” (Zinder, 1990), pero lo bien cierto es que conocer las secuencias de bases de un genoma ni siquiera nos permite conocer cómo deletrear “ser”, mucho menos entonces cómo deletrear “ser humano”. El código genético no contiene la clave para descifrar lo que nos hace humanos, porque la naturaleza humana no se reduce a biología, mucho menos a bioquímica. Ni las secuencias de bases son todo lo que hay en biología, ni la biología nos hace lo que somos.

Los biólogos no pueden olvidar los aspectos sociales y ambientales de todo proceso, incluso de la mayoría de las disfunciones físicas o enfermedades. La información y la tecnología que se desarrollen gracias al Proyecto Genoma, sin duda alguna ayudarán al avance en muchas áreas de la genética médica, pero no van a solucionar aquellos problemas donde el entorno social tenga un papel importante en el inicio o desarrollo de un proceso.

¿DESMITIFICANDO LA NATURALEZA HUMANA?

Hemos de reconocer que se ha abierto una página trascendente en la historia humana y que la Genética ha comenzado a poder actuar en el santuario más oculto de ese hecho maravilloso que llamamos simplemente “vida”, más aún se ha abierto también la posibilidad de poder penetrar y actuar en lo más recóndito del ser humano, desmitificando de alguna manera la propia naturaleza humana e intentando desvelar el misterio de la vida humana. Es un hecho realmente fascinante y hasta cierto punto

estremecedor (Gafo, J. 1993). Ello nos invita a un honesto autoexamen de los motivos para interferir en nuestra naturaleza mediante esta nueva tecnología biomédica.

No se puede negar que los nuevos conocimientos aportados por la Genética van a significar una contribución muy importante en la lucha contra las enfermedades. Es indiscutible también que todo progreso científico y técnico es una espada de doble filo y crea problemas en un nivel nuevo (Abrisqueta y Aller, 1988). El que surjan estos problemas no debe ser nunca óbice para no embarcarse en el campo de la investigación, y el conocimiento de las implicaciones negativas no debe paralizar el avance. Pero se nos exige siempre ser perspicaces en las aplicaciones de la ciencia y ser capaces de moderar nuestras expectativas (Gafo, J. 1993).

La ciencia intenta descubrir la más íntima constitución biológica del ser humano. La Genética podrá ayudar, pero nunca podrá sustituir al esfuerzo humano y a la exigencia ética de utilizar los nuevos conocimientos al servicio del hombre, cuya dignidad y su intrínseco valor deben ser siempre proclamados y defendidos.

REFERENCIAS

Abrisqueta, J.A. "Repercusión de trastornos genéticos en el comportamiento humano". *Ciencias del Hombre*. Cuaderno n° 8. 9-23. 1987.

Abrisqueta, J.A. "Los desafíos de la nueva genética" en el libro *Aula de Cultura*. Bilbao. 115-138. 1988a.

Abrisqueta, J.A. y Aller, V. "Directrices éticas de la manipulación genética" en el libro *Fundamentación de la Bioética y Manipulación Genética*. Universidad Pontificia Comillas. Madrid. 177-194. 1988b.

Abrisqueta, J.A. "La cooperación internacional y el Proyecto Genoma". *Sístole*. n° 11.3. 1990.

Abrisqueta, J.A. "El embrión humano: estatuto antropológico y ético", en el libro *Conceptos Fundamentales de Ética Teológica*. Edit. Trotta. Madrid. 439-455. 1992.

Abrisqueta, J.A. "Prevención de las Deficiencias. Consejo Genético". *Acta Pediátrica Española*. vol 51. n° 1. 7-10. 1993.

Adams, M.D., Dubnick, M. y col. "Sequence identification of 2.375 human brain genes". *Nature*. vol. 355. 632-634. 1992.

CCM92. "Chromosome Coordinating Meeting 1992". Cuticchia, Pearson y Klininger, editores. *Genome Priority Reports*. Vol. 1. Karger. Basilea. 1993.

Cohen, D., Chumakov, I. y Weissenbach, J. "A first-generation physical map of the human genome". *Nature*. vol. 366. 298-701. 1993.

Cruz-Coke, C. "A general diagram of the human genome". *Journal of Medical Genetics*. 27. 388-389. 1990.

Culotta, E. y Koshland Jr., D.E. "p. 53 Sweeps Trough Cancer Research". *Science*. vol. 262. 1958-1961. 1993.

Cuticchia, J., Chipperfield, M.A. y col. "Managing All Those Bytes: The Human Genome Project". *Science*. Vol. 262. 4748. 1993.

Dobzhansky, Th. *Las bases biológicas de la libertad humana*. El Ateneo. Buenos Aires. p.114. 1957.

Endo, I., Soeda, E., Murakami, Y. y Nishi, K. "Human genome analysis system". *Nature*. vol. 352. 89-90. 1991.

Gafo, J. "Problemas éticos del Proyecto Genoma Humano" en el libro *Ética y Biotecnología*. Universidad Pontificia Comillas. Madrid. 203-226. 1993.

Gilbert, W. "La secuenciación del Genoma Humano. Situación actual" en el libro *Proyecto Genoma Humano. Ética*. Fundación BBV. Bilbao. 55-61. 1991.

Grisolía, J.S. "La humanidad en busca de significado" en el libro *Proyecto Genoma Humano. Ética*. Fundación BBV. Bilbao. 199-218. 1991.

"Human Genetics at the Whitehead". *Nature Genetics*. Vol.5. n° 3. 205-206. 1993.

McKusick, V.A. *Mendelian Inheritance in Man*. Baltimore. 1992.

Nowak, R. "Mining Treasures from Junk DNA". *Science*. vol. 263. 608-610. 1994.

Polymeropoulos, M.H., Xiao, H. y col. "Chromosomal distribution of 320 genes from a brain cDNA library". *Nature Genetics*. vol.4.381-386. 1993.

Searle, A.G., Edwards. J.H. y Hall, J.G. "Mouse homologues of human hereditary disease". *Journal of Medical Genetics*. 31. 1-19. 1994.

Serra, A. "El punto de vista católico en sus implicaciones éticas" en el libro *Proyecto Genoma Humano. Ética* Fundación BBV. Bilbao. 131-138. 1991.

Vicedo, M. "Proyecto Genoma Humano: medicina predictiva y ética preventiva". *Arbor*. n° 544. 181-207. 1991.

Watson, J.D. "The Human Genome Project: Past, present and future". *Science*. vol 248. 44-49. 1990.

Yela. M. "Inteligencia y Sociedad: Subnormales y superdotados" en el libro *Ética y Biología*. Madrid. p.328. 1981.

Zinder, N.D. "The Genome Initiative: How to Spell Human". *Scientific American*. 263. 96. 1990.