

Terapia génica: una opción de tratamiento y una controversia ética

Gene therapy: a treatment option and an ethics controversy

Camilo Andrés Agudelo Vélez¹, Lina María Martínez Sánchez²

Resumen

La terapia génica es un procedimiento innovador que esboza en su aplicación conflictos potenciales de orden médico, ético, económico y social. Puede ser definida como la transferencia de genes a células humanas específicas con el objetivo de producir un efecto terapéutico con el que se pueda corregir un defecto genético.

Desde una perspectiva biológica y terapéutica aislada, la terapia génica implica consecuencias valorables estrictamente al momento de la manipulación. A pesar de la seguridad para la intervención génica, emerge una consideración ética, que si bien ha de estar presente en cualquier tipo de terapia, en la terapia génica, por su naturaleza, se hace relevante. Es posible un cambio de la selección natural y de la especie; presupuestos que han mantenido la variabilidad de nuestro material genético y han permitido la diversidad de la humanidad, la emergencia del principio de autonomía y el ejercicio de la dignidad humana a través de la libertad.

Una terapia, cualquiera que sea, surge para volver al individuo a un estado saludable; debe realizarse en función del bien del hombre y no en detrimento de este o en la búsqueda irresponsable de solo su bienestar.

Palabras clave: Terapia génica, bioética, beneficencia, riesgo.

Abstract

Gene therapy is an innovative procedure entailing in its usage potential medical, ethical, financial and social conflicts. As a therapeutic tool, it can be defined as the transfer of genes to specific human cells with the goal of producing a therapeutic effect with which a genetic defect can be corrected. There are two goals in gene therapy. Somatic cell therapy and stem

¹ Médico y cirujano. Candidato a magister en Administración en Salud. Docente interno Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia). Coordinador de Docencia e Investigación Clínica Universitaria Bolivariana. camilo.agudelo@upb.edu.co

² Bacterióloga; especialista en Hematología y Banco de Sangre. Docente titular Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia). Coordinadora Semillero de Investigación Facultad de Medicina.

Correspondencia: Lina María Martínez Sánchez. Docente Titular. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Cll 78 B No. 72 A 109 Robledo, Bloque B 5to piso, Medellín (Colombia) linam.martinez@upb.edu.co

cell therapy. The first aims at healing cells in non-germ line organs and tissues. Stem-cell gene therapy aims in turn to heal this cell line in order to impact on the offspring.

From an isolated biological and therapeutic perspective, this tool, because of the genetic material of sex chromosomes, brings unassessed or assessable consequences strictly when handling. Despite safety for genetic interventions, ethical considerations arise, that even though always present in any type of therapy, in gene therapy it becomes particularly important because of its efficacy. It is the generation of a relaxation in natural and species selection, which have maintained the viability in our material and allowed for the genetic diversity of humanity, the emergence of the principle of autonomy and the exercise of dignity through freedom.

All therapies are supposed to return the individual to a healthy state. The development of gene therapy must be based on the good for man and avoid its detriment or the irresponsible quest for their wellbeing. Therefore, in every treatment option responding to the ethical controversy, positions must be agreed upon. This is possible with a widely informed society. By being informed, it is meant the dissemination of information in a way that is understandable and that covers all areas: scientific, commercial, medical, ethical, legislative, civil and political. This is a situation that does not match our reality.

Key words: Therapy, gene, bioethic, beneficence, risk

La biología actual sostiene que todo ser vivo resulta de la interacción de su genoma con el medio ambiente, historia o circunstancias.

Carlos Valenzuela

ANTECEDENTES

La *terapia génica* puede ser definida como la transferencia de genes a células humanas específicas con el objetivo de producir un efecto terapéutico con el que se pueda corregir un defecto genético (1, 2). Para aplicar la terapia génica se requiere, en primer lugar, identificar el gen o grupo de genes causantes de la alteración (2, 3). Una vez identificado el gen defectuoso se inicia la transferencia de la copia funcional del gen mediante un transportador que sea capaz de entrar al núcleo de la célula (4, 5).

Hay dos objetivos de la transferencia en el marco de la terapia génica: terapia de células somáticas y terapia de células germinales. La primera pretende curar las células de órganos y tejidos que no correspondan a la

línea germinal; la segunda pretende curar este linaje para impactar, a su vez, a la descendencia (6, 7).

Mientras que la terapia aplicada a las células somáticas propende por resultados altamente predecibles y con poco impacto, desde el ámbito biológico sobre la descendencia, la terapia génica basada en material genético de cromosomas sexuales implica consecuencias valorables de manera estricta al momento de la manipulación.

A pesar de la seguridad para la intervención genética emerge una consideración ética, que si bien ha de estar presente en cualquier tipo de terapia, en la terapia génica, por su eficiencia, se hace relevante.

Es posible la generación de una relajación de la selección natural y en la especie; principios que han mantenido la variabilidad de nuestro material y ha permitido la diversidad genética de la humanidad.

Este dilema ético ha sido abordado previamente, como es el caso de Mary Warnock, quien ocupó un alto cargo en la denominada Comisión de Investigación sobre Fecundación y Embriología Humana, a partir de la cual se gestó el término jurídico, sin connotaciones de carácter biológico o médico, de “pre-embrión”; muchos políticos y activistas han permitido la reproducción asistida por el método de fecundación *in vitro* y transferencia de embriones. Bajo esta condición se posibilita la creación, manipulación y destrucción de embriones humanos hasta el día 14 de la fecundación (6).

Si bien no ha sido posible dirimir absolutamente las cuestiones éticas, se hace necesario hacer una aproximación desde la jurisprudencia, buscando con ello garantizar a la sociedad que no estamos abocados a una época en la que la intervención manipulada, controlada y regulada del material genético de la raza humana alcanzará niveles de desorganización y totalmente pobres de modulación. Cabe entonces la generación de normas nacionales e internacionales que salvaguarden la integridad del patrimonio de la humanidad, la información genética.

Aunque los inicios de la terapia génica se remontan a 1980, cuando Martin Cline realizó un intento fallido de curación de dos enfermos de talasemia mediante esta técnica sin autorización previa (8-10), la aprobación del primer protocolo clínico con la inserción de un gen en un ser humano fue realizada en enero de 1989. La solicitud fue presentada por Anderson, Blaese y Rosenberg y no era propiamente una terapia génica. En septiembre de 1990, los mismos autores realizaron el primer ensayo clínico de terapia génica con resultado exitoso; la paciente era una niña de 4 años con deficiencia de adenosina desaminasa, enfermedad re-

cesiva muy rara que provoca una inmunodeficiencia combinada grave. El tratamiento consistió en introducir el gen, y aunque los resultados fueron positivos y la niña pudo llevar desde entonces una vida normal, el tratamiento requirió ser repetido. Desde entonces cientos de pacientes han recibido terapia génica para diversas afecciones en todo el mundo. En los últimos años se han realizado ensayos para algunos trastornos hereditarios como la fibrosis quística, hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Gaucher y la distrofia muscular de Duchenne. Sin embargo, se hace necesario traer a colación otro elemento para el cierre de la brecha entre la terapia génica como opción terapéutica y como controversia ética (9, 11,12).

El concepto de epigenética en un sentido extenso nos remonta al estudio de los factores no genéticos que intervienen, con igual y tácita importancia, en la determinación de la *ontogenia*. El término fue acuñado por Waddington (7) en 1953 para referirse al estudio de las interacciones entre *genes* y ambiente que se producen en los organismos; estas interacciones pueden interrumpir el lazo conector de la terapia génica y explican la aparición de algunas enfermedades. Es el caso de los mecanismos de *regulación genética*, que no implican cambios en la secuencias de ADN. Por ejemplo, la dependencia contextual de los procesos embriológicos con materiales genéticos (13,14), propiedades genéricas físicas y autoorganizativas celulares y tisulares, y actores externos como temperatura, humedad, luz, radiación, entre otras.

Incluir estos elementos adicionales en las opciones diagnósticas y terapéuticas de los trastornos susceptibles de manejo genético exige, a su vez, la intervención de un sinnú-

mero de dificultades metodológicas que deben ser consideradas al momento de decidir la utilización de estos métodos; entre ellas se encuentra la garantía de que la introducción del gen sea únicamente en las células diana, que se haya determinado la fracción de células que deben ser corregidas para obtener un beneficio clínico, la consideración sobre la sobreexpresión del gen con resultados citotóxicos, la determinación del tiempo de expresión del gen introducido y el análisis de la existencia de activación de la respuesta inmune contra el gen introducido o el vector empleado, entre otras (8).

COMPONENTES ÉTICOS DE LA TERAPIA GÉNICA

Ahora bien, biológicamente, la terapia génica propende por una opción para un grupo amplio de pacientes, pero, a su vez, nos remonta a una pregunta por el paciente biológicamente enfermo pero éticamente digno.

Si analizamos el concepto de ética, nos encontramos con un nexo vital, la libertad humana como autodeterminación axiológica. A partir de la cual una persona libre se convierte, por ese mismo hecho, en el verdadero autor y responsable de su conducta. Asimismo, la determina en función de los valores que previamente ha asimilado como producto un modelo universal o patrón de *comportamiento* de la realidad y nos puede decir cómo se va a comportar dicha realidad. Por tanto, así pues, la ética no nos “indica literalmente” cómo se comporta un sujeto sino como “debe” actuar un sujeto (15).

De acuerdo con esto, se dice que la condición previa de la libertad en un individuo es la captación y asimilación de los valores.

En la medida en que un individuo amplía su horizonte axiológico podrá ampliar paralelamente el campo de su propia libertad, y frente a él se ejemplifica su accionar, específicamente en el relacionado con los actos humanos; aquellos que son ejecutados consciente y libremente, es decir, en un nivel racional. Son resultado del uso de facultades específicas, como son la inteligencia y la voluntad (16,17).

Cabe ahora preguntarnos qué cuestiones morales y obligaciones hacia el hombre, como actos humanos, surgen como resultado de la terapia génica. Una terapia, cualquiera que sea, surge para volver al individuo a un estado saludable. El desarrollo de la terapia génica debe realizarse en función del bien del hombre y no en detrimento de este o solo en la búsqueda irresponsable del bienestar (10, 18,19).

Para poder alcanzar los objetivos de la terapia génica es necesario superar los problemas éticos basados en un marco jurídico; como el de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (Unesco, París, 11 noviembre de 1997):

Las investigaciones sobre el genoma humano y sus aplicaciones abren inmensas perspectivas de mejoramiento de la salud de los individuos y de toda la humanidad, pero destacando que deben, al mismo tiempo, respetar plenamente la dignidad, la libertad y los derechos de la persona humana, así como la prohibición de toda forma de discriminación fundada en las características genéticas (8, 20, 21).

El mejoramiento de la salud debe trascender el tácito elemento gramatical, pues si solo nos abocamos a él de manera reduccionista, perdemos consideraciones relevantes

en el ejercicio bioético de las implicaciones de la terapia génica. El estado saludable o su mejoramiento hacen referencia al nivel de eficacia funcional o metabólica de un organismo tanto a nivel micro o celular como en el macro o social. Por tanto, el término salud y bienestar abarca el estado biopsico-social y los aspectos que un individuo desempeña en armonía con el medio ambiente, sus pares y las relaciones sociales (22).

La terapia génica es un procedimiento innovador que esboza en su aplicación conflictos potenciales de orden médico, ético, económico y social. El progreso que ha tenido en los últimos años ha generado interrogantes que suscitan gran incertidumbre en diversos sectores de la sociedad respecto al alcance y límite de esos avances científicos (14, 23, 24). A esta situación se suma que la normatividad y legislación existentes para estas actividades son inapropiados o inexistentes, por lo que los científicos deben autorregularse de acuerdo con sus propias creencias y convicciones.

Principio de respeto en la terapia génica

A la hora de analizar bioéticamente cualquier enfermedad genética deben considerarse al menos los siguientes factores: grado de probabilidad de que el daño ocurra, gravedad del daño si este ocurriera, edad que tendrá la persona cuando el daño ocurra, posibilidades de tratar o prevenir la enfermedad, entre otros (9, 25).

El primer factor apela a dos dimensiones: incertidumbre y efecto en los objetivos. La incertidumbre como condición de desconocimiento a pesar de información basal de relevancia que representa, a su vez, la oportunidad de conocer la mayor cantidad

posible de efectos sobre los resultados. Sin embargo, esta concepción es bastante lineal, reduccionista y positivista (26, 27). En terapia génica, como se esbozó en el apartado de epigenética, hay otros factores determinísticos de gran poder.

Si bien la tecnología médica ha posibilitado avances científicos enfocados en el conocimiento de la historia natural de las enfermedades, el establecimiento del grado de afectación o severidad en la presentación clínica de una patología o la evaluación del efecto requieren de la formación de una opinión sobre el evento o sobre el conjunto de circunstancias que no han ocurrido todavía (16). No hay una “única respuesta correcta”, puesto que el futuro no ha ocurrido todavía. La probabilidad de riesgo de severidad no puede medirse, solo estimarse. En tanto, los efectos beneficiosos, incluso los adversos, no pueden garantizarse.

Principio de justicia en terapia génica

El principio de justicia en terapia génica debe ser el mismo que se manda en todas las áreas de la medicina, ya que el problema ético de la terapia génica consiste en que la eficacia clínica no ha sido todavía demostrada. A pesar de los numerosos protocolos se pueden producir daños irreversibles. Y no todos los tratamientos con terapia génica han sido exitosos, se ha visto que hay riesgos (28, 29).

Debido a estos riesgos se afecta al principio de justicia del Informe de Belmont, ya que se complica la equidad en la distribución de quien merece la aplicación de la terapia génica (8, 30, 31). El principio de justicia busca usar procedimientos razonables, no explotadores y bien considerados para asegurar

que su administración sea correcta, no solo en términos de *costo-beneficio*, sino y en demasía, respondiendo a intereses supremos de generación de efectos sobre el bien y no solo sobre el bienestar de los sujetos.

Principio de beneficencia en terapia génica

De acuerdo con los principios de Belmont, *beneficencia* se define como los actos de bondad o caridad que van más allá de la estricta obligación, para lo cual existen dos reglas generales como expresiones complementarias de beneficencia: el no haber algún tipo de daño y el de acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles (31). Claude Bernard dice que no se debe lastimar a una persona, no importa qué beneficios pudiera traer a otros (32). El juramento hipocrático exhorta a los médicos a “beneficiar a sus pacientes de acuerdo a su conocimiento”. Por lo que el aprender qué beneficiará puede requerir exponer a personas a riesgo. Esto genera un dilema respecto a decidir cuándo se justifica buscar ciertos beneficios a pesar de los riesgos que puedan implicar y cuándo se deben ignorar los beneficios a causa de los riesgos. Así pues, aproximarse a la terapia génica desde el principio de beneficencia implica reconocerla como una tecnología de innovación pero con problemas éticos que deben ser resueltos para equilibrar los riesgos con los beneficios que pueda tener su aplicación para la cura de una enfermedad (8, 17, 33, 34).

Principio de autonomía en terapia génica

Desde el mismo Informe de Belmont, el respeto por la autonomía significa admitir una *excedencia* del ser humano respecto de toda otra realidad material o viviente. Dicha excedencia no se identifica con la suma

de las capacidades inherentes a la especie humana, explicación meramente biológica y evolucionista (35). Es dada por el hecho mismo de tener un individuo *humano*, portador de humanidad expresada en el curso de su existencia –iniciada mucho antes del día 14 como consideramos nosotros– y que permanece intacta aun cuando sus capacidades queden comprometidas en su manifestación por patologías u otras causas contingentes, e incluso por la estimación probabilística de un riesgo aun no expresado.

Para respetar la autonomía se debe obtener consentimiento libre e informado del paciente, apelando también a principios fundamentales como el de la privacidad y la confidencialidad de los datos obtenidos, la exclusividad de uso de material genético, conocimiento claro y extenso de consecuencias y riesgos, voluntad libre de retiro y expresión volitiva de aceptación o rechazo, independiente de la fase, de los procedimientos a los cuales será sometido él como paciente o su tutoriado (18, 36).

MARCO LEGAL DE LA TERAPIA GÉNICA

Es importante referirse a la importancia, más que a su citación técnica, del componente legal que regula la terapia génica. Si bien no es el objetivo de esta revisión, es imperativo remontarse a la legislación para que la aplicación de esta terapia sea uniforme a nivel mundial y para evitar que se generen nichos o paraísos para la experimentación y aplicación abusiva de técnicas de ingeniería genética, en especial en países en vías de desarrollo, donde los controles estatales son menos estrictos, pero cuyas consecuencias a largo plazo podrían afectar a toda la humanidad (9).

El marco jurídico de la terapia génica deberá orientarse siempre a través de principios generales, como lo son la protección a la inviolabilidad del ser humano y de sus derechos, la confidencialidad de la información genética, la autonomía de la voluntad, el consentimiento informado, la equidad al acceso de la tecnología y la no comercialización del cuerpo humano, así como el respeto a su dignidad como máximo principio orientador (37, 38).

ARGUMENTO EVOLUTIVO

Cabe ahora retomar una última esfera técnica que alimenta la discusión, un argumento evolutivo de sustento teórico. El hombre en su evolución ha ido cambiando su patrimonio genético por medio de mutación, selección y migraciones. Todo ello bajo la dirección de una selección natural que filtra y criba a los “mejores”, los más adaptados (20, 39, 40).

Así, el patrimonio genético ha ido alcanzando rangos más complejos y explicados por la evolución. Sin embargo, ahora el hombre pretende manipular genes en los nuevos descendientes; pareciere con ello que podría adquirir un papel supremo sobre la evolución, e inclusive connotaría una categoría en la cual su aplicación perduraría en el tiempo (8, 41- 43) ¿Es necesario entonces obviar el comportamiento mantenido por el orden natural durante miles de años de evolución? No es requisito emitir respuesta alguna bastará devolverse a la información presentada y sumar la esfera técnica y procedimental, la rata de beneficios netos, los dilemas éticos y el potencial riesgo de vulnerar los principios éticos como mínimos requerimientos para orientar un ejercicio responsable de las nuevas terapias, junto

con la importancia legislativa y la recordación de una historia evolutiva (41, 44, 45).

A modo de conclusiones podemos citar algunos elementos finales. Al valorar los beneficios y los riesgos de los tratamientos génicos, una vía científica nos hará estar de acuerdo con su aplicación. La impotencia, la angustia y el dolor de ver cómo seres queridos se mueren sin poder auxiliarles nos obliga a saltar barreras en nuestra concepción de lo éticamente justo para soñar con que si al menos fue posible ayudarles en llegar a la felicidad utópica, habremos alcanzado también la nuestra (23, 46, 47).

El desarrollo de la terapia génica habrá de terminar con muchos de los planteamientos enunciados, siempre y cuando exista consenso respecto a que estos conocimientos deben ser utilizados en función del bien del hombre y no en detrimento de este o solo en la adquisición transitoria de bienestar.

A los interrogantes propuestos en este texto y muchos otros deberá darse una respuesta. Una con caracteres legislativos y fruto del consenso de todos los sectores representativos de la sociedad, para que sea acatada y para que el marco regulatorio que se establezca sea lo menos arbitrario posible; es decir, que no se limite la actividad científica y terapéutica de estas tecnologías, ni se incurra en un permisivo estado desenfrenado.

Es de vital importancia tender a que dicha legislación sea uniforme a nivel mundial; de no ser así se crearían nichos para la experimentación y aplicación abusiva de técnicas de ingeniería genética, en especial en países como el nuestro, donde los controles estatales son menos estrictos, pero cuyas consecuencias a largo plazo podrían afectar

a toda la humanidad (48, 49). Con caracteres éticos de respeto a la dignidad humana desde la concepción, derecho y respeto por la libertad y la autonomía y respondiendo al principio de benevolencia y justicia. Por tanto, habrá que consensuar la manera en que estos tratamientos puedan ser accesibles a toda la población y no se ejerzan abusivamente por parte de los laboratorios los derechos de propiedad intelectual (50).

Ello es posible con una sociedad que debe estar ampliamente informada. Al decir “informada” se hace referencia a la divulgación de la información de modo que sea comprensible y que abarque todos las esferas: científica, comercial, médica, ética, legislativa, civil y la política.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiación: Universidad Pontificia Bolivariana.

REFERENCIAS

- (1) Alméciga CJ, Sáenz H, Barrera LA. Estado actual, consideraciones éticas y perspectivas de la terapia génica en errores innatos del metabolismo. *Rev. Acad Colomb Cienc* 2006; 30 (117): 525-40.
- (2) Miller HI. Gene Therapy for enhancement. *Lancet* 1994; 344: 316-317.
- (3) Rozalén J, Fernández FJ, Ceña V, Jordán J. Aplicaciones de la terapia génica. *OFFARM* 2003; 22(10):142-50.
- (4) Modesto C. Terapia génica en reumatología pediátrica. *An Esp Pediatr* 2002; 56(6): 515-20.
- (5) Valenzuela CY. Ética científica de la terapia génica de individuos: urgencia de la cirugía génica del ADN. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1208-14.
- (6) Thorpe P, Stevenson BJ, Porteous DJ. Optimising gene repair strategies in cell culture. *Gene Ther* 2002; 9: 700-2.
- (7) Mejía O. *En el Jardín de Mendel Bioética. Genética humana y sociedad*. Medellín: Universidad de Antioquia; 2010.
- (8) Fernández Burillo S. *A la búsqueda del pre-embrión: informe Warnock*. Barcelona: Asociación Catalana de Estudios Bioéticos; 2004.
- (9) Kaminker P. Epigenetics: the science of heritable biological adaptation. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105 (6): 529-531.
- (10) Jordan B. *Los impostores de la genética*. Barcelona: Península; 2001.
- (11) Strachan T, Read AP. *Genética molecular humana*. Barcelona: Omega; 1999. p. 617.
- (12) Montiel R, Guzmán E, Mejía L, Ortiz MA, Paredes P. *Terapia génica y principios bioéticos*. Madrid: Bioeditora; 1995.
- (13) Podhajcer OL, Boyesen CE, Pitossi F. Aspectos éticos de la terapia génica. *Medicina* 1998; 58(2): 228-38.
- (14) Kohn AG, Outomuro D, Bortz J, Sánchez NI. Terapia génica: ¿tratamiento médico, eugenesia o higiene de la herencia? *Acta Bioeth* 2004; 10 (2): 143-53.
- (15) Rodríguez E. Terapia génica y principios éticos. *Acta Bioeth* 2003; 9(1): 69-79.
- (16) Kühne C, Moctezuma G, Prieto MJ. *Derecho genómico y su repercusión en condiciones de equidad*. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2006.
- (17) Rubanyi GM. The Future of human gene therapy. *Mol Aspects Med* 2001; 22(3): 113-142.
- (18) Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, Chiu CP, Harris CP, Waknitz MA et al. Clonally Derived Human Embryonic Stem Cells Lines Maintain Pluripotency and Proliferative Potential for Prolonged Periods of Culture. *Dev Biol* 2000; 227: 271-278.
- (19) Dettweiler U, Simon P. Points to consider for ethics committees in human gene therapy trials. *Bioethics* 2001; 15: 491-500.

- (20) Kimmelman J. Recent developments in gene transfer: risk and ethics. *BMJ* 2005; 330:79-82.
- (21) Templeton NS, Lasic D. Gene therapy. *Therapeutic mechanisms and strategies*. New York: Marcel Dekker; 2000.
- (22) Santos Alcántara MJ. Aspectos bioéticos del Consejo Genético en la Era del Proyecto del Genoma Humano. *Acta Bioeth* 2004; 10(2): 191-200.
- (23) Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Declaración mundial de Helsinki. En: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. *Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos*. Ginebra: CIOMS; 1993. p.57-58.
- (24) Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. *Informe Belmont: principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación*. Washington: Department of Health and Human Services; 1979.
- (25) Kohn GA, Otomurio D, Bortz J, Sánchez NI. Gene therapy: medical treatment, eugenics or inheritance's hygiene? *Acta Bioeth* 2004; 10(2): 143-153.
- (26) Burke W. Genomics as a probe for disease biology. *N Engl J Med* 2003; 349: 969-72.
- (27) Guttmacher AE. Genomic medicine-A primer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1512-1521.
- (28) Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. *Introducción al análisis genético*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.
- (29) Sack GH. *Genética médica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
- (30) Suzuki D. Conflicto entre la ingeniería genética y los valores humanos. En: Suzuki D, editor. *Genética*. Madrid: Tecnos; 1991. p. 182.
- (31) Anderson WF. The best of times the worst of times. *Science* 2000; 288: 627-629.
- (32) Zarante I. Terapia génica. *Medicina* 2001; 23: 93-94.
- (33) Lazo PA. Terapia génica humana: tendencias y problemas. *Med Clí (Barc)* 1996; 106: 469-476.
- (34) Novelli G, Gruenert DC. Genome medicine: gene therapy for the millennium. *Pharmacogenomics* 2002; 3:15-18.
- (35) Walsh CE. Gene therapy for the hemophiliacs. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:12-16.
- (36) Baumgartner I. Therapeutic angiogenesis: theoretic problems using vascular endothelial growth factor. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2:24-8.
- (37) Feldman SH. Components of gene therapy experimentation that contribute to relative risk. *Comp Med* 2003; 53(2): 147-58.
- (38) Johnson-Saliba M, Jans DA. Gene therapy: optimising DNA delivery to the nucleus. *Curr Drug Targets* 2001; 2(4): 371-99.
- (39) Meyer F, Finer M. Gene therapy: progress and challenges. *Cell Mol Biol (Noisylegrand)* 2001; 47(8): 1277-94.
- (40) Yla-Herttuala S, Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth. *Nat Med* 2003 Jun; 9(6): 694-701.
- (41) Hoshijima M, Knoll R, Pashmforoush M, Chien KR. Reversal of calcium cycling defects in advanced heart failure toward molecular therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006 Nov 7; 48(9 Suppl 1): A15-23.
- (42) Wright MJ, Wightman LM, Latchman DS, Marber MS. In vivo myocardial gene transfer: optimization and evaluation of intracoronary gene delivery in vivo. *Gene Ther* 2001 Dec; 8(24): 1833-9.
- (43) Haider HK, Elmadbouh I, Jean-Baptiste M, Ashraf M. Nonviral vector gene modification of stem cells for myocardial repair. *Mol Med* 2008 Jan-Feb; 14(1-2): 79-86.

- (44) Barrera Saldaña HA. Biología molecular y medicina. En: Guizar-Vázquez, editor. *Genética clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. México: Manual Moderno; 200. p.105-16
- (45) Danos O, Mulligan RC. Safe and efficient generation of recombinant retroviruses with amphotropic and ecotropic host ranges. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6460-4.
- (46) Kohn DB, Sadelain M, Dunbar C, Bodine D, Kiem HP, Candotti F et al. American Society of Gene Therapy (ASGT) ad hoc subcommittee on retroviral-mediated gene transfer to hematopoietic stem cell. *Mol Ther* 2003; 8: 180-7.
- (47) Melo LG, Pachori AS, Kong D, Gneccchi M, Wang K, Pratt RE et al. Molecular and cell-based therapies for protection, rescue, and repair of ischemic myocardium. *Circulation* 2004; 109: 2386-93.
- (48) Arregui L. *Aplicaciones de la biología molecular en la tecnología y la ciencia desde el Cinvestav*. México: CINVESTAV; 2006.
- (49) Llegó F. *Genoma y Derecho. Derecho Médico: tratado de derecho sanitario*. Madrid: Cólex; 2001.
- (50) Lorenzi AR, Patterson AM, Pratt A, Jefferson M, Chapman CE, Ponchel F et al. Determination of thymic function directly from peripheral blood: a validated modification to an established method. *J Immunol Methods* 2008; 339: 185-94.