

# Terapia génica: consideraciones éticas

«**B**ioética» es un neologismo reciente, nacido de la conjunción de dos realidades importantes: el avance de la ciencia en el campo de la experimentación genética, y la necesidad de que la ética esté presente en el desarrollo de esta rama de la investigación tan directamente relacionada con el ser humano. Este trabajo, basado en una ponencia presentada por el autor en el «6th European Day on Bioethics, Milano Medicina '91» (29 noviembre), está dedicado al biólogo jesuita Julián Rubio con todo afecto.

Juan-Ramón Lacadena \*

**P**OR *terapia génica* humana (TG) se entiende la «administración deliberada de material genético en un paciente humano con la intención de corregir un defecto genético específico» (1). La TG no incluye la estimulación genética de características tales

\* Catedrático de Genética. Facultad Ciencias Biológicas. Universidad Complutense. Madrid.

(1) Office of Technology Assessment, U. S. Congress, 1984. *Human gene therapy - A background paper*. US Congress, Washington DC, VIII + 105 pp.

como el comportamiento, la inteligencia o el aspecto físico. En otras palabras, la TG sólo debería ser aplicada para tratar pacientes con determinadas enfermedades genéticas raras y no como instrumento de un programa social eugenésico que tratara de mejorar el acervo génico humano. En principio, sólo son susceptibles de tratamiento mediante la TG las enfermedades genéticas producidas por un gen recesivo, descartando, por tanto, las enfermedades determinadas por muchos genes o por anomalías cromosómicas. El que una enfermedad producida por un solo gen dominante sea, por el momento, intratable mediante TG se debe a que la enfermedad no es debida a la ausencia de una cierta actividad sino a la síntesis de un producto dañino en las células del paciente, como sucede, por ejemplo, en la Corea de Huntington.

La TG se puede llevar a cabo en células somáticas (*terapia génica somática*) o en células de la línea germinal (espermatozoides, óvulos o las células que las originan) en cuyo caso se denomina *terapia génica germinal*. Es evidente que las alteraciones genéticas producidas en las células somáticas no se transmiten a la descendencia, mientras que las modificaciones de las células germinales pueden transmitirse a las generaciones posteriores.

La TG puede realizarse de varias formas: 1) por *inserción génica*, en la que se introduce en las células una nueva versión normal del gen defectuoso sin modificar éste, 2) por *modificación génica*, en la que el gen defectuoso es normalizado por mutagénesis dirigida, y 3) por *cirugía génica*, en la que el gen defectuoso es sustituido por su versión normal. Aunque tanto la mutagénesis dirigida como la sustitución de un gen por otro mediante un proceso de integración en el lugar específico puedan llegar a ser una realidad en un futuro próximo en organismos inferiores (bacterias, hongos), sin embargo, por el momento, no es posible aplicar con seguridad tales técnicas en células de mamíferos. Por ello, al referirnos a la terapia génica humana se hace referencia implícita a la técnica de inserción génica mencionada en primer lugar.

En una situación ideal, la enfermedad debería ser curada de por vida mediante un solo tratamiento y sin que el mismo produjera efectos colaterales. Además, la inserción del gen en el cromosoma debería realizarse con total precisión; es decir, el gen normal o «terapéutico» debería reemplazar exactamente (por recombinación homóloga) al gen defectuoso o «enfermo». Sin embargo, como se acaba de decir, hoy por hoy esto no es factible en la especie humana. Por tanto, la aproximación alternativa de la TG consiste en que el producto sintetizado por el gen «sano» introducido

en las células humanas corrige la carencia o defecto del producto sintetizado por el gen «enfermo».

La introducción del gen normal en las células humanas puede realizarse por medios químicos o físicos o utilizando virus como vectores (2). Aunque los virus utilizados (retrovirus) pueden infectar muchos tipos de células, solamente algunas células «diana» pueden ser candidatas para la manipulación genética. En primer lugar, las células deben ser lo suficientemente fuertes para resistir la manipulación y susceptibles de ser extraídas del organismo humano y reintroducidas en él con facilidad; en segundo lugar, las células deben tener una larga vida: meses, años, o mejor aún, toda la vida del paciente. Puesto que las células de la médula ósea, de la piel y del hígado son las que más se ajustan a estos criterios, no cabe duda que las enfermedades que puedan ser tratadas por manipulación de estas células son las más firmes candidatas para la terapia génica (ver cuadro 1).

La alteración genética de linfocitos o de células de la médula ósea intenta corregir el defecto en las propias células tratadas o en sus descendientes (linaje celular). Sin embargo, en la actualidad se está estudiando la posibilidad de utilizar las células de la piel con un propósito bien distinto: la síntesis y secreción de proteínas que son producidas normalmente en un tipo de células pero que son transportadas en el plasma sanguíneo para uso de otras células. Así, en principio, implantes de células de la piel podrían corregir enfermedades tales como la hemofilia o las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson.

Otros métodos alternativos que se están ensayando son, por ejemplo, el de inyectar directamente genes normales que codifican para la distrofina para tratar de curar la distrofia muscular de Duchenne o inhalar mediante pulverización con aerosol virus portadores de genes normales que, una vez dentro de las células de los pulmones, permitan curar la fibrosis quística.

(2) No entramos a detallar los aspectos científicos y técnicas relativas a la terapia génica que ya fueron expuestos en esta revista con anterioridad: J. Rubio, «La ingeniería genética molecular llega al hombre: Terapia en los genes». RAZON Y FE, septiembre-octubre, 1990, n.º 1.103-1.104, pp. 187-203. Ver también Anderson, W. F., «El tratamiento de las enfermedades genéticas», *Mundo Científico*, 1989, 6: 275-291.

**Cuadro 1:** Enfermedades que pueden considerarse como primeras candidatas a ser tratadas por medio de la terapia génica (3).

| Enfermedad                                                   | Incidencia                                    | Producto normal del gen defectuoso                                                            | Células a modificar por la TG                                                          |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemoglobinopatías (talasemias)                               | 1 cada 600 personas en ciertos grupos étnicos | Constituyentes de la hemoglobina                                                              | Células de la médula ósea                                                              |
| Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) («niños burbuja»)* | Rara                                          | Enzimas adenosín desaminasa (ADA)                                                             | Células de la médula ósea o linfocitos T                                               |
| Hemofilia A                                                  | 1 cada 10.000 varones                         | Factor VIII de coagulación                                                                    | Células del hígado o fibroblastos                                                      |
| Hemofilia B                                                  | 1 cada 30.000 varones                         | Factor IX de coagulación                                                                      | Células del hígado o fibroblastos                                                      |
| Hipercolesteremia                                            | 1 cada 500 personas                           | Receptor del hígado para lipoproteínas de baja densidad (LDL)                                 | Células del hígado                                                                     |
| Enfisema hereditario                                         | 1 cada 3.500 personas                         | Antitripsina-alfa 1 (producto hepático que protege los pulmones de la degradación enzimática) | Células del pulmón o del hígado                                                        |
| Fibrosis quística                                            | 1 cada 2.500 personas                         | Sustancia importante para mantener libres de mucus los tubos aéreos de los pulmones           | Células del pulmón                                                                     |
| Distrofia muscular de Duchenne                               | 1 cada 10.000 varones                         | Distrofina (componente estructural del músculo)                                               | Células musculares (especialmente las embrionarias que originan las fibras musculares) |

\* Hasta el momento, ha sido ya autorizada la TG en esta enfermedad en Estados Unidos (septiembre 1990) y en Italia (febrero 1991).

## Consideraciones éticas

DESDE el punto de vista ético se pueden hacer las siguientes consideraciones:

1. La TG sólo se debería intentar cuando no hay alternativas terapéuticas o cuando, habiéndolas, suponen un mayor riesgo o una menor acción beneficiosa.

(3) Verma, I. M.: «Gene Therapy, *Scient. Amer.*, 1990, 263 (5): 34-41 (traducido al español en *Inv. y Ciencia*).

2. La aplicación de la TG a una enfermedad humana debería requerir la evidencia de que es segura, beneficiosa, técnicamente posible y éticamente aceptable.

3. La TG de células somáticas para el tratamiento de enfermedades graves puede considerarse ética porque puede ser apoyada por los principios fundamentales de autonomía, beneficencia y justicia (4).

4. El tratamiento de células somáticas por medio de la TG no presenta problemas éticos diferentes a los de cualquier otro tipo de terapia experimental tales como la utilización de nuevos fármacos o de técnicas quirúrgicas novedosas.

Friedmann (5) señalaba que, como sucede con cualquier nuevo procedimiento que se intenta aplicar en medicina, los estudios terapéuticos de la TG se llevarán a cabo sin un conocimiento completo siempre que el peso de las necesidades clínicas supere al de las imperfecciones e incertidumbres técnicas. De hecho el equilibrio entre el daño incierto y los beneficios deseados ha sido examinado y ponderado desde instancias religiosas, éticas y del interés público, llegándose a la conclusión unánime de que los estudios y aplicación de la manipulación genética somática realizada con fines terapéuticos deben proseguir.

5. ¿Cuál debería ser la valoración ética de la transferencia de genes no humanos en pacientes humanos en un proceso de TG? Es obvio que la obtención de seres humanos «transgénicos» (6) mediante una terapia génica de embrión (ver más adelante, punto 8) debe ser valorada negativamente desde el punto de vista ético. Sin embargo, la transferencia de genes no humanos en una terapia génica somática no tiene por qué ser necesariamente negativa. Por ejemplo, ¿hay alguna diferencia ética entre la administración a un paciente de un fármaco de origen no humano y la posibilidad de que las propias células humanas sintetizen tal producto por la expresión del gen no humano (animal o vegetal) que se le ha transferido por medio de la TG?

(4) Fletcher, J. C.: «Ethical issues in and beyond prospective clinical trials of human gene therapy», *J. Med. Philos.*, 1985, 10: 293-309.

(5) Friedmann, T.: «Progress toward human gene therapy», *Science*, 1989, 244: 1275-1281.

(6) Recuérdese que lo mismo que se han obtenido animales transgénicos (ratones, conejos, ovejas, cerdos, etc.) microinyectando en el cigoto o en el embrión el ADN correspondiente a un gen humano (por ejemplo el que codifica para la hormona del crecimiento), también sería técnicamente posible la obtención de humanos transgénicos. (Véase Lacadena, J. R.; *Manipulación genética*. (J. Gafo, editor), Publ. Univ. Pontif. Comillas, Madrid, 1988, pp. 133-176.

6. Como se indicaba al principio de este escrito, la intención de la TG es corregir defectos genéticos desde un punto de vista terapéutico. Por tanto, ¿cuál sería la valoración ética del uso de una TG cuyo fin no fuera terapéutico sino el de estimular o perfeccionar fenotipos normales? Algunos autores consideran que esta *ingeniería perfecta* (*enhancement engineering*) podría tener connotaciones eugenésicas. Por el momento, el ejemplo más obvio que se podría utilizar es el de transferir el gen de la hormona de crecimiento de algún determinado animal a un niño normal con la intención de que aumentara su crecimiento. Con cierta ironía podríamos pensar que, quizá, a algunos padres les gustaría tener un jugador de baloncesto en la familia.

El dr. W. French Anderson (7) —un pionero en el campo de la terapia génica— considera que es necesario establecer una línea de separación entre la terapia génica y la ingeniería perfecta. Su razonamiento se basa en que la TG somática se considera ética porque está apoyada por el principio fundamental de beneficencia, siendo por tanto un bien moral, mientras que la ingeniería perfecta puede no ser un bien moral cuando su aplicación perjudica, en vez de contribuir, a la dignidad del hombre. Traspasar esa línea de separación significaría que valores humanos que nuestra sociedad considera importantes para la dignidad del hombre podrían verse amenazados principalmente en dos aspectos: 1) el riesgo médico, y 2) la precariedad moral:

1) Introducir un gen en las células de un individuo para que sinteticen más cantidad de un producto ya existente puede afectar negativamente a muchos otros procesos bioquímicos. Una cosa es corregir un defecto en el genoma de un individuo (TG) y otra insertar un gen con la intención de mejorar o alterar selectivamente una característica pero con el riesgo de poner en peligro el equilibrio metabólico global del individuo. Es decir, en la ingeniería perfecta los riesgos aumentarían mientras que los beneficios serían considerablemente menos claros.

2) Desde el punto de vista de la precariedad moral, hay que tener en cuenta que la aplicación de la ingeniería perfecta implicaría una triple problemática: ¿cómo determinar qué genes se deberían transferir? ¿Cómo determinar a quién hacer la transferencia génica? ¿Cómo impedir la discriminación contra los individuos que reciban o no el gen?

(7) Anderson, W. F.: «Human gene therapy: Why draw a line?», *J. Med. Philos.*, 1989, 14: 681-693 (ver nota 10).

A las consideraciones anteriores habría que añadir el hecho cierto de que una vez que se hubiera autorizado y empezado la ingeniería perfecta sería muy difícil detener el proceso, colocándonos posiblemente en un plano inclinado resbaladizo muy peligroso (8).

7. Una variante de la ingeniería perfecta sería intentar alterar o mejorar caracteres humanos completos tales como la personalidad, la inteligencia, etc., que resultan de la interacción de muchos genes y de circunstancias ambientales (*ingeniería genética eugenésica*). Aunque por tratarse de caracteres poligénicos no hay posibilidad real de aplicar una terapia genética, no está de más dejar constancia de la valoración ética negativa de tal ingeniería genética eugenésica.

8. Así como la TG somática ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica y positivamente valorada desde el punto de vista ético, la *terapia génica germinal* se enfrenta, por un lado, con obstáculos técnicos y, por otro, con disparidad de criterios respecto a su valoración ética. El papel potencial de la manipulación de la línea germinal para la prevención de enfermedades genéticas es mucho menos claro que el de la modificación somática.

La TG germinal plantea cuestiones problemáticas como son la propagación de efectos impredecibles en las generaciones futuras o los efectos a largo plazo que pudieran cambiar las características genéticas de las poblaciones humanas (esto último en el supuesto no muy probable de que la utilización de la TG germinal llegara a «socializarse» a gran escala. En el momento presente, dado que la TG germinal está llena de incertidumbres técnicas y éticas, no debería llevarse a cabo. Sin embargo, algunos autores (9) defienden que la TG germinal sería éticamente válida si se cumplen algunas condiciones, tales como: 1) que hubiera experiencia previa en la TG somática que estableciera claramente la efectividad y seguridad del tratamiento de células somáticas, 2) que hubiera estudios adecuados en modelos animales que aseguraran la reproducibilidad, factibilidad y seguridad de la TG germinal, utilizando los mismos vectores de

(8) En este sentido ha argumentado Jeremy Rifkin, quien se ha erigido en líder de la oposición pública en los Estados Unidos a la terapia génica somática, llegando incluso a demandar en 1989 al Comité de los Institutos Nacionales de la Salud que autorizó un primer protocolo experimental con técnicas similares a las utilizadas en TG y pidiendo una moratoria para proseguir las investigaciones en TG somática. Véase Rifkin, J., *Algeny*, Viking Press, Nueva York, 1983.

(9) Anderson, W. F.: «Human gene therapy: Scientific and ethical considerations», *J. Med. Philos.*, 1985, 10: 275-291.

transferencia génica y procedimientos que se utilizarían en seres humanos, y 3) debería haber un conocimiento y aceptación de la técnica por parte de la sociedad. Aquí podríamos citar como relevantes las posturas de moralistas como Klaus Demmer y Manuel Cuyás para quienes «el que la intervención tenga lugar en células somáticas o en las germinales no implicará diferencia alguna esencial» cuando el beneficio sea cierto (10).

Hay autores como Friedmann (11), decidido defensor de la TG germinal, que consideran que podría ser necio y prematuro tomar una postura severa en contra de ella, sugiriendo que la necesidad de un control eficaz de la enfermedad o de impedir el daño de la misma en las primeras etapas del desarrollo o la inaccesibilidad de las células a corregir por la TG somática podrían eventualmente justificar la TG germinal. Este último caso sería, por ejemplo, el de las células del cerebro implicadas en enfermedades hereditarias del sistema nervioso central. Una intervención temprana (*terapia génica de embrión*) que afectara a todas las células germinales, podría ser el único medio disponible para tratar células y tejidos que, de otra manera, no sería posible reparar genéticamente después del nacimiento.

Por su parte, Walters (12) salía en defensa de la TG germinal frente a la TG somática con la siguiente argumentación: Si la TG somática llega a curar con éxito enfermedades monogénicas recesivas de alta incidencia (por ejemplo, anemia falciforme, talasemia, fibrosis quística, etc.), las personas genéticamente enfermas pero fenotípicamente sanas (porque su defecto genético ha sido corregido por la introducción del gen en las células somáticas adecuadas) transmitirán a sus descendientes el gen deletéreo puesto que sus células germinales no habrán sido corregidas por la terapia génica. Desde el punto de vista de la genética de poblaciones humanas, las personas curadas por la TG somática constituyen un nuevo grupo de individuos homocigotos portadores de una enfermedad genética que, al transmitir sus genes defectuosos a sus descendientes, contribuyen a au-

(10) Ver Cuyás, M.: «Problemática ética de la ingeniería genética», *Rassegna di Telogia*, 1987, 28: 471-497. La traducción al español está recogida en el número monográfico «Ingeniería genética al servicio de la persona» (F. Abel, edit.), *Labor Hospitalaria*, 1989, 214: 325-332. En este número se recogen también las traducciones de dos trabajos de W. F. Anderson muy interesantes.

(11) Friedman, T.: «Progress toward human gene therapy», *Science*, 1989, 244: 1275-1281.

(12) Walters, L.: «The ethics of human gene therapy», *Nature*, 1986, 320: 225-227.

mentar la proporción de genes deletéreos en las poblaciones humanas actuales donde la curación mediante fármacos de las enfermedades genéticas permite que las personas genéticamente enfermas pero curadas (genotípicamente enfermas, fenotípicamente sanas) puedan transmitir sus genes deletéreos a sus descendientes. La conclusión es obvia: con el avance de la medicina y la farmacología ha descendido drásticamente la tasa de mortandad por enfermedades genéticas a la vez que ha aumentado también drásticamente en la población humana la frecuencia de genes causantes de tales enfermedades. No obstante, como decía Thiessen (13), «La retención de estos errores genéticos es un pequeño precio que hay que pagar si el defecto es fácilmente corregido a nivel de población».

9. En el apartado anterior se ha hecho referencia a la *terapia génica de embrión* en contraposición a la TG somática normal, también denominada *terapia génica de paciente*, que se entiende aplicada en individuos ya nacidos independientemente de que sea en edad infantil, juvenil o adulta.

La introducción de genes en la línea germinal se ha llevado a cabo con éxito en diversas especies animales de laboratorio y domésticas inyectando directamente el ADN en los pronúcleos (14) de los cigotos. Sin embargo, este método, que constituiría una terapia génica de embrión puesto que el gen insertado se reproduciría en todas las células del embrión y del futuro individuo adulto (incluyendo, obviamente, la línea germinal), no parece de utilidad en la TG humana puesto que en la mayoría de los casos no podría saberse si dicho cigoto era portador de determinada enfermedad genética. A este respecto, Williamson (15) criticaba irónicamente la utilidad de la TG de embrión en los siguientes términos: «¿Es necesaria? Para llevar a cabo la TG en un embrión temprano se debe estar seguro de que está afectado por la enfermedad y podría pensarse que los padres, una vez realizada la diagnosis prenatal, preferirían empezar una nueva concepción que considerar la posibilidad de una manipulación genética del embrión. La perspectiva de la TG de embrión me parece a mí —continúa Williamson— una forma ridícula de terapia clínica para una pareja que tiene una probabilidad del 75 por 100 de tener un hijo normal (o incluso un 100 por 100 si aceptan la diagnosis prenatal y

(13) Thiessen, D. G.: *Gene organization and behavior* (Cap. 7), Random House, New York, 1972.

(14) Los pronúcleos son los núcleos que proceden de los gametos masculinos y femeninos y que se reúnen en la célula inicial única o cigoto después de la fecundación.

(15) Williamson, B.: «Gene therapy», *Nature*, 1982, 298: 416-418.

son partidarios del aborto) utilizando los métodos más populares, aceptables y divertidos de procrear que han estado en boga durante muchos años sin la ayuda o el consejo de los biólogos moleculares».

Desde el punto de vista ético es evidente que la TG de embrión lleva añadida toda la problemática que supone la manipulación de embriones.

## Epílogo

EN enero de 1989 los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos aprobaban el protocolo clínico presentado por los doctores Anderson, Blaese y Rosenberg (16) para insertar un gen extraño en las células del sistema inmunitario de pacientes de cáncer. Aunque tal protocolo no representa una terapia génica *per se*, sin embargo, las técnicas utilizadas eran idénticas a las requeridas para la TG verdadera. En palabras del doctor Anderson, ello significaba realmente que la tecnología para insertar genes en humanos había llegado. De hecho, poco después, en septiembre de 1990, se aprobaba el primer ensayo clínico de auténtica terapia génica a los doctores Blaese, Anderson y colaboradores: se trataba de introducir el gen que codifica para la enzima adenosín desaminasa (ADA) en niños que padecen una inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Son los llamados «niños burbuja». Poco tiempo después (febrero 1991) se autorizó también el mismo tipo de TG en Italia (doctor Bordignon y colaboradores en el hospital San Raffaele de Milán) y recientemente (enero 1992) se ha autorizado la TG en Inglaterra. Una vez más se ha cumplido aquello de que el hecho científico va por delante de las normas éticas y jurídicas; tales normas se establecen por la presión, diríamos, de los hechos consumados.

Como señalaba Friedmann en 1989 (17), los aspectos técnicos tales como «cuándo se obtendrá el primer éxito clínico» o «qué enfermedad es la mejor candidata para ser tratada mediante TG» son cuestiones de menor importancia en comparación con la constatación de que esta visión conceptualmente nueva del tratamiento de la enfermedad es una respuesta a una necesidad médica que está aumentando de día en día su aceptación médica, científica y ética.

(16) Anderson, W. F.; Blease, R. M., Rosenberg, S. A.; «N2 transduced tumor infiltrating lymphocytes», *Recombinant DNA Tech. Bull.*, 1988, 11: 153-182.

(17) Ver nota (5).

En 1975, el doctor Stetten (18) planteaba el problema de la libertad de investigación utilizando un símil contable en los siguientes términos: «... Al considerar cualquiera de estos o similares problemas, el científico, el ético o el legislador podrían realizar el ejercicio de construir no una sino dos tablas de coste-beneficio, debiendo evaluar el coste y el beneficio no sólo de realizar el experimento en cuestión, sino también de no realizarlo. Cuando un contable hace un análisis de costes y beneficios, suma y resta conceptos que pueden ser traducidos en una unidad de medida común, por ejemplo, dólares. Sin embargo, el científico-ético no está en esa feliz situación: su análisis de coste-beneficio tendrá, además de dólares, otras entradas tales como incapacidad, sufrimiento, impedimento, esperanza de vida, desfiguramiento, conocimiento, comprensión, y una pléyade de otras cualidades humanas que carecen del adecuado factor de conversión. ¿Cuál es el equivalente en dólares a la mitigación de una semana de sufrimiento? ¿Cuál el de aumentar el conocimiento en un proceso de enfermedad?

Una complicación añadida a esta contabilidad es que el problema de que se trata es un problema de investigación y la investigación es, por definición, una invasión de lo desconocido. Por tanto, se deduce que ni los costos ni los beneficios del experimento proyectado pueden ser conocidos con precisión (...). Finalmente, al cerrar el balance no debemos olvidar incluir en la columna del debe las consecuencias del infringimiento de la libertad de investigación». A este respecto se me ocurre preguntar qué habría ocurrido en la humanidad si Jenner o Pasteur no se hubieran arriesgado a ensayar las vacunas.

En relación con la terapia génica, pero extensible también a cualquier otra técnica de manipulación genética humana, me gustaría terminar recordando las palabras proféticas que en 1967, hace casi un cuarto de siglo, escribiera el Premio Nobel Marshall W. Nirenberg (19): «... el hombre puede ser capaz de programar sus propias células con información sintética mucho antes de que pueda valorar adecuadamente las consecuencias a largo plazo de tales alteraciones, mucho antes de que sea capaz de formular metas y mucho antes de que pueda resolver los problemas éticos y morales que surgirán. Cuando el hombre llegue a ser capaz de dar instrucciones a sus propias células deberá contenerse de hacerlo hasta que tenga clarividencia suficiente para usar su conocimiento en beneficio de la humanidad».

(18) Stetten, D. Jr.: «Freedom of inquiry», *Genetics*, 1975, 81: 415-425.

(19) Nirenberg, M. W.: «Will society be prepared?», *Science*, 1967, 157-633.