

Conferencia Magistral “Miguel F. Jiménez”

El paradigma de la medicina moderna: La genética molecular*

Luis Benitez-Bribiesca**

En 1845, hace apenas siglo y medio, el doctor Miguel F. Jiménez, en memoria y en honor de quien anualmente se dicta esta conferencia, señalaba en su histórico discurso inaugural de la cátedra de Clínica Médica en la Escuela de Medicina, que habría de iniciar a sus alumnos en las técnicas más novedosas de investigación clínica. Se refería a los descubrimientos de Auenbrügger y de Laënnec. El primero había descrito en 1761 en su *“Inventum novum ex percussione thoracis humani...”* el método de la percusión del tórax; el segundo, en su libro *“De l’auscultation mediate”* publicado en 1819, proponía el método de la auscultación para el diagnóstico de las enfermedades cardiopulmonares. Eran las técnicas más novedosas y avanzadas para explorar al enfermo y prometían, como él mismo mencionara, “conferir al médico la facultad de ver hasta el interior de los órganos como si el cuerpo humano fuese transparente”. Esos novísimos métodos, para su tiempo, permitían al médico obtener signos confiables para elaborar diagnósticos certeros, los que junto con la autopsia ofrecían la posibilidad de comprobar la lesión anatómica. El paradigma de la medicina de entonces era el descubrir la lesión de los órganos. Jiménez deseaba, en su flamante cátedra, utilizar los mejores métodos y preparar a sus alumnos con las ideas más avanzadas de la medicina de su época. Pero qué ajeno estaba el ilustre académico, de que en los siguientes 15 decenios, la medicina habría de transformarse radicalmente. Ahora, la transparencia del cuerpo ha dejado de ser la frase metafórica de

Jiménez, convirtiéndose en un hecho real con los rayos X, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear. Sin embargo, ésas y otras conquistas tecnológicas en el área médica, palidecen ante la gran aventura científica de editar la magna enciclopedia de todo nuestro código genético. Seguramente, si el doctor Jiménez hubiese pronunciado su discurso hoy, habría abordado el tema de la genética molecular.

Los cambios se sucedieron con rapidez inusitada desde que hace casi un siglo, la microbiología y la inmunología permitieron entender y luego controlar un buen número de las enfermedades infecciosas prevalentes entonces. La patología del órgano, de Morgagni se transformó en la patología de la célula, de Virchow; los procesos patológicos funcionales encontraron su explicación en las alteraciones de los potenciales eléctricos y en los cambios bioquímicos. Así vio la luz la fisiopatología y la bioquímica patológica, y con ello se abrió el cauce para establecer los métodos de diagnóstico y la terapéutica precisos y eficaces. Pronto la patología encontró nuevos derroteros y buscó el reducto de la enfermedad en la mitocondria, en el lisosoma y en las alteraciones de las moléculas. Vieron la luz la patología subcelular y la molecular, hacia la mitad de nuestro siglo. Pero sigilosamente la genética se infiltró en la medicina en la misma época, hasta que actualmente domina y ensombrece a las otras disciplinas para explicar la enfermedad humana. Ahora, mediante la manipulación de las moléculas de ADN con las enzimas de

* Dictada en la sesión solemne de recepción de nuevos académicos de la Academia Nacional de Medicina, el 29 de junio de 1994

** Académico numerario. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Instituto Mexicano del Seguro Social

restricción, y la tecnología de recombinación para obtener sondas moleculares de ácidos nucleicos, es posible estudiar con finura y precisión los genes normales y anormales en todas sus dimensiones. Nace así la genética molecular que encuentra aplicación en múltiples campos de la medicina. De las enfermedades congénitas a los padecimientos crónicos, de las enfermedades virales al cáncer y de las enfermedades degenerativas a la senectud, ya que se dispone de finas herramientas para hurgar en lo más profundo del código vital, y con ello, en el código alterado de la enfermedad. Nunca antes la medicina había contado con métodos tan extraordinarios para el estudio y el control de los procesos morbosos.

Paradigma o revolución científica

De acuerdo con Thomas Kuhn, la ciencia normal progresa por medio de etapas acumulativas, con pequeños saltos y algunos retrocesos dentro de un esquema conceptual general al que llama paradigma, es decir, un modelo o ejemplo al que se ajustan muchos fenómenos.

Pero una revolución científica que ocurre sólo de cuando en cuando tiene lugar al destruirse un paradigma y establecer uno nuevo, cambiando el curso del pensamiento. En la física, la relatividad y la mecánica cuántica cambiaron radicalmente los paradigmas de tiempo, espacio y materia, y por ello, fueron revolucionarios. Pero los grandes avances en la investigación biomédica, en general, han llenado vacíos del conocimiento en vez de descartar un modelo dice Bernard Davis, siguiendo el curso de la ciencia normal. Sin embargo, creo que la medicina moderna ha sido testigo de grandes revoluciones que han cambiado el concepto de enfermedad y con ello, han permitido estructurar un marco de referencia conceptual útil para hacerla avanzar y convertirla en la más joven de las ciencias. Se han cambiado los paradigmas del conocimiento y práctica médicas. Por ejemplo, en medicina, el paradigma galénico que persistió casi 1500 años, pretendía explicar la enfermedad por el desequilibrio de los humores y congestión de los órganos.

Vesalio, Harvey y otros, fueron en ese sentido revolucionarios del pensamiento científico al derribar el dogma galénico con la observación. Ahora,

la genética molecular, puede aceptarse como una revolución científica aún con los rígidos criterios de Kuhn, ya que en biología ha estremecido a los paradigmas de la evolución y de la mutación, y en medicina, ha cambiado el concepto del origen y la causa de la enfermedad. La genética molecular, además de considerarse como una de las grandes revoluciones científicas de nuestra época, debe entenderse como el paradigma de la medicina moderna.

Los orígenes

La semilla de la revolución genética en biología fue plantada cuando Oswald Avery y sus colegas, identificaron al material genético como ácido desoxirribonucleico en 1944. Esa semilla germinó cuando James Watson y Francis Crick descubrieron la estructura fundamental del ADN en 1953 y la planta floreció cuando en 1973, se introdujo la tecnología que permitía la manipulación ilimitada del ADN: la recombinación molecular.

En medicina las primicias del entendimiento del papel de los genes en la enfermedad ocurrieron en dos épocas. En 1903 Sir Archibald Garrod propuso, que una serie de padecimientos que denominó "errores congénitos del metabolismo", eran el resultado de errores en los factores genéticos responsables de la producción de "fermentos", o enzimas como ahora las conocemos. Posteriormente Linus Pauling y sus colaboradores en 1949, descubrieron una mutación en la codificación de la proteína de la cadena beta de la hemoglobina, responsable de la anemia de células falciformes. Este fue el nacimiento de la patología molecular, estrechamente ligada con la alteración puntiforme de un gen.

Desde los años 50 empezaron a aparecer en los libros de texto de medicina interna y de patología, primero con timidez y luego con profusidad, capítulos sobre los "errores congénitos del metabolismo" y acerca de defectos genético-moleculares de hemoglobinas y otras proteínas como la colágena, factores de coagulación y otros. Para 1958, ya se habían reconocido 412 alteraciones genéticas de las cuales en 103 se conocía la proteína enzimática afectada. En la actualidad, cerca de 4000 padecimientos genéticos y más de 200 defectos enzimáticos, están enlistados en el catálogo de McKusick.

Con esta copiosa información se originó una visión mecanicista y directa de la enfermedad, que podría esquematizarse en una secuencia lineal: ADN → ARN → Proteína → enzima → función, donde una alteración del ADN (gen) produciría un cambio específico de un ciclo enzimático y con ello una enfermedad determinada.

En la década de los 70, el uso de enzimas de restricción, las técnicas de recombinación molecular, la clonación de genes y los anticuerpos monoclonales, abrieron el paso para la búsqueda afanosa de genes normales y patológicos. Todo surgió de la bacteriología y la virología genéticas, que vieron los primeros éxitos de la ingeniería genética. La clonación génica es ahora práctica común, lo que ha permitido fabricar multitud de productos codificados por genes específicos como el de la insulina; con ello nació también la industria biotecnológica.

Estado actual

Las técnicas de inmunotransferencia, de reacción en cadena de la polimerasa y las de hibridación *in situ*, permiten identificar genes y localizarlos con precisión en su ubicación cromosómica. Ahora podemos entender con claridad la consecuencia de una delección, translocación o rearrreglo cromosómico en términos de función genética. En los últimos 20 años la cartografía cromosómica ha pasado de una gris nebulosidad a una asombrosa definición policrómica.

La disponibilidad y el uso juicioso de este armamentario ha rendido datos insospechados que nutren el conocimiento de la causa y el mecanismo de multitud de enfermedades, las que hace apenas unas décadas permanecían en la oscuridad de la ignorancia. Los éxitos más sobresalientes seguramente están en el campo del cáncer, con la caracterización de secuencias promotoras o protooncogenes y de secuencias supresoras o antioncogenes que explican en gran medida, los procesos de control de la replicación y de la diferenciación celular. Se han identificado numerosos genes con alteraciones puntiformes, delecciones y replicaciones que parecen ser la causa de algunos cánceres. Se conoce la estructura genética de muchos virus oncogénicos, como el virus del papiloma humano, y se está cerca de esclarecer su interacción con el genoma de la célula afectada. La capacidad de la célula maligna

para invadir y dar metástasis ya no es un fenómeno misterioso, sino que se explica por deficiencias de algunos genes como los de la familia ras y los nm-23; la resistencia de ciertos cánceres a la quimioterapia, se debe a las alteraciones de expresión de los genes MDR. La muerte celular programada o apoptosis, ignorada apenas hace un lustro, fenómeno indispensable para el mantenimiento de una población celular en equilibrio, está inhibida en las neoplasias malignas y es consecuencia de alteraciones de genes específicos de la familia ced y rpr. Por último, la susceptibilidad familiar a cánceres como de la mama, colon y estómago, parece estar relacionada con mutaciones o delecciones de ciertos genes como el p-53 y el p-16.

Ahora sabemos que se necesita la acumulación de numerosas alteraciones genéticas y cromosómicas para producir un cáncer clínico, según el modelo de Vogelstein. De pronto, la oncología, atrapada hace no más de 20 años en una caja negra de misterios celulares casi insosondables, se transformó, con la genética molecular, en un campo claramente iluminado y con rutas bien delineadas para incidir en forma precisa en la etiología, el diagnóstico, el pronóstico, la terapéutica y aún en la valoración del riesgo genético de los cánceres.

En otros campos de la medicina esta disciplina no ha sido menos pródiga. La identificación de los genes de la fibrosis quística, de la enfermedad de Huntington, de la distrofia muscular de Duchenne y la disección del genoma del virus de la inmunodeficiencia humana, constituyen ejemplos sorprendentes de los éxitos de la genética molecular. La posibilidad muy cercana de identificar genes de la enfermedad maniaco-depresiva, de la esquizofrenia, de la enfermedad de Alzheimer, así como algunos del comportamiento humano en el terreno de la sexualidad y de la agresividad, señalan ya el impacto de la genética molecular en esas áreas. Aún en el terreno de la epidemiología y de la medicina preventiva, la incursión de la genética molecular ofrece grandes perspectivas.

También en el campo del diagnóstico y la terapéutica se han abierto derroteros antes inimaginables. En los departamentos de patología clínica, la identificación de mutaciones, delecciones y amplificaciones génicas en numerosos padecimientos es ya práctica común y la terapéutica génica, aunque todavía se encuentra en el reducto del laboratorio, promete en cualquier momento hacer su entrada

trifunfal en la aplicación clínica. No cabe duda, la medicina moderna ha llegado al punto de confluencia de las ciencias biológicas por el camino de la genética molecular.

El futuro inmediato parece aún más promisorio. El proyecto del genoma humano, la aventura científica más formidable, que opaca al proyecto Manhattan y hace palidecer al proyecto Apolo, promete revelarnos la estructura de nuestros casi 100,000 genes dentro de unos cuantos lustros. Con ello el paradigma de la medicina moderna quedará firmemente establecido. Así, los optimistas del proyecto están convencidos de que se encontrarán las causas genéticas de la enfermedad, del envejecimiento y aún de la muerte. Se tendrán a la mano las técnicas de laboratorio para el diagnóstico preciso de las mismas, y por medio de la terapia génica se logrará la eliminación progresiva de la enfermedad, con lo que se extenderá el período vital hasta el máximo biológicamente factible. Aunque esta perspectiva parece más alucinante que veraz, la mayoría de los investigadores encaminan sus estudios precisamente por esa ruta.

La búsqueda afanosa de genes alterados en cualquier enfermedad, revela indudablemente la persecución obsesiva de esos objetivos. Todo parece ser cosa de tiempo y pronto contaremos con el listado de enfermedades donde se señale el gen marcador y su localización cromosómica. Será como un directorio telefónico con el nombre de la enfermedad y el dato cifrado de la secuencia de ADN alterada. Pero ese entusiasmo universal por descubrir la causa genética de la enfermedad está generando un cúmulo impresionante de datos y una competencia insensata entre los investigadores, la que casi no deja tiempo para la reflexión. Maddox, el editor de la revista *Nature*, señala que los presupuestos para obtener información genética abundan, pero aquellos para contemplar un marco referencial teórico son casi inexistentes.

El nuevo paradigma de la medicina y de la investigación biomédica, nos enfrenta a grandes interrogantes, unas de orden práctico y otras de tipo filosófico. Las primeras se refieren al costo y a la dificultad de integrar y luego aplicar los conocimientos de la gran biblioteca genómica. Los filósofos se enmarcan dentro del terreno de la ética, los derechos humanos y la eugenesia. Todos ellos son objeto de

profundos estudios por comités de expertos en esos temas. Pero, en esta época de entusiasmo desbordado por la genética molecular, pocos se atreverían a cuestionarse si en verdad este nuevo paradigma de la investigación biomédica será capaz de resolver el problema de la enfermedad. ¿Bastará con leer el código genético para entender y controlar la enfermedad? o dicho de otra manera ¿puede reducirse la enfermedad humana a cambios del código del ADN?

La genética y epigenética

El esquema mecánico y lineal con el que trabajan los geneticistas moleculares es simplista y está orientado a la resolución de interrogantes causa-efecto: un gen, una enzima y una función. Pero la explicación de los fenotipos complejos en organismos superiores como el humano reclama por lo menos del estudio de tres formas de operación del genoma. La primera es claramente monogénica, como ocurre con la anemia de células falciformes o la distrofia de Duchenne, en las que el entorno no desempeña papel alguno. La segunda es poligénica, es decir determinada por la interacción de muchos genes, como ocurre con el cáncer y la aterosclerosis; y la tercera es epigenética, es decir, la interacción de genes con señales externas del ambiente. La epigénesis implica un nivel de complejidad mayor que la interacción gen-gen, extendiéndose a la interacción entre genes y sus productos (las proteínas), y entre éstos y las señales externas del ambiente, incluyendo aquí la experiencia normal de cada individuo, es decir, su esfera mental. Las actividades poligénicas y epigenéticas no son lineales ni simplistas, por lo que tienen que concebirse y estudiarse en forma radicalmente distinta al enfoque monogénico. La vía epigenética supone estados progresivos de organización, cada uno dependiente del estado previo y de la formación de redes de interacción génica extraordinariamente complejas, que pudieran incluir a todo el genoma.

Las enfermedades monogénicas, donde el esquema simplista es válido, no constituyen más del 2% de la patología humana. Si consiguiéramos, con las promesas de la genética molecular eliminarlas todas, nos quedaríamos con el 98% de la patología sin resolver.

Los límites del paradigma genético

Es claro que la mayoría de nuestros padecimientos son poligénicos y epigenéticos, tienen claros determinantes ambientales por lo que no pueden ser abordados por un análisis genético simplista. La historia natural de las enfermedades más comunes y complejas revelan que éstas no son de origen genético, sino muy probablemente enfermedades de la civilización, como señalara Rene Dubos. Es innegable que en el fondo de su complejidad deberá encontrarse un sustrato genético, pero habrá que considerar que la alteración génica es necesaria pero nunca suficiente para explicarlas. Por ejemplo, los estudios en gemelos univitelinos señalan muy baja concordancia con la aparición de la mayoría de los cánceres o con la enfermedad cardiovascular. En ambos padecimientos existen grandes variaciones en poblaciones idénticas en el curso del tiempo, en localizaciones geográficas diferentes o en las olas migratorias. Es claro que estos y otros padecimientos son topo-específicos, ya que cuando una población migra adopta la patología del nuevo entorno y no manifiesta la que dictaría su estructura genómica. Los estudios epidemiológicos y los de la historia natural de la enfermedad, señalan que los agentes etiopatogénicos no son estrictamente genéticos sino ambientales en su mayoría. Es el entorno alterado el que amenaza la estabilidad de nuestro genoma, diseñado y adaptado por selección natural hace millones de años para un habitat completamente distinto al que hemos creado con el supuesto progreso tecnológico. Baste recordar, que cada célula de nuestro organismo debe reparar el daño oxidativo de su ADN inferido continuamente por radicales libres de oxígeno, a un ritmo impresionante que Bruce Ames ha calculado entre 109 y 106 impactos por día. ¿Hasta qué límite podría resistir el ADN el reto oxidativo de nuestro ambiente alterado?

El genoma humano fue diseñado hace 50,000 años y permanece inalterado. En la actualidad, partes de ese genoma adaptativamente útil en aquellas épocas, puede ser perjudicial. Por ejemplo, en el paleolítico, el hombre debería obtener alimento como cazador nómada y tenía que almacenar energía en forma de grasa para resistir prolongados periodos de ayuno. Ese mismo

genoma en una sociedad sedentaria y con dieta hipercalórica conduce al desastre de la obesidad, diabetes, aterosclerosis y otras enfermedades degenerativas. El mismo genoma estructuró un sistema de agresividad programada útil para la caza, la protección de la territorialidad y la competencia sexual. En una sociedad permisiva y repleta de satisfactores sexuales esa agresividad biológicamente útil se transforma en violencia insensata. Desde esta perspectiva, la enfermedad humana y la social aparecen como consecuencia de un cambio radical del estilo de vida, para el cual nuestro genoma no fue diseñado

¿Se vislumbra otro paradigma?

El torrente de luz que emana de los grandes éxitos de la genética molecular ha cegado al investigador biomédico y ha asombrado al clínico impidiéndoles ver otras alternativas. El genetista de laboratorio, cada vez más alejado de la clínica, está convencido de haber encontrado la forma simple y las herramientas adecuadas para desenmarañar la madeja de la enfermedad. Por otra parte, el médico práctico segregado de ese mundo de exones, intrones, codones y genes, (porque hasta su léxico le suena extraño), se enfrenta a pacientes, no a enfermedades, a los que debe ajustar el nuevo dogma de la ciencia médica. Sin embargo, ya se perciben los grandes huecos de ignorancia a los que la inmensa luz de la genética molecular no parece penetrar y estas son las redes de interacciones poligénicas y epigenéticas complejas en extremo e inseparables del ambiente.

Una nueva forma de estudiar y tratar la enfermedad sería por medio de una ecología fisiológico-molecular que permitiera conocer la interacción del organismo con su entorno. En la regulación epigenética, las grandes redes de genes y de sus productos, las células, los tejidos y los órganos, todos absorben señales del ambiente y responden con un comportamiento adaptativo. Wright ha señalado que la evolución no selecciona genes aislados sino interacciones génicas, las que a su vez interactúan con señales del entorno para fabricar continuamente rearrreglos de las complejas redes genéticas. Así, cuando el mundo presenta información para la cual el genoma y su red

epigenética interactiva no pueden fabricar una respuesta adecuada (por ejemplo ante el estrés oxidativo), el resultado es una mala adaptación, un estado regresivo, como lo llama Szent Gyorgy en su biología submolecular y finalmente, un estado de desequilibrio que es la enfermedad. Vista desde esa perspectiva, la enfermedad sería un intento frustrado del organismo para adaptarse fenotípicamente a un ambiente hostil para el cual no existen respuestas adecuadas. Por tanto, una estrategia dirigida al estudio de genes aislados como causa de enfermedad y a la lectura lineal de millones de bases púricas y pirimidicas, es necesaria pero incompleta.

Dada la naturaleza adaptativa del organismo, el nuevo paradigma de la investigación biomédica y consecuentemente de la medicina, deberá orientarse en el futuro a definir los límites de la adaptación genética y epigenética con relación al ambiente.

Epílogo

Sin lugar a dudas, la revolución genética ha cambiado el curso de la investigación biomédica y la forma de entender y diagnosticar a la enfermedad. Además, promete darnos un armamentario terapéutico novedoso y efectivo en el supuesto de que la genética molecular sea realmente la clave para solucionar el problema de la enfermedad humana. Este es el paradigma de la medicina moderna.

La genética molecular es punto de convergencia de todas las ciencias de la vida. Todas las respuestas se encuentran ahí, afirma Wade. En la gran curva de su círculo es al mismo tiempo origen y fin de las interrogantes vitales. Pero como advierte Medawar a propósito de los límites de las ciencias, ésta no será capaz de responder a las interrogantes ancestrales de la existencia y de la conciencia humanas.

Por ello para la medicina, la genética molecular es también una dualidad: es convergencia pero también divergencia. Por ahora todo parece confluir en la información codificada de la molécula de ADN, y de ahí, la búsqueda tenaz de su lectura lineal. Pero el concepto holístico del individuo y de su enfermedad parecen haberse pulverizado. ¿Será necesaria una nueva revolución y otro

paradigma para entender a la enfermedad humana como un todo? Es difícil un presagio tan temerario, pero a manera de reflexión, que no de respuesta, resumo un párrafo de Octavio Paz sobre el concepto del hombre ante la ciencia moderna:

"el viejo equilibrio -o más exactamente: el viejo, ligero y fecundo desequilibrio entre el alma y el cuerpo- se ha roto. Todas las civilizaciones han conocido el diálogo -hecho de conjunciones y disyunciones- entre el cuerpo y el no cuerpo. Nuestra cultura es la primera que ha pretendido abolir ese diálogo por la supresión de uno de sus interlocutores; el alma. O si se prefiere un término neutro: el no-cuerpo. El cuerpo se ha convertido más y más en un mecanismo y lo mismo ha ocurrido con el alma. Cambios en genealogía del hombre; primero, criatura de Dios; después, resultado de la evolución de las células primigenias; y ahora mecanismo. La inquietante ascensión de la máquina como arquetipo del ser humano dibuja una interrogación sobre el porvenir de nuestra especie".

Y ahora, parafraseando al poeta, propongo una síntesis para meditar:

Cambios en la genealogía de la enfermedad: primero castigo de los dioses, después desequilibrio humoral; más tarde alteraciones del órgano; posteriormente cambios celulares y bioquímicos; hoy alteraciones de los genes. La inquietante entronización de la máquina genética como explicación de todo el quehacer del hombre y de su enfermedad, dibuja una interrogación, no sólo sobre la medicina del futuro, sino sobre el concepto de la naturaleza humana.

Referencias

- Stroman RC. Ancient genomes, wise bodies, unhealthy people: limits of a genetic paradigm in biology and medicine. *Pers. Biol. and Med.* 1993; 37: 112-145.
- McKeown T. *The Origins of Human Disease*. New York: Basil Blackwell, Inc. 1988.
- Weatherall DJ. *The new genetics and clinical practice*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1982.
- Tauber AI, Sarkar S. The human genome project: has blind reductionism gone too far? *Pers. Biol. and Med.* 1992; 35: 220-235.
- Gillespie JH, Turelli M. Genotype-environment interactions and the maintenance of polygenic variation. *Genetics* 1989; 121: 129-138.

- Gottlieb G.** Individual Development and Evolution: The Genesis of Novel Behavior. Oxford: Oxford Univ. Press. 1992.
- Caskey TC.** DNA-based medicine: prevention and therapy. In *The Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, edited by D.J. Kevles and L. Hood. Cambridge, Mass: Harvard Univ. Press. 1982.
- McKusick VA.** Human Genetics. Englewood Cliffs, N.J: Prentice-Hall. 1964.
- Watson JD, Crick FHC.** Molecular structure of nucleic acid; a structure for DNA. *Nature*. 171: 737-8, 1953.
- Wright S.** The physiology of the gene. *Physiological Reviews* 1941; 21:487-527.
- Eaton SB, Konner M.** Paleolithic nutrition. *The New Engl. J. Med.* 1985; 12: 283-389.
- Maddox J.** Finding wood among the trees. *Nature* 1988; 333:11.
- Yager TD, Nickerson DA and Hood LE.** The human genome project: creating an infrastructure for biology and medicine. *TIBS* 1991; 16:454-461.
- Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, y col.** Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 1990; 249:912-915.
- Oliner JD, Kinzler EC1V, Meltzer PS, y col.** Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358:80-83.
- Knudson A.** Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res.* 1985; 45:1437-1443.
- Ames BN, Gold LS.** Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. *Mut. Res.* 1991; 260:3-16.
- Hill JS, Hayden MR, Frohlich J. et al.** Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991;11:290-297.
- Wolf S, and Bruhn JG.** The Power of Clan. New Jersey: Transactional Publishers, 1992.
- Sagan L.** The Health of Nations. New York: Basic Books, 1987.
- Neel JV.** Priorities in the application of genetic principles to the human condition: a dissident view. *Persp. Biol. Med.* 1991; 35:49-67.
- Bishop JE, Waldholz M.** Genome. Touchstone. Simon and Schuster Bld. Ed. New York, N.Y. 1st. ed. 1991.
- Davis BD.** The Genetic Revolution. Scientific Prospects and Public Perceptions. The Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore, Md. 1991.
- Thomas L.** The Fragile Species. Ed. Collier Books MacMillan Publishing Co. New York, N.Y. 1992.
- Paz O.** La llama doble. Ed. Seix Barral. Barcelona España 1993.
- Medawar P.** The Limits of Science. Ed. Oxford University Press. 1984.
- Wade N.** E1 Ultimo Experimento. Noema Ed. SA Ia. Ed. Mex. 1980.
- Kuhn TS.** La Estructura de las Revoluciones Científicas. Breviarios del Fondo de Cultura Económica. 6a ed. traducida. 1985.
- Dubos R.** El Hombre en Adaptación. 2a ed. en español, aumentada, 1989. Fondo de Cultura Económica, 1989.
- Wagner JR, Hu Ch Ch, Ames B.** Endogenous oxidative damage of deoxycytidine in DNA. *Proc. natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 3380-3384.
- Mann Ch. C.** Behavioral Genetics in Transition. *Science* 1994; 264:1686-1689.
- Bouchard Jr. T.J.** Genes, Environment and Personality. *Science* 1994; 264: 1700- 1701.
- Plomin R, Owen MJ, McGuffin P.** The Genetic Basis of Complex Human Behaviors. *Science* 1994; 264:1733-1739.