

# Mapeamento do genoma humano e algumas implicações éticas

---

Eleidi Alice Chautard-Freire-Maia \*

Mapeamento do genoma humano significa a localização dos genes nos cromossomos e o conhecimento das distâncias físicas e genéticas que os separam, bem como o seqüenciamento do DNA de cada cromossomo. Os dois principais tipos de mapas do genoma humano são o genético e o físico. O mapa genético indica a distância entre genes, com base em análises de sua transmissão em famílias. Estes estudos descobrem a freqüência com a qual genes ligados, isto é, aqueles localizados próximos, no mesmo cromossomo, se separam durante a meiose, ocasionando recombinação. A distância genética é dada em termos dessa freqüência de recombinação em centimorgans (cM). Dizer que entre dois locos há 1cM significa que entre eles ocorre 1% de recombinação. Os mapas físicos derivam principalmente de medidas referentes às moléculas de DNA, podendo ser considerados de baixa resolução, como o citogenético baseado nas bandas cromossômicas, ou de alta resolução, como o de sítios de restrição e o seqüenciamento de DNA.

As primeiras informações sobre o mapeamento do genoma humano datam da primeira década de 1900 e referem-se à descoberta de que determinados genes são transmitidos pelo cromossomo X. A localização dos genes nesse cromossomo é facilmente inferida, uma vez que apresentam um tipo particular de herança. Em vista disso, este foi o primeiro cromossomo a ter um segmento de mapa delineado, em 1936 e 1937, por Haldane e Bell. Esses autores determinaram a distância genética entre os locos con-

\* Professora do Departamento de Genética, Universidade Federal do Paraná.

dicionadores da hemofilia e do daltonismo, anomalias então consideradas como etiologicamente simples. Entretanto, foi somente em 1951, que Mohr determinou o primeiro caso de distância genética entre dois genes autossômicos. Seu trabalho inicial indicava ligação entre o loco do sistema sangüíneo Lutheran e o loco do sistema sangüíneo Lewis, mas que, posteriormente, foi identificado como sendo o Secretor.

A partir de 1951, começaram a ser publicados trabalhos tratando de distâncias genéticas entre locos autossômicos. Podemos considerar, entretanto, que só na década de 70 as informações a respeito do mapeamento do genoma humano alcançaram a escala necessária para que se iniciassem reuniões internacionais especializadas no assunto. A Tabela 1 relaciona as reuniões realizadas até 1991, com o respectivo número de locos mapeados confirmados. No início dos anos 90 já começam reuniões internacionais a respeito do mapeamento de cromossomos específicos como, por exemplo, o 2, o 6, o 9 e o 13.

Tabela 1. Número de locos com atribuição confirmada em onze reuniões de Mapeamento do Genoma Humano (HGM1 até 11), de 1973 a 1991\*

HGM			N	
			A	X
1.	New Haven	1973	31	88
2.	Rotterdam	1974	48	91
3.	Baltimore	1975	72	95
4.	Winnipeg	1977	83	102
5.	Edinburgo	1979	123	112
6.	Oslo	1981	180	116
7.	Los Angeles	1983	247	118
8.	Helsinki	1985	351	123
9.	Paris	1987	461	140
10.	New Haven	1989	669	158
11.	Londres	1991	846	182

\*Segundo McKusick, 1992 (Mendelian Inheritance in Man) A= autossômicos ; X= do cromossomo X.

O progresso do conhecimento do mapa do genoma humano tem dependido principalmente do desenvolvimento de metodologias de laboratório, às quais se somam as de análise de ligação genética (em geral, o método dos escores lod) e o auxílio imprescindível da informática. A Tabela 2 relaciona os principais métodos que têm sido empregados nesse trabalho. Em outubro de 1993, Cuticchia e colaboradores publicaram um artigo de revisão, na revista *Science*, mostrando que cerca de 3.000 genes

já tinham sido mapeados e chamam a atenção para a importância da informática nesse setor. Relacionam três importantes bases de dados: *GenBank* (informações a respeito de seqüências de DNA), *Genome Data Base* (dados de mapeamento cromossômico) e *Protein Information Resource* (arquivo de seqüências e estrutura de proteínas).

Tabela 2 - Principais métodos utilizados no mapeamento autossômicos (confirmados ou não) do genoma humano\*

Método	nº de locos mapeados
Hibridação de células somáticas	1462
Hibridação <i>in situ</i>	939
Análise de ligação em famílias	554
Análise fina por enzima de restrição	271
Efeito dosagem	177
Aberração cromossômica	153
Homologia de sistenia	143
Segregação gênica induzida por radiação	26
Outros	157
Total (muitos mapeados por 2 ou mais métodos)	3882
*Segundo McKusick, 1992 (Mendelian Inheritance in Man)	

Considera-se que a espécie humana tenha cerca de 100.000 genes, de modo que ainda há um longo caminho a percorrer até que todos esses locos estejam mapeados. No final de 1990 foi criado, nos E.U.A., o Projeto do Genoma Humano, que é parte de um esforço internacional para desenvolver mapas genéticos e físicos e determinar tanto a seqüência dos genes do genoma humano, como de outras espécies consideradas como modelos para estudos científicos (*Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus* e *Arabidopsis thaliana*). Esse projeto se originou da união de dois programas do Genoma Humano, já existentes nos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) e no Departamento de Energia (DOE) e pretende ser finalizado em 2.005, seqüenciando os estimados 3 bilhões de pares de bases do DNA humano. Segundo os comentários de Roberts (1993), divulgados pela revista *Science*, 165 milhões de dólares são aplicados por ano, pelos E.U.A., nesse projeto, aquém do proposto originalmente, que seriam 200 milhões de dólares, prevendo-se um total de 3 bilhões de dólares nos 15 anos de vigência.

O Projeto do Genoma Humano foi inicialmente dirigido por James Watson, um dos descobridores da estrutura física do DNA, em 1953, e

atualmente é dirigido por Francis Collins, um dos responsáveis pelo mapeamento dos genes da fibrose cística e da neurofibromatose. Desde o início do Projeto, Watson e outros pesquisadores tiveram consciência de que a informação a ser gerada pelo Projeto poderia ser usada de forma inadequada. Por esse motivo, foi considerado um programa sobre ética, que atualmente recebe 5% dos fundos do Projeto. Este programa é conhecido como ELSI (implicações éticas, legais e sociais). Até o momento, o programa ELSI tem se dedicado às aplicações potenciais mais imediatas das pesquisas sobre o mapeamento do genoma humano. Quatro áreas foram identificadas pelos conselheiros do ELSI para ênfase inicial: privacidade da informação genética, introdução efetiva e segura da informação genética na clínica, equidade no uso da informação genética e educação profissional e pública. O programa dá ênfase ao entendimento ético, cultural, social e influências psicológicas que possam levar ao desenvolvimento de políticas e serviços de atendimento. Entretanto, num relatório governamental de 1992, o programa ELSI foi descrito como bem intencionado mas com pouco poder no estabelecimento de políticas e foi recomendado que um grupo independente fosse criado para rever as implicações éticas, legais e sociais do Projeto do Genoma Humano. ELSI continuaria como catalisador de pesquisas sobre os assuntos éticos, principalmente a respeito da introdução adequada de rastreamento genético para doenças comuns, bem como desenvolvendo atividades para a educação da população em assuntos de genética e para o estabelecimento de opções políticas para qualquer nova comissão vir a considerar.

Desde 1987, pesquisadores da área do genoma humano começaram a se preocupar com o fato de que burocratas governamentais pudessem vir a quebrar o esforço informal e internacional que foi desenvolvido a partir das reuniões do Mapeamento do Genoma Humano, iniciadas em 1973. Os europeus estavam trabalhando tão profundamente no assunto quanto os norte-americanos e não tinham intenção de serem deixados fora de qualquer iniciativa de mapear ou seqüenciar o genoma. Além disso, nem europeus nem norte-americanos pensavam em participar de um tipo de olimpíada genética que visasse indicar qual o primeiro país a mapear o genoma ou mesmo mapear um determinado cromossomo. Este tipo de comportamento competitivo traria conseqüências desastrosas como, por exemplo, duplicações de trabalhos de pesquisa em larga escala. Com o objetivo de evitar problemas deste tipo, foi criado em abril de 1988, nos E.U.A., um conselho coordenador de caráter internacional e privado, denominado HUGO (Human Genome Organization). Cinco meses mais tarde foi formalmente organizado na Suíça, contando com um conselho funda-

dor composto de 42 cientistas. HUGO funciona como base de troca de informações sobre mapeamento do genoma humano e das espécies modelo e tem a seu cargo a organização das reuniões do Mapeamento do Genoma Humano.

Um centro de pesquisas que tem sido muito importante para o delineamento de mapas genéticos e físicos humanos, bem como para o estabelecimento de cooperação entre pesquisadores de diferentes países, é o *Centre d'Études du Polymorphisme Humain* (CEPH), criado por Jean Dausset, em Paris, na década de 80. Os pesquisadores deste Centro trabalham em colaboração com os do NIH, dos E.U.A. Os franceses também criaram uma fábrica, a *Genethon*, mantida com o auxílio da população, através de campanhas televisivas (Goodfellow, 1992). Pesquisadores do CEPH e da *Genethon* foram os principais responsáveis pelo desenvolvimento do mapa genético de segunda geração, publicado em 1992 (Weissenbach e cols., 1992) e do mapa físico de primeira geração, publicado no ano seguinte (Cohen e cols., 1993).

O Japão iniciou um projeto antes do Projeto do Genoma Humano, financiado pelas suas principais companhias industriais, o qual pretende automatizar o seqüenciamento de DNA numa taxa de 1 milhão de nucleotídeos por dia.

Em 1990 foi criado o Programa Latino Americano do Genoma Humano (PLAGH), dirigido atualmente por Sérgio Pena, da Universidade Federal de Minas Gerais. A criação desse Programa foi um dos principais fatores responsáveis pela realização da Primeira Conferência Sul-Norte do Genoma Humano, em maio de 1992, no Brasil. Essa Conferência reuniu cerca de 200 participantes de 22 países, com o objetivo de discutir o Projeto do Genoma Humano frente às condições econômicas e sociais do Terceiro Mundo. Um dos motivos para que HUGO estivesse entre os financiadores dessa Conferência foi seu interesse em estudar a diversidade do genoma humano, sabendo que a América Latina é rica em populações indígenas, como também de populações das mais diversas origens e graus de miscigenação, cujo estudo já tem contribuído, e com certeza ainda contribuirá muito, para o conhecimento dessa diversidade. Entre as conclusões desse encontro, publicadas em relatório de Sérgio Pena, foi assinalado que laboratórios de pesquisa do Terceiro Mundo podem se tornar competitivos no assunto, desde que venham a utilizar técnicas mais baratas e, além disso, também podem contribuir para o Projeto do Genoma Humano com a investigação do genoma de organismos de interesse nacional, tais como parasitas humanos, outros animais e plantas cultivadas.

Os principais objetivos do mapeamento do genoma humano são possibilitar prevenção, melhor tratamento e, finalmente, cura dos distúrbios genéticos. A fase antes que o tratamento esteja disponível é aquela na qual ocorrem as conseqüências mais danosas e se acumulam os problemas de cunho ético. Com base principalmente em casos ocorridos nos E.U.A. e relatados no livro *Genome*, escrito pelos jornalistas J. E. Bishop e M. Waldholz, elaborei a seguinte classificação dos principais tipos de problemas éticos:

### **Individuais**

#### **a) Sem perda da liberdade pessoal.**

Nesta categoria se enquadram casos nos quais os exames genéticos são requisitados pelo próprio indivíduo que será examinado como, por exemplo, situações nas quais um adulto deseja saber se é portador de alelo condicionador ou predisponente de um distúrbio genético.

Um exemplo deste tipo de situação diz respeito a filhos de pacientes com a doença de Huntington, distúrbio genético de caráter dominante, com aparecimento tardio de sintomas e sinais. Suas principais características são a prematura e seletiva morte de células neurais, movimentos coreicos e demência. A idade de manifestação da doença varia de cerca de 10 a 60 anos, tendo a maior parte dos pacientes apresentado a doença no intervalo de 30 a 40 anos. O resultado do exame do DNA destas pessoas em risco de serem portadoras do alelo anormal poderá deixá-las livre do terror da doença ou vir a confirmar a desgraça que as espera. Alguns pretendem saber se são portadores, com a intenção de programarem melhor o futuro. Entretanto, um resultado positivo leva muitas vezes ao extremo desespero, ao suicídio. Seria ético, ou mesmo útil, revelar o provável futuro, em casos como estes, para os quais ainda não se pode oferecer qualquer terapia?

Numa pesquisa de opinião, divulgada em janeiro, pela revista *Time*, 49% dos entrevistados responderam que não se submeteriam a um teste genético para saber quais as doenças que provavelmente viriam a se manifestar no futuro, enquanto 50% responderam que sim.

Três laboratórios de pesquisa norte-americanos, com larga experiência em estudos sobre a doença de Huntington, ao fazerem um levantamento sobre o número de pessoas em risco, interessadas em fazer o exame de seu DNA, receberam cerca de 60 a 80% de respostas afirmativas. Entretanto, quando o exame ficou disponível, poucas pessoas apareceram para fazê-lo. Entre as razões dadas para explicar essa recusa estão o medo de um resultado positivo, acompanhado muitas vezes ainda do receio de perder o emprego e o direito a seguros.

b) Com perda da liberdade individual.

Este tipo de problema surge quando o exame do DNA é requisitado por terceiros e aqui se incluem os exames pré-natais, bem como aqueles feitos em menores de idade e mesmo em adultos.

b1) Exames pré- natais.

Uma das mais freqüentes conseqüências de uma medicina que consegue diagnosticar, num exame pré-natal, um defeito genético para o qual ainda não existe tratamento ou cura, tem sido, com certeza, o aborto chamado eufemisticamente, neste caso, de aborto terapêutico. Em casos de famílias com a doença de Huntington, quando o conhecimento da localização do gene ainda não era exata e o cônjuge em risco não desejava ter seu DNA examinado, apenas os avós e o feto chegaram a ser testados, nos E.U.A., o que permitia apenas duas respostas possíveis: negativa ou 50% de probabilidade de portar o alelo anormal. Com base neste último resultado foram feitos abortos ditos terapêuticos.

Já se anunciam algumas metodologias que podem substituir o aborto. São os casos de seleção *in vitro* de ovócitos e de embriões na fase de oito células. Sobre este assunto é interessante a opinião do arcebispo de Paris cardeal Jean Marie Lustiger, publicada no jornal *Folha de São Paulo*, de 23 de janeiro de 1994. O cardeal não é contra a interrupção do congelamento de embriões, que os levaria à morte, uma vez que estes só são viáveis por meios extraordinários de implantação. Chama a atenção, entretanto, para o caráter eugênico do diagnóstico pré-fertilização. Mesmo que esta técnica evite o recurso à interrupção da gravidez, o cardeal é contra seu uso, uma vez que não se deve ceder em questões de princípios, tendo em vista as implicações eugênicas deste procedimento.

b2) Exames em menores de idade.

Pedidos de pais ou de pretendentes a pais adotivos que desejam conhecer o genótipo de seus filhos por suspeitarem que estes possam ser portadores de alelos deletérios, têm sido negados por instituições públicas nos E.U.A. Pretende-se, dessa forma, defender a privacidade do menor de idade. Entretanto, tal procedimento pode não estar sendo seguido pelos laboratórios privados. Para que se consiga total privacidade da informação genética é necessário que esta seja assegurada por lei.

b3) Exames em adultos.

Citarei aqui alguns dos casos complexos que foram relatados no livro *Genome*. Um deles se referia a gêmeos idênticos, em risco de portarem o alelo determinante da doença de Huntington. O problema foi que apenas um deles desejava fazer o exame. Considerou-se que não seria ético realizar o exame, pois o resultado também informaria sobre o genótipo do ir-

mão geneticamente idêntico. Numa outra situação, o médico de um paciente leucêmico, que era suspeito de portar o alelo condicionador da doença de Huntington, requisitou o exame para saber o genótipo de seu paciente. A razão exposta foi de que o transplante só seria indicado caso o paciente não fosse portador desse alelo. Obviamente, este pedido também foi negado. Empregadores, bem como seguradoras, também têm requisitado exames. Um desses casos se refere a uma companhia de aviação, que desejou saber o genótipo de um de seus pilotos, em risco de portar o alelo determinante da doença de Huntington. Esse pedido também foi negado, uma vez que o aparecimento inicial dos sintomas não poria em risco a vida dos passageiros do avião pilotado por tal pessoa. Em suma, as consequências dos testes preditivos parecem ser mais complexas do que se poderia imaginar de início.

### **Sociais**

Nesta categoria incluem-se os problemas gerados pela aplicação de testes em larga escala e pelos pedidos de patentes.

#### a) Testes em larga escala.

As medidas eugênicas se tornam mais evidentes nessa situação. Considera-se como eugenia qualquer tipo de seleção que pretenda alterar o patrimônio genético de nossa espécie. A eugenia positiva engloba as medidas que favorecem o nascimento de normais, enquanto que a negativa trata daquelas que tencionam diminuir a frequência de anormais.

#### a1) Testes pré-natais.

Já existem sondas de DNA capazes de detectar muitas doenças graves, tais como: distrofias musculares, fibrose cística, hemofilia, retinite pigmentar, retinoblastoma, doença de Huntington, etc. O uso dessas sondas, seguido de aborto terapêutico, tem o poder de levar à eliminação de alelos deletérios em uma ou duas gerações apenas. É um poder muito grande, cujo uso pode ter consequências danosas. Só para citar um caso brasileiro, imaginem que perda sofreríamos se o sociólogo Betinho e o cartunista Henfil, entre outros, não tivessem nascido, em vista de um rastreamento pré-natal feito para a hemofilia. Um dos grandes perigos dos testes pré-natais é o critério a ser usado para a seleção. Qual o seu limite? Não se pode esquecer também neste contexto, que muitas doenças têm apenas predisposição genética, isto é, dependem muito dos fatores ambientais para a sua expressão. Por um lado, ao prover testes pré-natais em larga escala à população, o Estado estaria dando iguais opções a pobres e ricos. Por outro lado, os métodos eugênicos adotados na fase pré-natal são perniciosos por princípio, uma vez que podem levar à morte do embrião

ou feto, caracterizando uma posição semelhante à nazista e que pode passar para outras atitudes a serem tomadas pela sociedade como, por exemplo, contra adultos doentes e velhos. Uma sociedade democrática e bem esclarecida a respeito das implicações, que esses testes aplicados em larga escala poderiam acarretar, deveria decidir pelo voto a respeito da sua adoção e nunca receber essa decisão imposta pelo Estado. Enquanto uma situação ideal dessas, em termos de esclarecimento da população sobre o assunto e da escolha democrática não for atingida, é minha opinião que os testes pré-natais em larga escala não devem ser adotados pelo poder oficial.

a2) Testes em adultos.

Nos E.U.A. discutiu-se muito a respeito de um programa de rastreamento de alelos causadores da fibrose cística, doença recessiva grave, caracterizada por disfunção da função de várias glândulas exócrinas e determinada por alelos encontrados em cerca de uma em cada vinte pessoas de origem caucasóide. Em março de 1990 foi decidido que o sistema médico e a população não tinham o preparo suficiente para enfrentar os problemas que poderiam se originar de tal medida.

Os judeus Ashkenazi, originários do leste europeu, têm, em média, maior risco de apresentarem a doença de Tay-Sachs, distúrbio condicionado pela homozigose de alelo recessivo. A doença causa paralisia, cegueira e demência, levando à morte antes dos cinco anos de vida. Há uma década, crianças com essa doença eram comuns entre os judeus Hasidim do Brooklyn, em Nova Iorque, tendo em vista a tendência de casamentos dentro do grupo e também a proibição da contracepção. O diagnóstico pré-natal estava fora de cogitação, pois o aborto é proibido entre esses judeus. Em 1984 se iniciou um programa em clubes de jovens e colégios secundários para estimular os estudantes a fazerem o exame para saberem se eram portadores do alelo deletério. Os resultados desses exames são arquivados em computador, tendo-se o cuidado de identificar cada pessoa apenas através de códigos. No ano de 1989, 3.000 estudantes foram examinados. Como a maioria dos casamentos é arranjada, os agentes de casamentos usam os códigos de seus clientes no computador e sempre que dois cônjuges em potencial possuem o alelo deletério, o programa não forma pares. Este procedimento fez cair de duas a três vezes o número relativo de crianças com a doença de Tay-Sachs, nesse grupo.

Um dos problemas sociais, que podem advir do uso de testes genéticos em larga escala, é o referente à diminuição do leque de empregos que uma determinada pessoa poderá exercer. Os empregadores poderão recusar certos candidatos e poder-se-á criar uma classe de pessoas com pou-

quíssimas opções de emprego, levando a graves conseqüências sociais. Para que isto nunca venha a acontecer, há necessidade de maior educação da população sobre o assunto, bem como, e principalmente, a existência de uma ampla discussão a respeito. O mesmo se aplica ao caso das companhias de seguro, que poderão criar uma classe de pessoas com poucas opções de seguro. Alguns termos já foram utilizados para se referir a esse assunto, como polícia genética (empregadores e seguradoras) e discriminação biológica.

b) Patentes.

Este é um problema grave e ainda não resolvido. Os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), dos E.U.A., pediram patente dos milhares de fragmentos de DNA, de função ainda desconhecida, seqüenciados por seus grupos de pesquisa. Este pedido foi rejeitado pelo governo, em 1992, mas houve apelação dessa decisão. Notícias veiculadas pelos jornais, em abril de 1994, relatam que esses institutos de pesquisa desistiram de pedir as referidas patentes. Comenta-se que o setor privado tem guardado informações a respeito do seqüenciamento de grande número de cDNAs, esperando que o patenteamento seja concedido. Uma posição bastante difundida no meio científico é que não se deve patentear DNA de ocorrência natural, sendo que a proteção intelectual deve se restringir aos processos inventados para a utilização desse conhecimento e nunca às próprias seqüências.

Tanto sob o ponto de vista ético, como jurídico, as patentes de seqüências de DNA têm sido rejeitadas. Para que um processo ou objeto seja patenteável é necessário que seja uma nova invenção, com aplicação industrial. As seqüências de DNA não se enquadram nestes requisitos

Um dos motivos do grande investimento que o governo dos E.U.A. está fazendo no Projeto do Genoma Humano, refere-se às aplicações que o conhecimento obtido irá gerar. A opinião de D. Goldstein, publicada na revista *Ciência Hoje*, de março de 1994, é de que esse Projeto se constitui num plano estratégico, cuja finalidade é gerar tecnologias de ponta, nas áreas da química, genética, matemática e computação. Estas tecnologias, sim, são patenteáveis e, além disso, são de suma importância para a supremacia comercial das grandes corporações dos países que controlam as indústrias moleculares, como os E.U.A., a Grã-Bretanha e a Suíça.

Para concluir, é necessário que se saliente também a importância que o conhecimento do mapa do genoma humano poderá trazer à humanidade, principalmente no que se refere à terapia gênica. Este conhecimento terá, com certeza, um impacto extraordinário na medicina do futuro. Assuntos importantes, como a diferenciação, o envelhecimento e a evolução, entre

outros, terão seus estudos impulsionados pelo conhecimento advindo desta área. A devida aplicação ética desse conhecimento dependerá de ampla educação da população a este respeito, bem como do exercício de uma democracia plena.

Agradeço aos Drs. Newton Freire-Maia e Maria Luíza Petzl Erler, pela leitura crítica de versão inicial desse trabalho e pelas sugestões feitas para melhorá-lo e ao mestrando Ricardo L. R. de Souza, pelo auxílio prestado na utilização do redator de texto.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BISHOP, J.E. ; WALDHOLZ, M.. *Genome*. Nova Yorque: Simon and Schuster, :1990
- CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E. A. *Investigações sobre as relações de ligação entre 21 loci autossômicos humanos. Série Pós-graduação em Genética*, n. 5: Curitiba: Departamento de Genética, UFPR, 1974.
- COHEN, D., CHUMAKOV, I. ; WEISSENBACH, J. *A First-generation physical map of the human genome. Nature*, n. 366, p. 698-701, 1993.
- COLLINS, F. ; GALAS, D. A new five-year plan for the U.S. Human Genome Project. *Science*, n. 262, p. 43-46, 1993.
- CUTICCHIA, A. J.; CHIPPERFIELD, M. A.; PORTER, C. J.; KEARNES, W. E PEARSON, P.L. Managing all those bytes: the Human Genome Project. *Science*, n. 262, p. 47-48, 1993.
- DEWITT-ELMER, P. The genetic revolution. *Time*, n. 143, p. 30-35, 1994.
- GOLDSTEIN, D. Biotecnologia levada a sério. *Ciência Hoje*. n. 17; p.58-61, 1994.
- GOODFELLOW, P.N. Variation is now the theme. *Nature*, n.359, 777-778, 1992.
- McKUSICK, V.A. *Mendelian Inheritance in Man*, v.1. 10 .a ed. Baltimore: The Johns Hophins University Press, 1992.
- \_\_\_\_\_. , V. A. First South-North Human Genome Conference. *Genomics*, n. 14: p.1121-1123, 1992.
- NOUCHI, F. ; TINCQ, H. Cardeal condena criação de “população fantasma”. Trad. de C. Allain. *Folha de São Paulo*, 23 de jan. de 1994.

PENA, S.D.J. First South Human Genome Conference-Caxambu, Brazil, 12-15 May 1992. *Gene*, n.120, p. 327-328, 1992.

WEISSENBAACH, J., *et al.* A second-generation linkage map of the human genome. *Nature*, n. 359; p. 794-801, 1992.