

## Ética científica de la clonación humana

Carlos Y Valenzuela

### *Scientific ethics of human cloning*

*True cloning is fission, budding or other types of asexual reproduction. In humans it occurs in monozygote twinning. This type of cloning is ethically and religiously good. Human cloning can be performed by twinning (TWClo) or nuclear transfer (NTClo). Both methods need a zygote or a nuclear transferred cell, obtained in vitro (IVTec). They are under the IVTec ethics. IVTecs use humans (zygotes, embryos) as drugs or things; increase the risk of malformations; increase development and size of abnormalities and may cause long-term changes. Cloning for preserving extinct (or almost extinct) animals or humans when sexual reproduction is not possible is ethically valid. The previous selection of a phenotype in human cloning violates some ethical principles. NTClo for reproductive or therapeutic purposes is dangerous since it increases the risk for nucleotide or chromosome mutations, de-programming or re-programming errors, aging or malignancy of the embryo cells thus obtained (Rev Méd Chile 2005; 133: 105-12).*

**(Key-words:** Cloning, human; Ethics, medical; Reproduction, asexual; Reproductive technics, assisted)

Recibido el 17 de mayo, 2004. Aceptado en versión corregida el 30 noviembre, 2004.  
Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Analizaré la clonación según la ética científica, que puede definirse como la teoría y práctica de la decisión humana, de cualquier ser vivo o de procesos inanimados<sup>1</sup>. Para esta ética, la mente es un proceso materio-energético y la ética filosófica aparece como la teoría y praxis del bien, depen-

diendo así, de la concepción de bien que se tenga por las religiones o ideologías. Para Aristóteles, el bien era el actuar virtuoso; para Kant el actuar autónomo; para Piaget la autonomía moral; para las religiones semíticas (judaísmo, cristianismo e islamismo) el amor a Dios y al prójimo, para el hinduismo y budismo la renuncia a todo deseo, para el materialismo dialéctico la sociedad sin clases<sup>1,2</sup>. Desde la ética científica, la ética filosófica tiene un fondo religioso-ideológico gnóstico<sup>1</sup>, pues cree que el ser humano alcanza el bien aplicando la reflexión, el pensar o la razón. La ética científica acepta todas estas creencias pues

*Correspondencia a:* Carlos Y Valenzuela. Programa de Genética Humana. Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Independencia 1027, Casilla 70061, Independencia, Santiago, Chile. Fax (56-2) 7373158; Phone (56-2) 6786456-6786302. E-Mail: cvalenzu@med.uchile.cl

son cruciales en lo cognitivo y valórico para el juicio o la toma de decisión.

En biología, clonación es la emergencia de individuos desde otros por división, partición o gemación. Los nuevos individuos comparten, exceptuando las mutaciones, el genoma ancestral. Es la forma habitual de reproducción asexual<sup>3</sup>. Laxamente, se extendió a cualquier obtención de copias desde un molde: clonación de segmentos de ADN, de genes, etc. Aquí, como clonación humana consideramos la clonación verdadera por gemelación (CloGem) y la mal llamada clonación por transferencia nuclear (CloTN), como fue la oveja Dolly<sup>4</sup>. Las religiones semíticas basadas en el Pentateuco<sup>1,2</sup> aceptan que «vió Dios que era bueno»<sup>5</sup> (todo lo creado). Para ellas el «mal óntico» no existe, pues «TODO» o es Dios o es su creación, que es buena. El mal proviene de criaturas con «libertad» o «autonomía» para seguir o no el plan divino. Como la reproducción asexual existió antes que el ser humano, debemos concluir que es buena ya que así la vio Dios, según esas religiones. Dos elementos éticos surgen: el respeto a la autonomía de todos los seres (democracia óntica, fraternidad universal); la bondad en la naturaleza es previa al ser humano y es entendible por el conocimiento del proceso evolutivo. Para estas religiones y la gran mayoría de las existentes (incluido el materialismo donde la naturaleza reemplaza a Dios), Dios (la naturaleza) creó (produjo) la clonación como buena (natural). El debate surge porque se asumen tácitamente otros marcos religioso-ideológicos como el agnóstico o el gnóstico, componente importante en las religiones e ideologías indoeuropeas (heleno-latinas, hinduismo-budismo, zoroastrismo, célticas y otras)<sup>1,2</sup>. La posición gnóstica o la agnóstica suponen que la mente humana es el supremo ético o religioso (Dios) y mayoritariamente aceptan el dualismo bien-mal como fuente creadora<sup>1,2</sup>. Es bueno lo que el ser humano piensa que es bueno (racionalismo, positivismo, liberalismo, materialismo gnóstico, filosofía moral, etc.); lo bueno o malo, o no tiene realidad óntica ajena al ser humano y es definido por la «gnosia» o mente humana, o es así por existencia eterna. Para el gnóstico «puro» el criterio de mal y bien dependen del ser humano<sup>1</sup>. En las religiones semíticas, que el ser humano se autoconsidere juez supremo del

bien y del mal, constituye el pecado original «pero, del árbol del conocimiento» (gnosia) «del bien y del mal, no comerás»<sup>6</sup>. Por inercia se llamó clonación a la transferencia nuclear (TN) que originó a Dolly<sup>4</sup>. No lo es porque, además de las mutaciones acumuladas en el núcleo somático transferido, Dolly difería de su «madre» (dadora del núcleo) por las mitocondrias del ovocito usado (de otra oveja), que tienen ADN distinto. La «clonación» de Dolly se extendió a todo ser obtenido por TN hasta ahora<sup>7,8</sup>, lo que lleva a tratarla como clonación. La clonación humana necesita de la integración núcleo-citoplasma o de la fertilización *in vitro* (CloTN o FIV) para producir la célula o el cigoto que *va a desarrollarse*. Esto obliga a referirse a ella.

ÉTICA DE LA OBTENCIÓN DE CIGOTOS, EMBRIONES  
O SERES HUMANOS FUERA DEL ORGANISMO MATERNO

1) *Manipulación de un ser humano completo.* Para la ciencia, los animales pluricelulares de reproducción sexual son individuos desde el estado de cigoto<sup>9-12</sup>. La obtención de un cigoto (ser) humano por FIV o TN lo convierte en un objeto manipulable sin su consentimiento. Se viola los principios de respeto a su autonomía y justicia (asimetría de ejercicio de poder entre manipulante y manipulado)<sup>1,11,12</sup>. No sabemos el sufrimiento o deterioro genómico de ese cigoto o embrión debido a las técnicas aplicadas o al tamizaje de su riesgo de pérdida<sup>13</sup>. Ya la observación al microscopio implica irradiación. Se viola el principio de no maleficencia.

2) *El derecho a la forma de ser engendrado.* Cuando había una forma de engendrar, por fecundación intra-madre (en las trompas, habitualmente), no había dilema ético. Al aparecer, formas de fertilización extra-madre se generan alternativas dilematizadoras. La humanidad no discutió la licitud o eticidad de la fecundación extra-madre para obtener un ser humano. Se procedió a obtenerlo y se supuso que habiendo obtenido seres humanos así, quedaba el método o hecho licitado éticamente. Es la ética de los hechos consumados; si el ser humano lo ha logrado, entonces es bueno (gnosticismo ético extremo).

3) *Ignorancia de los procesos evitados con la fertilización extra-madre.* La fecundación en los oviductos ha sido adquirida por selección adaptativa por más de mil millones de generaciones<sup>3,14</sup>. Recién empezamos a conocer los factores involucrados en el diálogo entre el cigoto-embrión con el oviducto<sup>15-17</sup>. Estamos lejos de conocer la biología molecular involucrada en este diálogo, aun en animales<sup>18,19</sup>.

La primera fertilización *in vitro* humana viable hasta adulto ocurrió hace más de 25 años, cuando ni siquiera se conocían estos datos. Además de proceder según la ética de hechos consumados, se viola el principio ético de la investigación en seres humanos, que exige que los elementos o variables críticos para aplicar una tecnología al ser humano deben ser suficientemente conocidos científicamente, sea teóricamente como en animales. Lo poco que se sabe es que, al menos, FIV aumenta las anomalías orgánicas, las pérdidas fetales y produce fetos mas grandes (*«LOS large offspring syndrome»*)<sup>20</sup>. Se da una situación preocupante: casi toda introducción de técnicas en reproducción humana no sigue una lógica de proyecto científico, sino que una lógica de innovación técnica. Dista de la realidad el argumento que, si en tanta FIV realizada no se ha observado aumento de anomalías, entonces, el método es bueno éticamente, ya que los oviductos no agregarían mucho a la fertilidad humana<sup>21</sup>. FIV e ICSI (*«intra-cytoplasmatic sperm injection»*) aumentan la proporción de malformaciones congénitas. Un estudio en Australia da 9%, 8,6% y 4,2% de defectos al nacimiento para FIV, ICSI y recién nacidos de concepción tubaria, respectivamente<sup>22</sup>. Un estudio anterior, con la mayor parte de los nacidos por FIV e ICSI en Suecia, muestra que el riesgo de malformaciones es levemente mayor que en la población general, si se corrigen los resultados por variables confundidoras, aunque los defectos del tubo neural, atresia alimentaria, onfalocele e hipospadias aumentaron 3 veces en relación a la población general<sup>23</sup>. Una variable confundidora es, niño nacido de embarazo múltiple, que en FIV y en ICSI alcanza entre el 40% y 55%<sup>23,24</sup> comparada con cerca de 3% en embarazo normal<sup>25</sup>. Los autores no consideran al embarazo múltiple como patología, aunque implica riesgos para el feto<sup>24</sup> y la madre. Las variables reproducti-

vas que podemos observar o medir actualmente, son una muestra sesgada y mínima de todas las variables críticas que han operado en la evolución. Hay evidencias que indican selección cigótica o embrionaria temprana por la madre según compatibilidad materno-embionaria. Las madres aceptarían mejor los cigotos o embriones genéticamente distintos a ellas<sup>26,27</sup>. Si esta selección se realiza sobre sistemas genéticos que regulan ritmos circaviales de envejecimiento y muerte o inmunidad natural o adquirida, ¿qué sucederá si se detecta que los seres humanos obtenidos por fertilización extra-madre sufren de senilidad prematura o de problemas inmunitarios con mayor frecuencia que los obtenidos intra-madre? También hay evidencias que apuntan a disparidad del desarrollo del macizo celular interno y del trofoblasto, tanto en ICSI como en FIV<sup>28</sup>. Si FIV o ICSI se realizan con tamizaje y descarte de embriones a implantar<sup>13</sup> y diagnóstico prenatal seguido de aborto, en caso de anomalías, las series FIV o ICSI están muy favorecidas en relación con la población «tubaria», sin contar la gravedad ética de los posibles daños por la tecnología aplicada y por la muerte de embriones.

#### ÉTICA DE LOS MOTIVOS DE LA CLONACIÓN

*Se pretende la clonación con fines reproductivos o terapéuticos.* Con fines reproductivos se propone para tratar la infertilidad primaria, la obtención de individuos según fenotipo y la preservación de la especie en caso de riesgo de extinción.

*Infertilidad primaria:* A las parejas que no pueden tener hijos por causas «no patológicas» (patologías tratables), se les ofrece esta forma de obtenerlos. En esto, el análisis ético es igual para todos los métodos. Se obtiene un ser humano que satisface una necesidad de una pareja, convirtiéndolo en elemento terapéutico. Se argumenta a favor que ya ocurre en la adopción. La adopción no es imperativo ético para dotar de hijos a las parejas que no pueden tenerlos, sino que para dar padres a hijos que los han perdido, y padres que ya tengan hijos para garantizar la crianza del adoptado. Al usar a un ser humano para satisfacer necesidades de otros se dio un salto ético irreversible. Otro salto resulta

porque la infertilidad primaria no es una patología, luego no es obligatorio que el médico la trate; al hacerlo forzosamente, el equipo médico se embarca en la obligatoriedad de cambiar la naturaleza humana no patológica, con técnicas y conocimiento de y para la patología (denaturación de la profesión médica), por petición del cliente y, cae en otro punto de no retorno. Pasando el umbral de la puerta se cayó en la pendiente resbaladiza, que impide cerrarla. Se hace obligatorio dotar de hijos a las parejas de homosexuales. Otra circunstancia ética médica grave es que la reproducción asistida (RA) por FIV o ICSI no soluciona causalmente la infertilidad, es una «intervención sintomática» que usa a una persona y no contribuye a conocer sus causas. Si estas causas son genéticas, la RA disemina los genes de infertilidad en la población<sup>29</sup> y el equipo que la realiza no se responsabiliza públicamente. La asignación de bondad o maldad de estas acciones y de sus consecuencias dependen del marco ideológico-religioso (fe) que se tenga. La ética filosófica que depende de la racionalidad no puede asignar bondad o maldad a estos elementos, por lo que es impotente.

*Obtención de individuos con fenotipo determinado:* Aparece también como una violación de la autonomía, no tan sólo de la persona obtenida, sino que, además, de una restricción de los procesos sexuales de variabilidad.

*Reproducción obligada por infertilidad generalizada de la humanidad:* Si los seres humanos no pudieren reproducirse sexualmente, la clonación sería imperativo ético. Es también el caso de animales extintos o en vías de extinción. La ética de la clonación no es absoluta.

*Obtención de células madres (troncales) para terapia con células somáticas:* También convierte al embrión humano en órgano generador de células sin su consentimiento y viola el respeto a la autonomía y justicia. Al morir el embrión humano por sacarle células se comete un embrionicidio. Si todas las células se conservan vivas implantadas en otros seres vivos es embrionicidio, pues su organización es destruida, aunque sus células sigan viviendo incorporadas a otros programas bióticos<sup>1,12</sup>.

#### ÉTICA DE LA CLONACIÓN HUMANA REPRODUCTIVA POR GEMELACIÓN

Se obtiene un cigoto por fertilización *in vitro* (FIV) y cuando se tiene dos o más blastómeros éstos se disocian y se implantan en úteros distintos. La herencia nuclear y mitocondrial de los (verdaderos) clonados es similar, salvo las mutaciones que ocurren antes, durante y después de la separación celular. Un equipo coreano anunció que clonó seres humanos por esta vía; anuncio que quedó sólo como noticia periodística.

#### ÉTICA ESPECÍFICA DE LA CLONACIÓN POR GEMELACIÓN

Además de los riesgos de la técnica, los gemelos así producidos podrían tener riesgos vitales mayores que los normales. La producción de dos o más individuos similares complica la existencia de ambos. Sus caracteres de identificación cívica serán iguales por lo que puede darse suplantación mutua. Se obliga a un individuo a vivir, sabiendo o no que hay un ser humano muy similar.

*Ética de los motivos:* Es difícil imaginarse algún motivo de la clonación por gemelación. Podría darse la reserva mutua de órganos pares o regenerables; pero, esto es sin el consentimiento de ambos, por lo que cada uno se podría negar a cumplir este rol. Producir gemelos por gemelación para este fin viola el principio de respeto a la persona y a su autonomía.

*El motivo reproductivo:* La clonación por gemelación puede plantearse para multiplicar la eficiencia de FIV o ICSI. Una vez que se han desarrollado los embriones, ocupando uno sólo garantido como viable se producen dos o más embriones y se implantan en varios úteros (ética ya analizada).

#### ÉTICA DE LA CLONACIÓN POR TRANSFERENCIA NUCLEAR (DOLLY)<sup>4</sup>

*Aceptamos la TN como clonación*

*El problema de las mutaciones acumuladas en las células somáticas:* Un núcleo de células somáticas

(no troncales) humanas tiene entre 30 y 60 divisiones celulares desde el cigoto (uno de célula troncal puede tener más). Con una tasa de mutaciones de  $0,5 \times 10^{-10}$  por sitio nucleotídico (SN), por replicación genómica, con 40 divisiones celulares por generación somática y con  $3,2 \times 10^9$  SN, cada célula adulta tiene un promedio de 6,4 mutaciones puntuales<sup>30</sup>, de las cuales 3% están en la zona génica del genoma. Las alteraciones cromosómicas (translocaciones, inversiones, deleciones, inserciones) pueden ser más numerosas ya que sus tasas en cultivo varían entre 0,5 y 5% y dependen de la edad del individuo<sup>31-34</sup>. Estas son subestimaciones ya que las mutaciones puntuales o cromosómicas incompatibles con la vida celular o indetectables por los métodos usados no se conocen<sup>35,36</sup>. Esto es en células en cultivo y no corresponde a lo que sucede *in vivo*.

*La senescencia, troncalidad y cáncer.* Otro problema es la regulación de la senescencia, troncalidad y oncogenicidad de las células en las que participan los telómeros cromosómicos y la telomerasa<sup>37-39</sup>. Un núcleo de una célula adulta tiene alto riesgo de portar condiciones genómicas senescentes, cancerígenas o de troncalidad, que sube a medida que el ser vivo envejece. Para obtener a Dolly se utilizaron 277 núcleos, de los que 29 pudieron recuperarse como mórula/blastocisto, que implantados dieron un solo individuo viable (Dolly). Es probable que los otros núcleos tuvieran fallas genómicas incompatibles con el desarrollo embrionario o que el fracaso del desarrollo hacia mórula se haya originado por fallas en el procedimiento. Dolly sufrió artritis, envejecimiento prematuro y cáncer pulmonar viral por lo que fue eutanasiada<sup>40-42</sup>.

*Los gametos están más protegidos del deterioro genómico que sufren las células somáticas.* Hay mecanismos de reparación genómica en toda célula, pero la línea germinal cuenta con mecanismos extraordinarios de reparación telomérica, de mutaciones puntuales o cromosómicas y muchas células anormales que subsisten van a apoptosis<sup>43-46</sup>.

*El problema de la de-programación y re-programación genómica:* Al transferir un núcleo de una

célula somática a un citoplasma ovocitario, éste, para constituir un cigoto, debe de-programar al núcleo e iniciar su re-programación<sup>28,47</sup>. Se cree que los errores en este proceso disminuyen la eficiencia en la producción de nacidos vivos con este método y aumentan la teratogénesis o anomalías del desarrollo observadas<sup>28</sup>. Queda la posibilidad que en ClóTN no se pueda obtener de-programación o re-programación completas, o se inicien diferencialmente en las células embrionarias<sup>28,48</sup> por lo que sus células no podrían usarse en reproducción o terapia responsablemente. Su uso para recuperar especies extintas o en extinción, o producir y mantener cepas celulares o de animales *knock-in* (con un gen adicional) o *knock-out* (con un gen carente) parece tener vigencia y validez ética, en Occidente. Es posible que para la cultura hindú o budista, donde los animales tienen alma, esta connotación ética cambie.

*La compatibilidad núcleo-citoplasmática:* Probablemente haya alguna incompatibilidad entre el genoma nuclear insertado y el mitocondrial citoplásmico, ya que el nuclear estaba adaptado al citoplasma del dador.

En estos experimentos gran parte de los embriones humanos muere o son congelados<sup>1</sup>, lo que no es preocupación de los autores. La ética científica moderada, para entender la consistencia de las decisiones, incorpora las ideologías y religiones que validan la posición ética e investiga esas visiones y valoraciones de mundo con sus supuestos. Los autores de estos trabajos o investigaciones proceden de varias ideologías y aceptan la muerte de embriones humanos que ellos causan, por lo que aceptan el supuesto que especifica como «BUENA» esa muerte. Pueden suponer que esos embriones o cigotos no son humanos y dejar la definición de ese ser al investigador o a una convención de un grupo de seres humanos «legisladores» o «determinadores» del ser humano. En el Reino Unido se aceptó que el ser humano se individúa en el día 14 post-concepción al emerger el esbozo de tubo neural. Este supuesto es gnóstico o agnóstico moderado (el planteamiento considera al cerebro y mente humana como determinante de la humanidad porque co-gnosce). Es moderado pues cree que no es posible acceder a realidades

trans-materio-energéticas. El agnosticismo radical cree que no es posible acceder a ninguna certeza absoluta. En estas ideologías la manipulación de cigotos o embriones es buena si así lo cree el experimentador. La ética científica radical acepta lo alcanzado por la ciencia como las cogniciones más sólidas que hay; por lo que el ser humano no es el juez del BIEN pues existe, a lo más, desde hace 500 mil años. El proceso evolutivo es previo a él y lo produjo. Es dramático que con las evidencias científicas del daño genómico de los núcleos usados en ClonTN, los daños producidos por las técnicas, la alta probabilidad de obtener un núcleo viable envejecido u oncogénico, los errores de de- y re-programación, las deficiencias de integración núcleo-citoplásmicas, se continúe tratando de clonar seres humanos, con fines terapéuticos o reproductivos. Aun la clonación de animales por TN resulta reñida con la ética de la investigación en

animales. Se violan los principios de la ética médica (respeto a la autonomía, justicia, no maleficencia y no se hace beneficencia). La supuesta beneficencia de la terapia con células troncales del embrión resulta peligrosa, porque se realiza con células frecuentemente dañadas y probables de ser cancerosas troncales<sup>49-51</sup>. Hay inconsistencia entre lo que la ciencia encuentra y las decisiones de los biotecnólogos en reproducción humana. En el artículo citado<sup>50</sup> y en la editorial respectiva<sup>51</sup>, tanto autores como editor parecen más preocupados de la obtención de células troncales embrionarias pluri-potentes derivadas de blastocistos clonados humanos y de sus implicancias legales o éticas en diferentes países, que de la teratogénesis que estas células produjeron al ser inyectadas en testículos de ratones<sup>50</sup>. El nivel ético al discutir la experimentación en seres humanos en esta área es casi cero.

#### REFERENCIAS

1. VALENZUELA CY. Ética científica y embriones congelados. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 561-8.
2. ELIADE M, COULIANO P, WIESNER HS. *World Religions*. Harper San Francisco: New York (USA). 1991.
3. SOLOMON EP, BERG LR, MARTIN DW. *Biology*. Saunders College Publishing: Philadelphia, USA. 1999.
4. WILMUT I, SCHNIEKE AE, MCWHIR J, KIND AJ, CAMPBELL KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-3.
5. *Biblia*, Génesis 1: 1-31
6. *Biblia*, Génesis 2: 17.
7. MITALIPOV SM, YEOMAN RR, NUSSER KD, WOLF DP. Rhesus Monkey Embryos Produced by Nuclear Transfer from Embryonic Blastomeres or Somatic Cells. *Biol Reprod* 2002; 66: 1367-73.
8. EGGAN K, BALDWIN K, TACKETT M, OSBORNE J, GOGOS J, CHESSE A ET AL. Mice cloned from olfactory sensory neurons. *Nature* 2004; 428: 44-9.
9. VALENZUELA CY. Does biotic life exist? En: *Fundamentals of Life*. Palyi G, Zucchi C and Caglioti L. Eds. Elsevier: Paris. 2002. pp. 331-4.
10. GILBERT SF. *Developmental Biology*. 6º Ed. Sinauer Associates: Sunderland, MA. 2000. p. 25.
11. VALENZUELA CY. Ética científica del origen humano. *Rev Méd Chile* 1997; 125: 701-5.
12. VALENZUELA CY. Comienzo ontogénico del individuo humano desde su genoma. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 441-6.
13. WHARFT E, DIMITRAKOPOULOS A, KHALAF Y, PICKERING S. Early embryo development is an indicator of implantation potential. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 212-8.
14. CIFELLI RL, DAVIS BM. Marsupial Origins. *Science* 2003; 302: 1899-900.
15. HILL JA. Maternal-Embryonic Cross-Talk. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 17-25.
16. BARNEA ER. Embryo maternal dialogue: From pregnancy recognition to proliferation control. *Early Pregnancy* 2001; 5: 65-6.
17. DOWNING SJ, MAGUINNESS SD, TAY JI, WATSON A, LEESE HJ. Effect of platelet-activating factor on the electrophysiology of the human Fallopian tube: early mediation of embryo-maternal dialogue? *Reproduction* 2002; 124: 523-9.
18. WOLF E, ARNOLD GJ, BAUERSACHS S, BEIER HM, BLUM H, EINSPIANIER R ET AL. Embryo-maternal communication in bovine - strategies for deciphering a complex cross-talk. *Reprod Domest Anim* 2003; 38: 276-89.
19. LONERGAN P, RIZOS D, GUTIERREZ-ADAN A, MOREIRA PM, PINTADO B, DE LA FUENTE J ET AL. Temporal divergence in the pattern of messenger RNA

- expression in bovine embryos cultured from the zygote to blastocyst stage *in vitro* or *in vivo*. *Biol Reprod* 2003; 69: 1424-31.
20. YOUNG LE, SINCLAIR KD, WILMUT I. Large offspring syndrome in cattle and sheep. *Rev Reprod* 1998; 3: 155-63.
  21. HUNTER RH. Have the Fallopian tubes a vital role in promoting fertility? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 475-86.
  22. HANSEN M, KURINCZUK JJ, BOWER C, WEBB S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725-30.
  23. ERICSON A, KÄLLÉN B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16: 504-9.
  24. SCHIEVE LA, MEIKLE SF, FERRE C, PETERSON HB, JENG G, WILCOX LS. Low and very low birth weight in infant conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731-7.
  25. NAZER J, CIFUENTES L, BAZZANO M. Malformaciones congénitas en gemelos. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 158-64.
  26. VALENZUELA CY, HARB Z, AVENDAÑO A, ACUÑA MP. A large phenotypic sib-sib discordance for the Rh blood system. A possible new feto-maternal compatibility system. *Am J Hum Genet* 1982 34: 576-89.
  27. VALENZUELA CY, HARB Z. A mother-child segregation distortion for the Rh system. New evidence for another compatibility system associated with Rh. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 925-36.
  28. HAN YM, KANG YK, KOO DB, LEE KK. Nuclear reprogramming of cloned embryos produced *in vitro*. *Theriogenology* 2003; 59: 33-44.
  29. VALENZUELA CY. Ética científica de la terapia génica de individuos. Urgencia de la cirugía génica del ADN. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1208-14.
  30. DRAKE JW. The Distribution of Rates of Spontaneous Mutation over Viruses, Prokaryotes, and Eukaryotes. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 870: 100-7.
  31. AYME S, MATTEI JF, MATTEI MG, AURRAN Y, GIRAUD F. Nonrandom distribution of chromosome breaks in cultured lymphocytes normal subjects. *Hum Genet* 1976; 31: 161-75.
  32. IVANOV B, PRASKOVA L, MILEVA M, BULANOVA M, GEORGIEVA I. Spontaneous chromosomal aberrations levels in human peripheral lymphocytes. *Mutat Res* 1978; 52: 421-6.
  33. KUZNETSOV AI, KIUZHALOV AI, ILIUSHCHENKO VG, ZYKOVA IA, KUDRITSKII IUK. Relation of sex and age to frequency of spontaneous chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes. I. Age dynamics of the frequency of spontaneous chromosome aberrations and aberrant cells in peripheral blood lymphocytes. *Genetika* 1980; 16: 1285-93.
  34. ROSSNER P, SRAM RJ, BAVOROVA H, OCADLIKOVA D, CERNA M, SVANDOVA E. Spontaneous level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of control individuals of the Czech Republic population. *Toxicol Lett* 1998; 96-97: 137-42.
  35. JOHNSON KL, TUCKER JD, NATH J. Frequency, distribution and clonality of chromosome damage in human lymphocytes by multi-color FISH. *Mutagenesis* 1998; 13: 217-27.
  36. NORDGREN A. Hidden aberrations diagnosed by interphase fluorescence *in situ* hybridisation and spectral karyotyping in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 2039-53.
  37. COUNTER CM. The roles of telomeres and telomerases in cell life span. *Mutat Res* 1996; 366: 45-63.
  38. DAHSE R, FIEDLER W, ERNST G. Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. *Clin Chem* 1997; 43: 708-14.
  39. SHARPLESS NE, DEPINHO RA. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *J Clin Invest* 2004; 113: 160-8.
  40. DYER O. Dolly's arthritis dents faith in cloning. *BMJ* 2002; 324: 67.
  41. WILLIAMS N. Death of Dolly marks cloning milestone. *Curr Biol* 2003; 13: R209-10.
  42. WILMUT I. *Potential danger of cloning*. [bmj.com](http://bmj.com) 27 Feb 2004.
  43. BAARENDS WM, VAN DER LAAN R, GROOTEGOED JA. DNA repair mechanisms and gametogenesis. *Reproduction* 2001; 121: 31-9.
  44. BOISSONNEAULT G. Chromatin remodeling during spermiogenesis: a possible role for transition proteins in DNA strand break repair. *FEBS Letters* 2002; 514: 111-4.
  45. ESPEIJEL S, FRANCO S, RODRIGUEZ-PERALES S, BOUFFLER SD, CIGUDOSA JC, BLASCO MA. Mammalian Ku86 mediates chromosomal fusions and apoptosis caused by critically short telomeres. *EMBO Journal* 2002; 21: 2207-19.

46. WALTER CA, WALTER RB, MCCARREY JR. Germline genomes-a biological fountain of youth? *Sci Aging Knowledge Environ* 2003; 2003: PE4.
47. JEANISCH R, EGGAN K, HUMPHERYS D, RIDEOUT W, HOCHEDLINGER K. Nuclear cloning, stem cells and genomic reprogramming. *Cloning Stem Cells* 2002; 4: 389-96.
48. YAMAZAKI Y, MANN MR, LEE SS, MARH J, MCCARREY JR, YANAGIMACHI R ET AL. Reprogramming of primordial germ cells begins before migration into the genital ridge, making these cells inadequate donors for reproductive cloning. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2003; 100: 12207-12.
49. MARX J. Mutant Stem Cell May Seed Cancer. *Science* 2003; 301: 1308-10.
50. HWANG WS, RYU YJ, PARK JH, PARK ES, LEE EG, KOO JM ET AL. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from cloned blastocyst. *Science* 2004; 303: 1669-74.
51. KENNEDY D. Stem Cells, Redux. *Science* 2004; 303: 1581.