

## BIODIVERSIDAD Y TERAPIA GENICA

**José Blesa Blesa**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital General Universitario de Valencia*

### 1. Enfermedades hereditarias

El estudio del genoma humano se encamina a obtener un conocimiento exhaustivo de los elementos que constituyen el patrimonio genético del hombre: sus genes. Se anhe-la su localización, su tamaño, su secuencia, su función, su variabilidad. La comprensión de cómo los factores genéticos contribuyen a la enfermedad humana va ganando velocidad. Hace cuarenta años se determinó la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN), mientras aún se debatía el número exacto de cromosomas humanos; en el candelerero estaba también el descubrimiento de la asociación entre la trisomía 21 y el síndrome de down, y un ordenador pesaba entonces alrededor de 30 toneladas ocupando una extensión de más de 75 metros cuadrados. Ahora sabemos que hay 46 cromosomas humanos, que contienen 3000 millones de pares de bases de ADN y que codifican alrededor de 60.000 a 80.000 proteínas. Estas regiones codificantes suponen sólo un 2% del genoma (la función del 98% restante es desconocida) y algunos cromosomas tienen una mayor densidad de genes que otros. El esfuerzo de esos últimos diez años va configurando un mapa físico del genoma humano, ordenando los genes dentro del genoma situando marcas para navegar por él. Esto ofrece las condiciones óptimas para la secuenciación completa del genoma huma-

no, de hecho ya ha ayudado directamente en la identificación de cerca de 100 genes causantes de enfermedades. Una de las mayores dificultades para avanzar es encontrar genes involucrados en enfermedades que tienen un patrón complejo de herencia, tales como los que contribuyen a la diabetes, asma, cáncer y enfermedades mentales. En todos estos casos no es un solo gen el que tiene el poder para decir si una persona tiene una enfermedad o no. Es probable que más de una mutación se requiera antes de que la enfermedad se manifieste. Algunos genes pueden de modo sutil hacer que una persona sea susceptible a una enfermedad; los genes también pueden afectar a cómo una persona reacciona ante los factores ambientales. Indudablemente, con el tiempo, se irá desenmarañando esta trama de acontecimientos. Dentro de cincuenta años, la secuencia del genoma humano y sus frutos llevarán, sin lugar a dudas, a una mejora significativa del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

En el caso concreto del cáncer se puede decir que éste ocurre cuando se pierde el control de la división celular. Normalmente, la división celular es cronometrada de modo estricto, llevándose a cabo mediante señales que trabajan conjuntamente para determinar cuando una célula puede dividirse, cuántas veces y como se reparan los errores que se produzcan. Las mutaciones en uno o más de los nodos de esta red pueden disparar el cáncer, ya sea por exposición a algún factor ambiental, por ejemplo el humo del tabaco, o debido a una predisposición genética, o a ambas cosas. Normalmente, varios factores que promueven el cáncer tienen que coincidir antes de que una persona desarrolle un

crecimiento maligno, no suele ser suficiente un solo factor de riesgo. Los mecanismos predominantes para el desarrollo de los cánceres se caracterizan por dañar una ruta de reparación del ADN, transformar un gen normal en oncogén o estropear la función de un gen supresor de tumor. Así pues, hoy en día, se piensa que la formación de un tumor es debido a la sobreexpresión de oncogenes o por mutaciones en genes supresores en presencia o ausencia de factores ambientales carcinógenos. Actualmente existe una larga lista de enfermedades genéticas entre las que se incluye el cáncer con todos sus tipos. En el "National Center for Biotechnology Information" (NCBI) (1) se puede consultar la bibliografía de una gran número de estas enfermedades, la localización cromosómica de los genes relacionados y otros datos de interés.

De este modo, la ciencia nos va dirigiendo hacia el descubrimiento de un origen genético en todo aquello que supone un mal funcionamiento del organismo, puesto que en el fondo todas las funciones fisiológicas del organismo humano se reducen a un interactuar continuo entre unos y otros productos celulares. Estos productos, tanto en su producción como en su ubicación, son dirigidos por la información genética que contiene la célula en su ADN organizado en cromosomas. Hemos mencionado que existen factores externos que a primera vista podrían no relacionarse con esa intimidad organizadora celular que es el ADN, como pueden ser los contaminantes ambientales, agentes carcinógenos (conservantes, tabaco, cristales de sílice, elementos de una dieta), virus, bacterias. En cuanto a los microorganismos, muchos de ellos llevan a cabo su indeseada acción sobre el organismo

interactuando directamente con el ADN celular, ya sea entorpeciendo su trabajo o inhabilitando su capacidad, o incluso llegando a aprovechar la maquinaria celular para sus fines egoistas y de colonización destructiva. Y en el capítulo de los factores ambientales descubrimos con facilidad que el mecanismo de acción de éstos pasa por un daño en el ADN, puesto que son compuestos químicos afines al ADN uniéndose a él, o porque lo rompen en fragmentos, o porque interaccionan modificando su correcto funcionamiento. De este modo, el agente externo, hace que las células sufran un proceso degenerativo o canceroso debido a un cambio genético.

## 2. Terapia Génica

Si bien se ha escrito abundantemente sobre el futuro lejano del año 2000 respecto a los años 60-70, ha sido el guión de muchas y afamadas películas, de novelas más o menos desarrolladas, ha dado pie a nuevas filosofías y religiones y se han hecho vaticinios que nosotros a las puertas del tercer milenio no vemos por ningún lado, como son vehículos voladores de uso diario para ir al trabajo, con parking aéreo, teletransportadores de materia que nos sitúan en otro punto a la velocidad de la luz, juventud eterna, energía limpia, segura y rentable, ..., lo cierto es que la ciencia y la técnica avanzan de un modo imparable en los países desarrollados y aunque tengamos que ir con un coche de gasolina al trabajo, sufrir el embotellamiento de las grandes ciudades, la dificultad del parking, o tener que usar una scotter que salva los embotellamientos y se aparca donde se quiere pero que en invierno nos hace castañear los dientes, aunque necesitemos 30 ó 40

minutos para recorrer un tramo de carretera de 60 km., aunque haya que usar cosméticos antiarrugas, es evidente que la puerta del garaje se puede abrir con mando a distancia, que los vehículos son rápidos y más seguros, que las comunicaciones han dado un salto de calidad con las infraestructuras viales, con el servicio público, que las superautopistas de la información han dado pie a una transferencia de conocimientos, sentimientos e ideas, en tiempo real, etc.

Hace algunos años se hablaba de terapia génica como metodología para curar algunas enfermedades, pero se utilizaba un tono futurista, casi de ciencia ficción; posteriormente ese tono se transformó en realista, sin compromiso: sí que es posible la terapia génica pero habrá que esperar muchos años para que sea útil y práctica como medicina, como remedio a las enfermedades congénitas y al cáncer. Pero los estudios avanzan y al igual que en 1997 surgió Dolly, la oveja clonada en Escocia (2), mientras se elucubraba con la posibilidad de clonar o no, puede surgir la terapia génica como tal mientras hablamos de su posibilidad de ser o de sus actuales carencias. El primer protocolo de terapia génica en humanos se llevó a cabo en 1989 por Blaese y sus colaboradores (3), transfiriendo con éxito el gen para la adenosina desaminasa en las células de una niña de 4 años con inmunodeficiencia combinada severa causada por la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA). La terapia génica mejoró drásticamente la función de su sistema inmune. En 1997 el campo se amplió notablemente con 2100 pacientes tratados: 10% víctimas de enfermedades hereditarias, fibrosis quística fundamentalmente, y 90% de enfermedades adquiridas, principalmente cánceres

o infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Definitivamente, en los últimos años ha arraigado la idea de utilizar la terapia génica como una modalidad en el tratamiento de enfermedades además de las heredadas genéticamente y los desordenes monogénicos. Esto es muy manifiesto en el campo de la oncología donde actualmente hay más de 170 ensayos clínicos aprobados en todo el mundo (4,5,6). En la página web de la "Office of Recombinant DNA Activities" (ORDA) (7), se puede obtener un listado de todos los protocolos en marcha, conclusiones de conferencias, noticias, etc. Se clasifican en los que van dirigidos a enfermedades infecciosas, como VIH, desordenes monogénicos, como la fibrosis quística, la hipercolesterolemia familiar o el síndrome de Hunter, y al cáncer, basándose, por ejemplo, en los genes supresores de tumor, en anticuerpos de cadena simple o en la quimioprotección.

Hasta hace poco el término terapia génica se definía simplemente como la sustitución de un gen; hoy se define mejor como cualquier tratamiento que supone una alteración genética de las células o más aún como la transferencia de material genético al interior de las células humanas y la expresión de este material en esas células para un propósito terapéutico (8). Con respecto al cáncer, el objetivo de la terapia génica es prevenir o tratar la enfermedad utilizando la información terapéutica codificada en las secuencias de ADN. Dentro de un relativo corto periodo de tiempo, la terapia génica promete ser la mayor fuerza farmacológica, revolucionando la práctica de la medicina.

Los ensayos de terapia génica dirigidos a tratar enfermedades hereditarias como la

deficiencia ADA, la hipercolesterolemia familiar y la fibrosis quística, implican la introducción y expresión de genes recombinantes en células somáticas, no reproductoras, con el intento de revertir o prevenir esa enfermedad. Actualmente se utilizan dos métodos para introducir genes en células humanas. Ex vivo, para lo cual hay que obtener las células diana a partir del cuerpo del paciente, introducir el gen recombinante en las células y situar las células modificadas de nuevo en el cuerpo del paciente. In vivo, colocando el gen recombinante directamente en el cuerpo del paciente, dirigiéndolo al tejido o a la célula de interés. La transferencia del gen recombinante a la célula y la posterior expresión del producto transgénico son los pasos limitantes para el éxito de la terapia génica. Actualmente se utilizan diferentes métodos en los ensayos clínicos, como el uso de virus modificados y vectores sintéticos. Hoy día los esfuerzos se centran en mejorar el diseño del vector para limitar su toxicidad y aumentar la eficiencia de la transferencia génica.

La terapia génica del cáncer necesita combinar una gran selectividad en el reparto del gen con una alta especificidad de la expresión del gen, una actividad del producto génico específica y una activación de la droga específica, para dirigirse específicamente a las células malignas a la vez que se preserva el tejido normal. El uso de métodos tanto virales (retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados) como no virales (liposomas, genes pistola, inyección) para el reparto eficiente de ADN a los sitios de tumor ha supuesto un gran avance en los últimos años.

Con la posibilidad de cultivar células madre (*stem*) se abre un nuevo horizonte en la

terapia génica que aportará nuevos modos de enfocar el tratamiento de las enfermedades hereditarias y el cáncer. Cuando se consiga definitivamente el aislamiento de líneas celulares humanas pluripotentes, además de la facilidad para el estudio de la biología humana, particularmente la diferenciación celular, las células madre embrionarias proveerán un sistema genérico para la terapia génica. Abundante bibliografía nos introduce en este novedoso campo, con nuevos planteamientos y soluciones originales (9, 10, 11, 12, 13, 14).

Así pues, en un organismo se pueden o se podrán sustituir errores genéticos previos, esto es heredados, que conllevan la aparición de una enfermedad, o errores a posteriori, como el cáncer, producidos en un determinado momento por distintas causas. Esta sustitución se podría llevar a cabo cuando ya se ha presentado la enfermedad, células neoplásicas o preneoplásicas, o antes de que aparezca ningún síntoma (presintomática), como es el caso de los genes de susceptibilidad tumoral.

### 3. Biodiversidad genética

La terapia génica entendida como nos hemos referido a ella, con un propósito terapéutico, no plantea más problemas que los propios del riesgo de la técnica, su eficiencia, efectos secundarios, etc. Pero cuando se habla de terapia génica en el feto (15), sobre el no nacido, o cuando se pretende una "terapia" de conveniencia, nos podemos encontrar con que la actuación en el ámbito genético puede acarrear graves consecuencias, puesto que se trata del patrimonio genético personal, único, de ese individuo, el cual puede verse alterado por su manipulación. El uso de la terapia génica puede llegar a ser

como el uso de antibióticos, del yodo que desinfecta las heridas, la administración del ácido acetilsalicílico, etc., pero su asequibilidad puede ser pernicioso para la biodiversidad que existe, al igual que en todo el reino vegetal y animal, en el hombre, porque se incide sobre la unidad última de control del organismo, el ADN.

La biodiversidad la observamos a diario a nuestro alrededor; sin grandes observaciones científicas captamos la variedad de especies vegetales y animales, y aún viviendo en entornos digamos civilizados, donde predomina el cemento y el asfalto, vemos esta biodiversidad en nuestros congéneres, no encontrando grandes similitudes y asombrándonos, siendo motivo obligado de comentario, cuando vemos un parecido entre dos personas, físico, de modales o de carácter. Esta biodiversidad fenotípica se asienta sobre una biodiversidad genotípica en relación con los condicionamientos externos. Pero si nos introducimos directamente en las cadenas de ADN de cada individuo, encontramos que existe también biodiversidad que, por lo menos así se cree, no se manifiesta de ningún modo fenotípicamente. Se trata de los polimorfismos.

A grosso modo, los genes se distribuyen a lo largo del ADN constituyendo las unidades mínimas de información para la síntesis de determinados productos celulares denominados proteínas. A su vez los genes se componen de elementos llamados codones formados por tripletes, tres bases contiguas. Cada codón codifica para un aminoácido determinado, que son los elementos que componen las proteínas. Existen cuatro bases diferentes, Adenina(A), Citosina(C), Guani-

na(G) y Timina(T), cuya combinación en tripletes da lugar al código genético; cada triplete codifica un aminoácido de los 23 posibles, pudiendo varios tripletes codificar un mismo aminoácido, pero no un triplete varios aminoácidos. Los polimorfismos se basan en esta última característica, de modo que en un individuo podemos encontrar un triplete para un determinado aminoácido y en otro un triplete distinto para ese mismo aminoácido: mutaciones silenciosas (*silentes*). Es más, se pueden encontrar diferencias genéticas debido a que diferentes tripletes codifican diferentes aminoácidos, pero que no afectan, en principio, a la función de la proteína: mutaciones sin sentido (*missense*). Por ejemplo, el triplete TTG y el triplete CTG codifican para el mismo aminoácido, Leucina; en cambio, el triplete AGT codifica el aminoácido Serina y el triplete GGT el aminoácido distinto Glicina. Pues bien, en el gen de susceptibilidad tumoral del cáncer de mama, *BRCA1*, esta última mutación ocurre en el exón 16 en el codón 1613 y no supone ningún cambio funcional relevante (16). Por tanto nos encontramos con la biodiversidad en el ámbito genético, no ya como soporte o respaldo a la biodiversidad fenotípica, sino como biodiversidad meramente genética.

#### 4. Enfoque

Suponiendo, o quizá mejor, contando con que el descifrado completo del genoma humano y el avance científico nos lleven a un conocimiento exhaustivo del origen genético de cada fenotipo, nos podemos plantear que la terapia génica supondrá un salto de calidad en la lucha contra el cáncer y casi todas las enfermedades, como lo supuso en su

momento los antibióticos contra la acción bacteriana, aunque a otra escala mayor.

Puestos a corregir errores, aparte de enfermedades manifiestas, disfunciones notables o procesos cancerosos, ¿quién determinará lo que es defecto y lo que simplemente es distinto? Se dice que el vocabulario y el estilo de una lengua viva evolucionan. De hecho los diccionarios amparados en la institución del país con autoridad sobre la lengua, cambian por introducción de nuevos vocablos, abandono de los que están en desuso, nuevos significados, etc. Sin embargo, se tienen unas normas ortográficas estrictas que en todo caso pueden dejarse de lado por desconocimiento o falta de cultura. Estas normas aseguran la uniformidad del conjunto del lenguaje y el entendimiento entre los que lo utilizan. De todos es conocido el problema de la lengua inglesa, que tiene sus propias peculiaridades según el país donde estemos y de la polémica entre los que abogan por un necesario inglés estándar para entenderse con facilidad y los que consideran que sería atacar a la identidad de cada pueblo. En cambio, la biodiversidad tanto en el fenotipo como en la genética subyacente, impiden editar un "diccionario genético", un mapa genético estándar de modo que lo que se sale de ahí es defecto y lo que está dentro es correcto. No hablamos ya de los polimorfismos o de las mutaciones sin sentido, sino de las características propias del hombre. ¿Quién dice que la calvicie es un defecto, acaso no puede uno pensar que tiene sus ventajas (estética, limpieza), que su repulsa es fruto de una moda pasajera, o que la evolución del hombre se encamina a la pérdida del cuero cabelludo por serle ya poco útil?

¿Qué decimos de la estatura, es un defecto medir 1,60 m cuando la media nacional es 1,72 m? ¿El 2,02 m del pivot de nuestro equipo preferido de baloncesto es un defecto no tratado a tiempo? ¿Dónde está el defecto, en la piel oscura o en la pálida?

Este tipo de planteamientos parece que sacan de su verdadera finalidad a la terapia génica, pero probablemente no estemos exagerando. Mientras no se puede, no se puede, pero si se pudiera, entonces se haría. Uno quiere más estatura, otro no admite la calvicie, el otro preferiría más inteligencia, aquel sólo encuentra un color de ojos acertado para su piel más bien oscura. Hoy en día se llevan a cabo cosas de este tipo, como son la cirugía estética en todas sus vertientes, aunque quizá el método no es muy refinado aunque lo parezca y requiere un bolsillo preparado. Las tendencias y la moda son un hecho que se pasea ante nuestros ojos y nos hacen ver que "esto es lo típico, lo que se suele hacer o llevar" cuando podría ser muy diferente; unos buenos vaqueros son los de la marca "Better", el peinado tiende esta última primavera hacia un estilo "Tophair", un adolescente debe llevar este modelo de calzado, etc. Las tendencias y la moda avanzan y evolucionan con el devenir de la sociedad. Pero con la terapia génica en nuestras manos se puede llegar a un proceso uniformador galopante, de crecimiento exponencial, porque se puede uniformar aspecto físico, carácter, inteligencia, y los individuos fruto de una tendencia van siendo más acordes entre ellos para sugerir nuevamente una tendencia cada vez más uniforme.

Se suele decir que las vacas son tontas y así se hace eco de ello una novela de Bernardo Atxaga, "Diario de una vaca". Todo el día

pastando, rumiando, produciendo leche, sin nada que hacer o emoción que controlar, sin temas para conversar, en un establo, las más afortunadas en un prado. Los toros de lidia son una mejora genética; si las vacas razonaran mínimamente, seguro que querrían dejar de ser vaca tonta para pasar a ser toro de lidia, no por la lidia sino por la estampa. Los "¡Ojalá!" que no son realizables, por eso lo son, si lo fueran, al menos en parte, quién no iba a querer alcanzarlos. ¿Quién no dice que quiere lo mejor para sus hijos o incluso ese "que no le pase como a mí"? Muchas mujeres prefieren tener el pelo rubio y de hecho se lo tintan, le dan el tono preferido y lo mantienen procurándole un gran mimo y dedicación que supone ciertamente un esfuerzo. La cosmética se afana por conseguir que dure la tinción y sea lo más natural posible. ¿Qué pasaría si con la "terapia" génica se pudiera obtener permanentemente un pelo rubio "natural" que es natural? ¿Y el color de los ojos? ¿Y...? "Hágase a sí mismo y diseñe sus hijos, Diseños Fenotípicos, S.A., ¡como a ti te gusta!"; así podrían ser los luminosos de las empresas desarrolladoras de transformaciones genéticas. No pensemos que son tonterías porque con la aparición de Dolly, la oveja clonada, ya han surgido situaciones realmente novedosas, llamativas, sorprendentes o digamos simplemente desconcertantes, como lo que anunció la "Associated Press" el pasado 25/08/98 sobre un matrimonio rico que donó 2,3 millones de dólares a la Universidad de Texas (*Texas A & M University*) para clonar su perro. El Dr. Mark Westhusin, codirector del Laboratorio de Ciencias Reproductoras es uno de los científicos involucrado en el proyecto. Lou Hawthorne, presidente de "Bio

*Arts and Research Corporation (BARC)*", en San Francisco, ayudó a negociar el contrato. Los donantes desean permanecer anónimos, pero el perro se llama Missy. Además, esta noticia, con otras no menos impactantes, está obtenida de la página web "*Human Cloning Foundation*" (17), el sitio oficial en apoyo de la clonación humana. Ni que decir tiene la posibilidad de producir organismos sin cabeza, como se ha hecho con renacuajos, para que sirvan como donantes de órganos y en concreto hacerlo en humanos (18). Parece, por tanto, que la accesibilidad de la terapia génica puede no dejar impasible ni al más frío. Y de la accesibilidad no nos quepa ninguna duda de que se encargarán las empresas en busca de buenos dividendos.

La genética en su estado salvaje busca por principio y en primer lugar la biodiversidad; se encuentran dos células reproductoras haploides (n), se fusionan dando una célula diploide o cigoto (2n), con la mitad de su información genética del padre y la otra mitad de la madre (n+n = 2n). Además de esa combinación, durante la división celular del cigoto, en la meiosis, ocurren entrecruzamientos que aún le dan más variabilidad a la estructura genética definitiva respecto de alguno de los padres. Cuanto más complejo, más desarrollado, con más capacidades, o más sofisticado es un organismo, más variabilidad genética hay entre los de su misma especie.

Pero parece que cada hombre/mujer no está satisfecho con su combinación genética personal, fruto del interés de la naturaleza por hacerle diferente a todos, único en su especie. Cada hombre/mujer tiene su modelo, si no completo, en parte. Con la terapia génica en nuestras manos, asequible como el

ácido acetilsalicílico, ¿cómo nos haremos y haremos a los nuestros? ¿Por qué no ser diferente y natural desde el principio? ¿quién dice que esto es defecto y no más bien diferente, qué es lo mejor y lo peor, o lo que es más, quién dice que lo óptimo es lo mejor o lo máximo de algo?.

En definitiva, nos encontramos ante el advenimiento de unas herramientas que, siendo refinadas y elegantes, son muy poderosas, porque centran su capacidad de actuar sobre lo que es más íntimo para el hombre en cuanto ser vivo material, sobre aquello que configura el modo de presentarse del hombre y es soporte para las funciones propias de quien es superior en esta tierra, es decir, para la inteligencia y la voluntad. La implicación de los cambios genéticos por motivos terapéuticos o por conveniencia, ya sea social, personal o familiar, se hará notar en el progreso del hombre y en su mismo modo de progresar. Como todas las grandes herramientas descubiertas a lo largo de los siglos, la terapia génica podrá ser utilizada positivamente, mejorando la calidad de vida del género humano acorde con su dignidad, o negativamente, procurando el caos y la destrucción del hombre a sí mismo. Un correcto uso de la terapia génica supondrá una mejora sustancial en el tratamiento de todas las enfermedades, incluida el cáncer, llevándose a cabo modos no traumáticos, sino elegantes, para erradicar estas dolencias. Además se salvaguarda la biodiversidad, tan necesaria para un fructífero progreso humano y ambiental, dejando a la naturaleza actuar según sus propios principios inscritos. No podemos caer en el afán por cambiar, por ser diferentes a como somos, basándonos en un modelo que nosotros mismos nos imponemos

como superior según criterios pasajeros y poco trascendentes, buscando igualarnos a él y buscando que otros, muchos o todos se igualen a él. La terapia génica utilizada para esos fines personales, "terapia" de conveniencia, no puede traernos nada bueno, empezando por lesionar la biodiversidad, pasando por el capricho personal que puede ser irracional y llegando a la negación de la dignidad humana. Pero el hombre, por el hecho de serlo, tiene la capacidad necesaria para tomar decisiones adecuadas en aras de su propio bien. Y El hombre como especie empieza por cada uno de nosotros.

## Bibliografía

1. NCBI Internet. Genes and disease. Site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/>.
2. Wilmot I, Schnieke AE, McWhir J, Kind WAJ, Campbell KHS. Nature, 1997; 385:810.
3. Blaese RM, Culver K, Anderson WF. The ADA human gene therapy clinical protocol. Hum Gene Ther, 1990; 1:331-362.
4. Favrot MC. Gene therapy: a review 6 years after the first trials in man. Round Table no 6 at Giens XIII. Therapie, 1998; 53(4):381-384.
5. Knoell DL, Yiu IM. Human gene therapy for hereditary diseases: a review of trials. Am J Health Syst Pharm, 1998; 55(9):899-904.
6. Dachs GU, Dougherty GJ, Straford IJ, Chaplin DJ. Targeting gene therapy to cancer: a review. Oncol Res, 1997; 9(6-7):313-325.
7. Office of Recombinant DNA Activities (ORDA)/NIH Internet. Human gene therapy protocols. Site: <http://www.nih.gov/od/orda/protocol.htm> update, 4/7/98.
8. Sikora K, Pandha H. Gene therapy for prostate cancer. Br J Urol, 1997; 79:64-68.



9. Rathjen PD, Lake J, Whyatt LM, Bettess MD, Rathjen J. Properties and uses of embryonic stem cells: prospects for application to human biology and gene therapy. *Reprod Fertil Dev*, 1998; 10(1):31-47.
10. Pincus DW, Goodman RR, Fraser RA, Nedergaard M, Goldman SA. Neural stem and progenitor cells: a strategy for gene therapy and brain repair. *Neurosurgery*, 1998; 42(4):858-867;discussion 867-868.
11. Bosse R, Singhofer-Wowra M, Rosenthal F, Schulz G. Good manufacturing practice production of human stem cells for somatic cell and gene therapy. *Stem Cells*, 1997; 15 Suppl 1:275-280.
12. Neff T, Shotkoski F, Stamatoyannopoulos G. Stem cell gene therapy, position effects and chromatin insulators. *Stem Cells*, 1997; 15 Suppl 1:265-271.
13. Abkowitz JL, Catlin SN, Guttorp P. Strategies for hematopoietic stem cell gene therapy: insights from computer simulation studies. *Blood*, 1997; 89(9):3192-3198.
14. Havenga M, Hoogerbrugge P, Valerio D, van Es HH. Retroviral stem cell gene therapy. *Stem Cells*, 1997; 15(3):162-179.
15. ORDA/NIH Internet. Gene Therapy Policy Conference: Prenatal Gene Transfer: Scientific, Medical and Ethical Issues, January 7-8, 1999. Site: <http://www.nih.gov/od/ordea/gtpcconc.htm>.
16. Breast Cancer Information Core (BIC) /NIH Internet. Site: [http://www.nhgri.nih.gov/Intramural\\_research/Lab\\_transfer/Bic/](http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/).
17. HCF Internet. Human Cloning Foundation. Site: <http://www.humancloning.org>.
18. Morton O. First Dolly, now headless tadpoles. *Science*, 1997; 278:798.