

Estudios sobre genes-medio ambiente en la era de la secuenciación del genoma completo: algunas lecciones de la eugenesia y los debates sobre razas-cociente intelectual*

Robert Cook-Deegan**

Al principio del siglo XX dos movimientos científicos causaron mucho dolor y sufrimiento. El determinismo conductista de J.B. Watson dejó poco lugar para los factores biológicos en el desarrollo humano. El movimiento eugenésico suponía el determinismo genético. Éste creció como una fuerza social hasta que se transformó catastróficamente en higiene racial, que a su vez dio lugar a la esterilización involuntaria, a las leyes anti-mestizaje, a las leyes de inmigración restrictiva en los Estados Unidos y, más desastroso aún, a la exterminación de categorías completas de “razas”, incluyendo judíos y gitanos. A pesar de reacciones intelectuales vigorosas contra ambos “ismos”, ni el determinismo conductista ni el genético murieron completamente. Continúan repercutiendo en los debates modernos, por ejemplo en las controversias interminables acerca del cociente intelectual y de las razas, y en las implicancias para las políticas educativas. Sin embargo, a diferencia de lo que sucedía hace un siglo, el debate acerca de las políticas está moderado por el escepticismo erudito en la historia, las ciencias sociales y las humanidades. Las prescripciones políticas promulgadas por investigadores son recibidas con criticismo y debatidas acaloradamente. Las investigaciones acerca de las interacciones entre genes y medio ambiente están llenas de implicaciones para las políticas públicas. El rol de

* Este artículo fue elaborado durante una estancia de investigación en la Fundación Brocher.

Se basa mayormente en una conferencia brindada en 2009 y en el texto publicado a continuación: Cook-Deegan R. Studies in the Era of Full-Genome Sequencing: Some Lessons from Eugenics and the Race-IQ Debates. En: Dodge K.A. y Rutter M. (Eds.) *Gene-Environment Interactions in Developmental Psychopathology*. San Francisco, CA: Guilford Press, 2011, 258-276.

** Fondation Brocher, Hermance, Switzerland. Institute for Genome Sciences & Policy, Duke University. Bob.cd@duke.edu

los investigadores no es el de retirarse de los debates públicos por miedo a cometer errores, sino el de participar en debates abiertos, con respeto hacia otras disciplinas y reconocimiento de una historia problemática.

Palabras claves: interacción genes-medio ambiente - eugenesia - determinismo genético - determinismo conductista - conductismo - raza y genética - raza y cociente intelectual - higiene racial - bioética - historia

Two scientific movements at the beginning of the 20th Century caused immense pain and suffering. The behavioral determinism of J.B. Watson left little room for biological factors in human development. The eugenics movement presumed genetic determinism. It grew as a social force until it catastrophically morphed into racial hygiene, which in turn gave rise to involuntary sterilization, anti-miscegenation laws, restrictive U.S. immigration laws, and most disastrously of all, extermination of entire "racial" categories including Jews and Roma. Despite a vigorous intellectual backlash to both extreme "isms," neither behavioral nor genetic determinism has entirely died. They continue to echo in modern debates, e.g., the interminable controversies about IQ and race, and implications for education policy. Unlike a century ago, however, the policy debate is tempered by skeptical scholarship in history, the social sciences, and humanities. Policy prescriptions promulgated by researchers are properly greeted with criticism and vigorously debated. Research on gene-environment interactions is inherently fraught with policy implications. The role of researchers is not to withdraw from public debate for fear of making mistakes, but rather to engage in open debate, with respect for other disciplines and in full awareness of a troubled history.

Keywords: gene-environment interaction - eugenics - genetic determinism - behavioral determinism - behaviorism - race and genetics - race and IQ - racial hygiene - bioethics - history

El estudio de las interacciones entre genes y medio ambiente yace en la confluencia de dos corrientes poderosas de la ciencia del siglo XX. En una corriente tenemos el estudio sistemático de la conducta, la cognición y la percepción. A medida que progresó el siglo XX, la psicología, la neurología, la psiquiatría y la biología de la función del cerebro se fueron separando en diferentes campos, pero estos campos interactuaron fuertemente a través de su foco común en el cerebro y la conducta. La genética es la otra corriente científica que se cruza con la psicología en los estudios de las interacciones con los genes. El redescubrimiento, en el año 1900, de la teoría de las partículas hereditarias de

Mendel de 1865, y su integración en la teoría evolutiva y en la genética de poblaciones humanas (resumida con gran síntesis por Will Provine)¹, dieron lugar a una de las corrientes científicas más poderosas del siglo XX. La genética comenzó como el estudio de la herencia, pero hacia el final del siglo se trataba principalmente del estudio de la estructura del ADN y de cómo las secuencias de ADN codificaban instrucciones para ARNs y proteínas que mediaban la biología molecular de la función celular. La genética se integró así a la más amplia biología molecular de la célula. La genética se está volviendo ahora organísmica², y hasta social, a través de la genética de poblaciones y del análisis estadístico de grupos de datos más grandes. Un punto de convergencia en estas corrientes duales es el individuo humano, el objeto de la selección natural y el foco de muchos estudios de la conducta.

Tanto la psicología conductista como la genética de poblaciones humanas se vieron afectadas por controversias sociales. Hubo claros progresos científicos en ambos campos, sin embargo tanto la psicología como la genética dieron lugar a movimientos sociales basados, en parte, en interferencias provenientes de la ciencia, pero que empujaban más allá de los límites del experimento y de la evidencia. Algo de controversia es normal en la ciencia, de hecho es parte de su proceso de escepticismo organizado. Sin embargo, la controversia asociada con el extraer implicaciones

sociales y políticas de la ciencia es por lo general acerca de hechos y valores que están por fuera de las bases consensuadas de la evidencia. Estas controversias pueden así ser instructivas para inspeccionar las afirmaciones hechas en cada campo (y proyectadas desde cada campo hacia el mundo de las políticas públicas, más allá de la ciencia) y pensar acerca de cómo evitar controversias innecesarias y destructivas en la ciencia contemporánea cuando tratamos de juntar estos dos campos, particularmente a medida que los descubrimientos científicos son traducidos en opciones de políticas públicas.

Muchos estudios valiosos de la psicología, la genética y la genómica se basan hoy en las interacciones entre genes y medio ambiente observadas en ensayos longitudinales basados en poblaciones, o en estudios de muestras transversales que evalúan los resultados conductuales mientras que también estudian las diferencias sociales o ambientales asociadas con esos resultados. Esto los arroja en un terreno en el cual se han desarrollado muchas batallas con anterioridad. El argumento principal de *The Bell Curve* de Herrnstein y Murray, publicado en 1994, era que las diferencias observadas en la población en el coeficiente intelectual y en los logros educativos eran altamente heredables y, por ejemplo, no eran susceptibles a intervenciones sociales, una interpretación altamente debatida.³ Costello *et al.* notan que una simple intervención social (la distribución de ganancias del casino operado por los indios Cherokee en el Qualla Boundary

de la Eastern Band) tuvo un efecto saludable en el desempeño de los niños de familias que recibían suplementos a los ingresos, comparado con controles de la misma edad que no los recibieron.⁴ Caspi, Moffit *et al.* reportan interacciones más complejas entre el genotipo y el fenotipo.⁵ Algunos resultados conductuales parecen ser contingentes a la extensión y al momento de exposición a los estresores durante el desarrollo individual. Los factores de riesgo para estos resultados son maleables y los resultados pueden cambiar con la intervención social.

La arrogancia del conductismo fuerte

J.B. Watson hizo esta famosa observación, en su libro *Behaviorism*, de 1930:

“Denme una docena de niños saludables y bien formados, y mi propio y específico mundo para criarlos, y les garantizo tomar cualquiera al azar y entrenarlo para convertirse en cualquier tipo de especialista que pueda seleccionar (doctor, abogado, artista, mercader, jefe, y sí, hasta mendigo y ladrón), independientemente de sus talentos, tendencias, habilidades, vocaciones, y raza de sus ancestros. Estoy yendo más allá de mis datos y lo admito, pero lo mismo han hecho los defensores de lo contrario, y ellos lo han estado haciendo por varios milenios”.⁶

A primera vista, ésta parece ser una afirmación grandilocuente y arrogante

del determinismo conductual. Bueno, en realidad, es exactamente lo que es. Pero tal vez debamos perdonarle a Watson los bombos que presagiaron su conversión a la industria de la publicidad, de la cual fue co-fundador. Examinándolo más en detalle, sin embargo, la afirmación es menos poderosa de lo que parece a primera vista. Es, después de todo, una afirmación acerca de la influencia en la elección ocupacional. Si hubiese hecho afirmaciones acerca del comportamiento sexual, el uso de alcohol, o las dinámicas familiares, sus afirmaciones podrían haber sido recibidas con considerable escepticismo, aún entonces (aunque afirmaciones deterministas así de fuertes acerca de ser capaces de controlar esos comportamientos también son parte de la historia del conductismo). Su visión era que la recompensa y el castigo afectan el comportamiento, y el conductismo ciertamente elevó la sofisticación metodológica de la psicología como disciplina. Pero Watson rozó la insoportable ideología de excluir los factores sociales y biológicos, factores que no están completamente mediados por la recompensa y el castigo como son estudiados por la psicología. De hecho fue más allá de sus datos, mucho más allá. Si tomamos a Watson seriamente, él tenía todo resuelto: pero no lo tenía. El énfasis aquí es en *todo*. Las pruebas experimentales rigurosas contribuyeron a esto (así como lo hicieron otras escuelas de la psicología). Hoy los psicólogos no consienten –o, al menos, no deberían hacerlo– la presuntuosa arrogancia de Watson, en la

medida en que la psicología como campo ha aprendido algo de humildad, lo cual es mejor para ella.

Consideremos la naturaleza de la elección que Watson afirmó poder controlar: la profesión. Como consejero de estudios, que hasta hace poco vivía en una residencia universitaria, tuve numerosas discusiones acerca de las carreras con los estudiantes. Las elecciones ocupacionales son relativamente fáciles de influenciar en los márgenes. Así que ser capaz de influir en ese tipo de elecciones no es un logro tan espectacular. Si la Universidad de Duke le diera a los profesores el control completo del acceso a la comida y al sexo, ¿podríamos convertir a cada estudiante en un estudiante de medicina? No, pero podríamos probablemente aumentar las probabilidades. (Agregue cajas de Skinner y electrodos y tal vez podríamos aumentar las probabilidades aún más, y llamarnos Harvard Yard). El punto es, de todos modos, que aún la afirmación de Watson acerca de los dominios limitados de la ocupación no son sustentables. A grandes rasgos, la mitad de los estudiantes de primer año que yo superviso dicen estar interesados en convertirse en médicos cuando llegan por primera vez a Duke. La mitad de esa mitad deja de estudiar medicina, y esto en general no se debe a la falta de motivación, a la falta de castigos, o a que las buenas notas sean recompensas insuficientes. O, hasta donde puedo decir, a falta de sexo. Una de las grandes fuerzas de cambio en la orientación vocacional son los requerimientos de cursada para

todos aquellos que planean asistir a la facultad de medicina. Watson puede haber sido persuasivo y talentoso, pero aún él probablemente fallaría en lograr que la mitad de los estudiantes obtenga notas por encima del promedio en un curso difícil de química orgánica. Los logros en física, química, química orgánica y matemática parecen hacer un buen trabajo en lograr cambios en la orientación vocacional, lo cual sugiere que Watson estaba sumamente equivocado. No parece plausible que recompensar el rendimiento con buena comida y excelente sexo pudiera permitirle llegar a lo prometido. ¿Podría lograr que algunos más llegasen a la facultad de medicina? Probablemente. ¿Podría influir en cualquiera de los estudiantes? Tal vez. ¿Pero en los 12 que eligió? De ninguna manera. A fin de cuentas, el completo desdén de Watson por los factores biológicos es simplemente no creíble. Todavía persiste una corriente de determinismo biológico en nuestra cultura, y aquellos de nosotros que somos educadores pensamos que nosotros hacemos la diferencia, al menos en los márgenes. La afirmación de Watson es errónea no porque no existan factores sociales controlables que pueden influenciar la elección vocacional, sino porque hay factores biológicos que constriñen esas elecciones, así como fuertes interacciones y una historia que influyen esas elecciones. Watson no estaba completamente equivocado, sólo era demasiado doctrinario y extremo. Su error fue sobredimensionar. Podríamos tomar nota y aprender de él. La lección a tomar de

Watson es que debemos ser cautelosos en no prometer demasiado qué educación, factores sociales e intervenciones conductuales se pueden lograr. Ésta no parece ser una postura terriblemente controversial para tomar en el año 2011.

Eugenesia, higiene racial y los límites del determinismo genético

Mientras Watson estaba construyendo su caso sobre el poder de la nueva psicología en 1930, otro tipo de determinismo bastante diferente estaba ganando fuerza. El determinismo genético atribuía las diferencias humanas principalmente a las variaciones genéticas heredables. La genética humana como campo científico estaba asociado con los movimientos sociales de la eugenesia y de la higiene racial. Ruth Schwartz Cowan correctamente señala que no toda la genética humana estaba enamorada de la eugenesia, y que es fácil sobresimplificar la superposición entre la ciencia y el movimiento social. El desarrollo de la genética médica, por ejemplo, puede ser visto en gran medida como independiente de la eugenesia.⁷ Muchos líderes prominentes de la genética básica y de la genética clínica no estaban entre los partidarios de la políticas sociales eugenésicas.

Sin embargo, la historia de los movimientos de eugenesia y de higiene racial descansaban, en parte, sobre la genética humana de entonces. Los académicos de la historia social de la eugenesia emergieron en los años 80

con la serie en cuatro partes publicada en el *The New Yorker* por Daniel Kevles y con su libro *In the Name of Eugenics*.⁸ Éste se convirtió en un tópico caliente en la historia de la genética, aún mientras el Proyecto Genoma Humano estaba despegando. La generación de científicos que poblaron el nuevo campo de la genómica tomó la reacción contra los excesos de la eugenesia y la higiene racial como algo dado. La historia no era sólo historia social, sino que también se incorporó a los programas de estudio de la genética humana y de la genómica. El *Cold Spring Harbor Laboratory*, un importante centro para la biología molecular moderna, incluyó su rol institucional en el movimiento eugenésico en los programas de su *DNA Learning Center*, y señaló el mal uso de la ciencia como un tema. Saber al menos un poco acerca de la historia social de la eugenesia fue visto como algo importante para hacer investigación en genética humana, en parte como modelo negativo de cómo la reputación futura puede ser dañada al hacer más afirmaciones sobre la ciencia que lo que la evidencia puede apoyar.

Sería agradable pensar que el mundo cambió durante el siglo XX, de manera que la controversia y el escepticismo con que se recibió *The Bell Curve* cuando fue publicado⁹ contrastaran con la recepción generalmente entusiasta de los libros de Francis Galton, *Hereditary Genius*, de 1869, y *Essays in Eugenics*, de 1909¹⁰, o el de Davenport, *Heredity in Relation to Eugenics*, de 1911¹¹, o el de Harry Laughlin, *Eugenical Sterilization in the*

United States, de 1922¹². Las recetas de políticas educativas de Herrnstein y Murray enfrentaron principalmente desafíos intelectuales y resistencia política, y no fueron adoptadas como políticas nacionales.

El uso de la eugenesia como advertencia para los científicos continúa vigente hasta el día de hoy. Jan Witkowski y John Inglis llaman a la eugenesia *ciencia patológica* en el preface de su libro de 2008 *Davenport's Dream*¹³. Charles Davenport fue uno de los decanos del movimiento eugenésico, y se convirtió en director del *Cold Spring Harbor Laboratory*, que es hoy conocido principalmente como un centro importante de la biología molecular. El historiador Elof Carlson dice que “En el veredicto de la historia, Davenport es visto [...] no como un idealista sino como un terco hacedor de travesuras cuyo movimiento eugenésico [...] alimentó los prejuicios de la clase media y llevó a un sospechoso movimiento de esterilización obligatoria y a llamativas políticas de inmigración discriminatorias en los años veinte”¹⁴. El lugarteniente de Davenport, Harry Laughlin, es “universalmente percibido como el Yago del Movimiento Eugenésico Americano”¹⁵. Hay un desacuerdo entre los historiadores acerca de la importancia relativa de la clase, el rol relativo de los individuos, y la importancia relativa de la ciencia en cómo el movimiento eugenésico acabó manifestándose, pero hay consenso histórico en que la genética humana, particularmente la genética de poblaciones humanas, terminó enma-

rañada en la eugenesia como un movimiento social. Para los aspirantes a científicos, la lección principal es la de evitar ser un Charles Davenport o Harry Laughlin moderno. Pero, ¿por qué?

Davenport's Dream empieza con un ensayo escrito por otro Watson, James Dewey Watson, famoso por la doble hélice, quien durante varias décadas tuvo el mismo trabajo que Davenport como director del *Cold Spring Harbor Laboratory*.¹⁶ El tema de Watson es la relación entre la ciencia y las políticas públicas. Su argumento principal es que la ciencia era mala, que la psiquiatría de la época también estaba pobremente afirmada en conocimiento científico poco confiable, y que las políticas sociales eran derivadas de agendas ideológicas poderosas que se extraían ilegítimamente de la credibilidad en la ciencia y en los científicos, algunos de los cuales contribuyeron ellos mismos al fiasco. Watson termina argumentando que una genética mucho más robusta emergió de la biología molecular del último tercio del siglo XX. Sus intuiciones científicas y los frutos prácticos serán recibidos calurosamente por el público, que aprenderá luego a distinguir entre la oscura historia temprana de la eugenesia y la higiene racial, y los beneficios tangibles de una mejor ciencia y una tecnología que avanza rápidamente. Seguro que hay mucha verdad aquí, pero el argumento no es completamente persuasivo porque es difícil estar seguro de que la ciencia fuera tan mala. ¿Por qué no fue obvio en el momento? ¿Por qué los científicos de la época no la condenaron

más enérgicamente, y no trabajaron fuertemente para bloquear su aplicación prematura y destructiva, cuando sus propulsores promovieron la eugenesia y la higiene racial? Cowan señala que algunos lo hicieron.¹⁷ Los líderes de la genética, como Thomas Hunt Morgan, se distanciaron de hecho de Davenport, y Davenport ganó reputación de director susceptible e inseguro, con un estilo arrogante, que se rodeaba de gente obsecuente y servil que no osaba criticarlo.¹⁸ Y tal vez más científicos hubiesen dado un paso adelante si hubiesen previsto que la decadencia de la eugenesia había comenzado.

La genética de poblaciones humanas y la gran síntesis

El primo de Darwin, Francis Galton, estaba fascinado con el rol de la herencia en explicar las diferencias humanas.¹⁹ Para abordar estos problemas, ayudó a desarrollar muchas de las herramientas estadísticas que todavía utilizamos para estudiar las distribuciones de poblaciones y las variaciones de todo tipo. Esto incluye la famosa curva de Gauss en forma de campana que surge de los efectos acumulativos de muchas pequeñas diferencias que afectan a un atributo medible determinado. Diseñó las herramientas para llevar a cabo estudios de variaciones en altura y otros atributos humanos, incluyendo la inteligencia. Era obvio que la herencia influía sobre muchos rasgos humanos. Y aquí la herencia no significaba el dinero o los bienes familiares, sino

algo transmitido biológicamente desde los ancestros a través de los padres. La naturaleza de la sustancia que era transmitida era desconocida, pero la materialidad de la herencia biológica era evidente, y Galton y otros elaboraron las herramientas para estudiar las asociaciones entre la herencia (que hoy llamaríamos *genotipo*) y los caracteres o rasgos medibles (que hoy llamaríamos *fenotipo*). Galton acuñó el término *eugenesia*, refiriéndose a los esfuerzos deliberados para promover mejoras en la raza humana mediante el apareamiento con el fin de producir rasgos deseables.²⁰

Uno de los grandes logros de principios del siglo XX fue armonizar los descubrimientos acerca de la herencia de la variación humana con la teoría de partículas heredables de Mendel y con la teoría de la evolución. Algunas de las figuras destacadas de la historia de la genética comenzaron combinando métodos estadísticos con estudios de la herencia humana y de las variaciones poblacionales. Sewall Wright, Ronald Fisher y otros fueron pioneros en este nuevo campo de la genética de poblaciones. Estudiaron cómo la herencia de diferencias genéticas podría ensamblarse en variaciones observables en las poblaciones. El linaje de genetistas estadísticos que se remonta a Galton nos dio la distribución normal, los métodos de regresión, el análisis de varianzas, y otras herramientas de inferencia estadística que todavía se utilizan, no sólo en la genética humana sino en muchos otros campos.

Un ejemplo es el trabajo clásico de Fisher de 1918, en el cual introdujo el

método estadístico formal de “análisis de varianza” (ANOVA). En este trabajo, Fisher decía que él “estaba utilizando el término medio ambiente formalmente para referirse a causas externas *arbitrarias* independientes de la herencia”²¹. El análisis de varianza fue una innovación metodológica. El trabajo se ocupaba de la variación en altura, pero los mismos métodos fueron aplicados luego a atributos humanos como la inteligencia, la cognición, y otros factores que tienen medidas menos precisas y menos aceptadas universalmente. El foco de Fisher estaba en aislar los efectos de la herencia a través del análisis matemático de las diferencias en poblaciones y, específicamente, en identificar qué fracción de la variación en una muestra de la población era atribuible a la herencia. Era un método estadístico excelente y, de hecho, todavía es utilizado para estudiar no sólo la herencia sino también los efectos del medio ambiente en las variaciones de los rasgos. Pero el énfasis de Fisher en los factores heredables estableció la base para la malicia social, en parte porque otros factores diferentes de la herencia inicialmente fueron delegados en este método estadístico, y por el uso casi descuidado del término “medio ambiente”, que realmente significa cualquier factor no consistentemente alineado con la herencia genética.

Por ejemplo, el método dicotómico estadístico estableció las bases para una confusión persistente en el significado de “heredable”, forzando a elegir entre fuentes de variación “genéticas”

y “ambientales”, cuando de hecho los métodos aplicados a las variaciones en el fenotipo en una muestra derivan de un medio ambiente dado, y por ello están inherentemente confinados a un determinado ambiente. Así nació un virus conceptual virulento y persistente al que volveré a referirme enseguida: la creencia de que la herencia implica falta de maleabilidad por parte del ambiente, cuando de hecho la herencia puede cambiar con el ambiente (y la muestra poblacional) y *los efectos de* los factores heredados pueden ser muy maleables.

El objetivo de Fisher era identificar la cantidad de variación de la cual podrían dar cuenta los factores heredables genéticamente, pero esto vino a costa de supuestos no inspeccionados acerca de otras fuentes de variación, y una interpretación sobre-determinística de los factores heredados. Esto continuó la tradición de Galton, ostentosamente mostrada en múltiples ediciones de *Hereditary Genius* que atribuían inteligencia, personalidad y carácter a la herencia genética.²²

Galton fue más allá e hizo aseveraciones acerca de las diferencias raciales que en ese momento parecían seguramente cuantitativas y objetivas, pero que a los ojos modernos eran ofensivas y obviamente poco fundadas.²³

“Primero, la raza negra ha producido ocasionalmente, pero muy rara vez, hombres como Toussaint l’Ouverture [...] (refiriéndose al líder de la revolución esclava de Haití). Segundo, la raza negra es completamente

deficiente de hombres capaces de ser buenos agentes, prósperos mercaderes, y de elevarse considerablemente por sobre los blancos [...]. El estándar intelectual promedio de la raza negra está dos grados por debajo de la nuestra [...]. Un jefe nativo tiene una buena educación en el arte de dirigir hombres, algo deseable; continuamente ejercita el gobierno personal, y usualmente mantiene su lugar por el poder de su carácter, mostrado cada día sobre sus súbditos y rivales [...]. Rara vez escuchamos de un viajero blanco que se encuentre con un jefe negro que se sienta un hombre mejor. Muchas veces he discutido este tema con personas competentes, y puedo sólo recordar unos pocos casos de inferioridad del hombre blanco —ciertamente no más de los que se pueden adscribir a las diferencias reales medias de tres grados, de los cuales uno puede ser debido a los deméritos relativos de la educación nativa, y los otros dos a diferencias en los dones naturales. Cuarto, el número de negros a los que podríamos llamar idiotas es muy grande. Todos los libros que aluden a los sirvientes negros en América están llenos de ejemplos. A mí me impresionó muchas veces este hecho durante mis viajes a África. Los errores que los negros cometían en sus propios asuntos eran tan infantiles, estúpidos y simplones, que muchas veces me hacían sentir vergüenza de mi propia especie [...].”²⁴

El método de Galton consistía en estudiar las familias y los logros de sus

miembros, algo parecido al acercamiento que Davenport y Laughlin llevaron adelante en el Movimiento Eugénésico Americano, a través de la Oficina de Registro de Eugenesia en el *Cold Spring Harbor Laboratory* de Long Island, Nueva York. Es casi como si, estudiando los factores heredados genéticamente, Galton, Fisher y otros se olvidaran de otras formas de herencia que también afectan los fenotipos humanos: la educación, el privilegio familiar, la salud, y la cultura —de hecho, los términos originalmente asociados con la idea de “herencia”.

Fisher fue uno, entre muchos de los de su campo, que contribuyeron a la ciencia pero que también se unieron al movimiento eugenésico. Un argumento generalmente esgrimido contra la eugenesia es que los eugenistas no se daban cuenta de cuánto se tardaría en cambiar las poblaciones humanas a través de medios genéticos, controlando quién se apareaba con quién. Este problema puede ser cierto para algunos, pero Diane Paul claramente muestra que Fisher y otros eran bien conscientes de que la eugenesia tomaría mucho tiempo y ejercería sus efectos sólo a través de largos períodos, y los apoyaban de todas maneras.²⁵ Fisher no estaba solo en su entusiasmo por la eugenesia, pero no todos los genetistas de poblaciones humanas estaban relacionados con a la eugenesia. En la estela del Holocausto, y con los avances de la genética médica en los años 50 y 60, hubo una fuerte reacción anti-eugenesia.

El centro de la genética *médica* durante ese período fue la herencia

mendeliana en humanos. La estrategia científica era entender las acciones de genes particulares que eran heredados de manera mendeliana y que podrían explicar enfermedades raras atribuibles a genes individuales con efectos principales. Así, un linaje distinguido de genetistas médicos se inicia con Archibald Garrod, quien catalogó los errores congénitos del metabolismo en su libro *Inborn Errors of Metabolism*²⁶, de 1909, y describió la alcaptonuria como la primera enfermedad humana atribuible a la herencia de un solo gen, en 1902²⁷, y llega al decano moderno de la genética humana, Victor McKusick, quien con mucho cuidado editó doce obras en forma de libro de *Mendelian Inheritance in Man*, entre 1966 y 1998, y luego la base de datos virtual hasta su muerte en 2008.²⁸ La mayoría de las afecciones mendelianas humanas eran raras. Los ejemplos clásicos eran la fenilcetonuria, la alcaptonuria, la fibrosis quística, y la anemia falciforme.

La anemia falciforme se volvió una historia científica particularmente interesante, ya que fue la primera enfermedad molecular en humanos, descrita por Linus Pauling en 1949.²⁹ Pauling utilizó la novedosa técnica de punto isoeléctrico para separar dos componentes proteicos de la hemoglobina, uno asociado con la anemia falciforme y otro no. La variación en la secuencia de ADN que codificaba para una sustitución aminoacídica en la cadena beta de la hemoglobina fue descrito hacia mediados de los años 50.³⁰ Era una historia hermosa y limpia, en la cual un cambio en la secuencia de

ADN daba lugar a un cambio en la proteína que afectaba la solubilidad de la hemoglobina, a su vez asociada con la deformación en forma de hoz de los glóbulos rojos y con los síntomas de la anemia falciforme. La hipótesis de que la heterocigosis (la herencia de un alelo salvaje o normal y un alelo falciforme de los padres) estaba asociada con la resistencia a la malaria se convirtió en una historia fascinante de selección natural para variantes de la hemoglobina en las poblaciones humanas del “cinturón de la malaria” –el norte de África, el sudeste de Asia y la costa del Mediterráneo.

La historia es también un ejemplo clásico de la interacción gen-medio ambiente. Es uno de los pocos casos en los cuales la selección natural actuando sobre poblaciones humanas fue ampliamente aceptada como una explicación de las diferencias genéticas en la población. Esa historia, por definición, conlleva fuertes interacciones genético-ambientales. El fenotipo seleccionado es la resistencia a la malaria, el factor ambiental y la fuente de presión de selección es la infección de malaria, y los genotipos son las variantes en la hemoglobina. Vale la pena mencionar, sin embargo, que el inicio de esta historia científica no fue realmente la observación de nuevas variaciones en la población sino la caracterización de la cadena beta de la hemoglobina y la reconstrucción de los posibles mecanismos biológicos. La historia de selección fue construida para explicar la alta frecuencia poblacional de la mutación deletérea. La

mutación fue descubierta luego de notar una diferencia a nivel de proteína, y luego explicada a nivel de ADN. Es más, aún esta elegante y clásica enfermedad “genética” varía altamente en su severidad. Algunas personas con anemia falsiforme mueren sin saberlo y se conocen casos diagnosticados a edades avanzadas; otros tienen síntomas severos durante la niñez. Además, la enfermedad resulta de una interacción entre el gen y el medio ambiente: el proceso de deformación de los eritrocitos se da sólo a bajos niveles de oxígeno, que es obviamente un factor ambiental (aunque un factor ambiental que normalmente se encuentra en algún momento de la vida humana).

Es importante notar, sin embargo, que este tipo de interacciones gen-medio ambiente no es del mismo tipo que las generalmente evaluadas en los estudios conductuales de interacciones gen-medio ambiente. La historia de la hemoglobina y la malaria es acerca de la selección natural que actúa durante generaciones en una población que vive en un medio ambiente (relativamente determinado) impregnado de riesgo de malaria, mientras que los estudios de gen-medio ambiente por lo general se centran en cómo una persona u organismo (teniendo en cuenta las diferencias de genotipo) puede comportarse de manera diferente en distintos entornos.

Pero aún en el caso de la anemia falsiforme, el trayecto de la enfermedad puede ser modificado. Aquellos que tienen persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, que fallan en apa-

gar (en dejar de producir) la producción de Hemoglobina F, algo que generalmente ocurre en los recién nacidos, tienen una enfermedad mucho más leve. La Hemoglobina F mitiga los efectos de la cadena de globina falsiforme mutada. La anemia falsiforme puede ser tratada con antibióticos para combatir las infecciones asociadas, y con drogas que inducen la expresión de la hemoglobina fetal. Entonces, aún la anemia falsiforme (el prototipo de desorden hereditario mendeliano atribuible a un cambio en un solo par de bases) tiene un disparador ambiental (la saturación de oxígeno), muestra alta variabilidad en la severidad dependiendo de qué otros genes se están expresando en un individuo determinado, y puede ser tratada de modo tal de cambiar los resultados dramáticamente.

La mayoría de los desórdenes mendelianos descritos hasta hoy son aún más variables en la expresión y muchos son sensibles al menos a tratamiento. Heredar una mutación genética es entonces sólo un vaticinador parcial del resultado, aún en el caso de este gen de efecto principal, cuyo mecanismo es mucho más conocido que el de la mayoría de los factores asociados con las enfermedades. Las influencias genéticas en las vías que influyen en los caracteres cognitivos y conductuales van a ser, por lo general, aún más variables y complicados, y podemos tener esperanza en que pueden ser cambiados por intervenciones sociales y conductuales basándonos en el sólido precedente de otras enfermedades genéticas.

El desarrollo de la genética humana basada en las variaciones de ADN

Iniciada en los años 80, con el advenimiento de los mapas humanos de ligamiento genético, la estrategia para encontrar genes asociados con rasgos humanos tomó un giro radical. La caracterización molecular de la mayoría de las enfermedades mendelianas comenzó por buscar los genes asociados con funciones (o disfunciones) proteicas conocidas. Buenas “suposiciones” acerca de la función proteica llevaron al descubrimiento de genes asociados y de las mutaciones asociadas con la función proteica alterada (generalmente disminuida o ausente). El nuevo acercamiento consistió en estudiar las familias humanas en búsqueda de diferencias en el ADN que estuvieran fuertemente asociadas a diferencias en los fenotipos, sin tener que adivinar qué proteína podría estar afectada. El estudio de la enfermedad de Huntington, de la fibrosis quística, de la neurofibromatosis, de la hemocromatosis, del cáncer de mama y de la enfermedad de Alzheimer ejemplificaron este nuevo acercamiento. La idea era construir pedigríes y buscar asociaciones fuertes entre fenotipo y genotipo. El fenotipo en la genética médica era típicamente una enfermedad de herencia mendeliana. Las diferencias genotípicas eran variaciones heredadas, generalmente de significancia funcional desconocida, presumiblemente localizadas en posiciones específicas de los cromosomas humanos.

Lo que se necesitaba era un mapa de las variaciones humanas que guiase la

búsqueda de asociaciones entre genotipo y fenotipo.³¹ Las variaciones en la secuencia de ADN entre individuos humanos eran sistemáticamente recolectadas y catalogadas, empezando a comienzos de los años 80, y una vez que las ubicaciones eran mapeadas en los cromosomas humanos, podían ser usadas como “marcadores” para localizar regiones del ADN asociadas con un fenotipo dado. El mapa de ligamiento genético resultante era una herramienta para estudiar familias que mostraban herencia mendeliana de una enfermedad o de un rasgo interesante. Una vez que el rasgo era ligado a un marcador, el ADN de esa parte del cromosoma humano podía ser estudiado en aquellas mismas familias, buscando mutaciones específicas asociadas con la enfermedad. El ligamiento genético era una manera de reducir la cantidad de ADN que tenía que ser analizada buscando mutaciones específicas directamente asociadas con la enfermedad. La estrategia culminaba con el descubrimiento de mutaciones asociadas a varias enfermedades humanas. Fue una estrategia poderosa que se llevó a cabo hasta bien entrados los años 80.

El cambio hacia la exploración de variaciones comunes en todo el genoma humano

Con la construcción de una secuencia genómica humana de referencia en el año 2000³², la genética volvió a cambiar de rumbo. La vieja estrategia no desapareció, pero fue mejorada por

la posibilidad de buscar variaciones comunes rápidamente a través de todo el genoma. El genoma humano de referencia fue un hito científico importante y una poderosa herramienta científica. Sin embargo, comprender las enfermedades y la biología humana requiere de herramientas para estudiar la *variación* humana, no sólo una secuencia de referencia. Encontrar asociaciones con enfermedades significaba encontrar diferencias genéticas que correlacionaran con las diferencias individuales observables. El puente recibió el nombre de HapMap, un estudio sistemático de variaciones de secuencia de ADN comunes en las poblaciones humanas. Esas diferencias de secuencia de ADN fueron puestas en chips y se convirtieron en herramientas para estudiar rápidamente miles y hasta millones de variaciones comunes de ADN en grandes números de personas, e inició la ola actual de estudios de asociación a lo largo del genoma (GWAS, según su sigla en inglés).

Estudiando las secuencias genómicas completas en muchos individuos

La genómica está ahora a punto de sufrir otro cambio. Los estudios de GWAS pueden ser utilizados sólo para conocer variaciones humanas comunes, porque sólo esas variaciones de secuencia comunes han sido puestas en los chips de *microarrays*³³. Pero en los últimos tiempos las nuevas tecnologías de secuenciación genómica

completa de individuos han comenzado a ser lo suficientemente baratas y rápidas como para imaginar estudios de secuenciación genómica completa basados en poblaciones. Esto no sólo permitirá reconocer variaciones comunes, sino también arreglos estructurales, variaciones raras y otras diferencias detectables a nivel de la secuencia de ADN. El principal impulsor es la tecnología misma, que en la última media década se ha vuelto más barata, aproximadamente un orden de magnitud por año.³⁴ El genoma de referencia humano producido entre 1995 y 2003 costó mil millones de dólares, una cifra significativa. Para 2007, cuando Jim Watson recibió su secuencia genómica en un disco rígido, el costo era dos órdenes de magnitud menor.³⁵ En junio de 2009, *Illumina* anunció un servicio comercial de secuenciación de genoma completo de un individuo a 48.000 dólares³⁶, otra caída en dos órdenes de magnitud en dos años. La compañía *Complete Genomics* publicó secuencias de genomas completos en noviembre de 2009, reportando costos de reactivos por cada secuencia genómica que iban desde más de 8.000 dólares a menos de 1.800 dólares³⁷. Se espera que el costo de secuenciación de ADN continúe disminuyendo en los próximos años. Ya los costos de recolección de datos, de rastreo y de caracterización de muestras por un lado, y los de análisis computacional de los datos de secuencia resultantes por el otro, exceden los costos de la generación de la propia secuencia de

ADN. La secuenciación de ADN pronto dejará de representar una restricción en relación con cuánto y cuán rápido se realiza el análisis genómico.

Este notable cambio tecnológico tiene implicaciones para la ciencia. Sugiere que el estudio de la secuencia de ADN progresará más rápido a menores costos y, así, más científicos tomarán estas herramientas y las utilizarán. Esto no significa que lo que puede ser estudiado a través del análisis de ADN sea más importante o sea una explicación más poderosa. Meramente significa que el progreso en estudios que requieren analizar las variaciones de ADN avanzarán más rápido que otros tipos de estudios, y que el estudio genético de muchos fenómenos se volverá mucho más penetrante. Pero nótese que el significado del término “genético” ha cambiado aquí del estudio de la herencia al estudio de la variación en la secuencia de ADN, la cual puede ser heredada o surgir de cambios dentro de las células o en el cuerpo a lo largo del tiempo.

Es así cómo estudiar el ADN no siempre es lo mismo que estudiar factores genéticos heredados. Muchas de las explicaciones que podemos esperar que surjan del análisis de la secuencia de todo el genoma y de las nuevas herramientas de detección de moléculas individuales de ADN serán acerca de cómo la expresión del ADN es prendida y apagada, cómo las proteínas alteran la estructura del ADN, y qué cambios se producen en tiempo real a nivel de moléculas en las células. Éste no es el campo tradicional de la genética, que trataba

acerca de qué heredaba alguien de sus padres. Muchas de las historias serán acerca de diferencias que ocurren en una persona a lo largo del tiempo, o en estados fisiológicos particulares (por ejemplo, cómo las neuronas se adaptan o cambian los patrones de expresión en respuesta a cambios ambientales), o acerca de cómo un grupo de células difiere de otros (por ejemplo, las diferencias entre células cancerígenas u otras células del mismo tipo de tejido).

Uno de los resultados irónicos del uso generalizado de la secuenciación de ADN es que apuntará a muchos otros factores además de la información de la secuencia, que son relevantes a cómo los organismos se desarrollan y se comportan. Ya es evidente que los datos de la secuencia de ADN no son *toda* la historia. Factores epigenéticos (factores que influyen en cómo es transcrito y traducido el código de ADN, pero que no están contenidos en la secuencia) son claramente importantes. La metilación de ADN, por ejemplo, puede ser transmitida de padres a hijos y puede afectar qué genes se expresan y a qué nivel durante el desarrollo. En estudios animales, la inanición materna puede afectar el desarrollo de las crías, y puede a su vez ser transmitida a la siguiente generación sin que ocurran cambios en la secuencia de ADN.

Ya han comenzado a surgir resultados de experimentos de interacción compleja entre genes y medio ambiente. Yamamoto *et al.* obtuvieron resultados interesantes al comparar la restricción calórica en protocolos de ayuno-realimentación en ratones, por

ejemplo, mostrando diferencias en la expresión de cientos de genes en la amígdala (un núcleo de neuronas del sistema límbico) y otras regiones del cerebro, la mayoría afectando la expresión de genes en las vías alfa-adrenérgicas y dopaminérgicas.³⁸ Este estudio utilizó la tecnología de *microarrays* (microarreglos de ADN). La próxima ola de estudios funcionales bien podría subir al nivel más alto de resolución a nivel de ADN, la secuenciación del genoma completo, y más allá de eso, a estudiar la metilación o modificación diferencial del ADN que está afectando el fenotipo.

La tecnología de secuenciación de ADN (y su prima cercana la tecnología de síntesis de ADN para hacer cadenas de ADN *de novo*, otra tecnología que ha mejorado a velocidad considerable) ha favorecido entonces un período de estudios genéticos de muchos fenómenos altamente productivos, incluyendo las interacciones de genes y medio ambiente.

Los estudios de gen-medio ambiente de la psicopatología del desarrollo son de alto interés tanto científicamente como por sus implicancias en políticas sociales

Las apuestas sociales son altas. Es razonable asumir que la ciencia, incluyendo la genómica, puede contribuir con algunas respuestas a preguntas que realmente importan a la vida de las personas. ¿Cuáles son las causas de la adicción, y qué podemos hacer con

respecto a los desórdenes de adicción? ¿Cuáles son las secuelas a largo plazo de traumas físicos o psicológicos, y qué podemos hacer con ellas? Estos temas tienen que ver con las políticas educativas, los servicios de protección infantil y, por supuesto, la prevención y tratamiento de condiciones médicas. Todas ellas, cosas importantes.

Es importante hacer ciencia correctamente y también lo es ser cuidadosos en traducirla en políticas públicas, debido a su importancia. Es demasiado fácil observar estimaciones de alta heredabilidad y asumir que estudios genéticos capturarán la mayor parte de lo que necesita ser descubierto. Los peligros que acechan en esta línea de razonamiento son demasiado evidentes. El debate raza-cociente intelectual nos enseña que es fácil partir de descubrimientos de diferencias poblacionales, asumir que esas diferencias se heredan genéticamente y promover políticas sociales que presumen la inmutabilidad del riesgo genético. El camino a través de la turbulenta corriente de investigación de la patofisiología del desarrollo conductual y cognitivo es resbaladizo, y varios investigadores han caído.

La ciencia en general ha sido un pilar central en nuestra cultura. Dentro de las herramientas científicas, la genética se ha vuelto poderosa muy rápidamente y ha permitido el estudio de la estructura del ADN. Las diferencias individuales y los fenómenos biológicos celulares y moleculares pueden ser estudiados a un paso aún más rápido que otros dominios de la ciencia.

Fusión de la heredabilidad y la inmutabilidad: ¿un virus conceptual inextirpable?

Es especialmente importante evitar el virus conceptual mencionado (la fusión de la heredabilidad con el gen y el determinismo simple) en estudios de interacciones entre genes y medio ambiente. De hecho, esta actividad se centra en estudiar las interacciones, lo que claramente implica rechazar la herencia y la respuesta al ambiente como variables dicotómicas. El estudio de las interacciones entre genes y medio ambiente, particularmente cuando se refiere al comportamiento humano, enfrenta un problema particular con más intensidad que muchas otras áreas de la biología humana. ¿Cómo se puede evitar la confusión persistente entre la noción estadística de heredabilidad y la inferencia de que *los efectos de* lo que es heredado no se pueden cambiar?

A cierto nivel parece obvio, hasta tautológico. Si las variaciones en un rasgo pueden ser atribuidas a la herencia, ¿no implica eso que no podemos hacer nada al respecto porque no elegimos a nuestros padres y no controlamos los genes que heredamos de ellos? Sin embargo, la visión de que no podemos controlar lo que heredamos no implica que no podemos influir en el resultado. La razón es que casi todos los efectos genéticos, aún los fuertes, son contingentes de un medio ambiente particular y, si ese ambiente cambia, el resultado cambia. En ello radica la importancia de conocer los efectos de las interacciones de los

genes con el medio ambiente a la hora de establecer políticas públicas. Somos organismos complejos, y no simples máquinas programadas por nuestros genes. De hecho, la mayoría de los sistemas genéticos complejos son circuitos cibernéticos, con componentes específicamente adaptados para responder a cambios ambientales, con elaborados sistemas de redundancia funcional, tolerancia a los errores y capacidad para aprender. Los organismos han evolucionado para responder a su medio ambiente, lo que significa que sólo raramente saber el estado de un gen o un cambio a nivel de cromosoma puede dar predicciones fuertes acerca del destino del organismo, a menos que también conozcamos el ambiente en el cual se encuentra el organismo a lo largo del tiempo.

Unos pocos ejemplos ilustran cómo el pensar en los efectos principales dentro de la genética puede causar desviaciones, aún en un caso relativamente simple de desorden de un solo gen. Una de las primeras enfermedades clásicas descripta para explicar la herencia mendeliana humana fue la fenilcetonuria. Hasta los años 60, representaba alrededor del 1% de todos aquellos clasificados bajo el pintoresco término de la época de “retardados mentales”. La fenilcetonuria era una condición mendeliana clásica en la cual la secuencia de ADN heredada tanto de la madre como del padre codificaba para una enzima proteica, la hidroxilasa de fenilalanina, que no procesaba la fenilalanina, lo cual llevaba a la acumulación de niveles tóxicos

de esta molécula que mataban a las células nerviosas. En 1934, Asbjorn Follin hipotetizó, en primer lugar, que ésta podría ser una enfermedad genética y sugirió la administración de una dieta.³⁹ Robert Guthrie desarrolló un ensayo rápido y económico, a principios de los años 60⁴⁰, y para fines de esa década este estudio había sido incorporado a la detección postnatal de toda la población. Para los años 70, era un prototipo de historia exitosa en la detección postnatal de otras condiciones infantiles tratables⁴¹ (desde la perspectiva de treinta años más tarde)⁴². La justificación de la detección postnatal de la fenilcetonuria era precisamente que la intervención en la dieta podía bloquear la mayoría de los efectos deletéreos en el desarrollo del cerebro, pero había que comenzarla apenas después del nacimiento (esto es, una interacción genes-medio ambiente). Había una buena razón para realizar la prueba genética porque la intervención en la alimentación (evitar comidas con fenilalanina) podía alterar el resultado si se empezaba antes de que tuviese lugar el daño cerebral.

Éste es otro caso donde podemos explicar la herencia genética hasta el nivel de nucleótidos y proteínas, y la explicación es obviamente la herencia genética; aún así no resulta que la gente que hereda las mutaciones de fenilcetonuria inevitablemente sufre deterioro cerebral, como sucedió con aquellos que nacieron antes de que entendiésemos la causa. La causa depende de un medio ambiente en particular. Aún el más acérrimo determinista ge-

nético nos concederá que en estos ejemplos simples, generalmente enmarcados en “enfermedades genéticas” para las cuales el tratamiento es un cambio en la dieta (ambiental), la herencia genética no determina necesariamente el resultado. Una vez que la interacción gen-ambiente (incapacidad heredada de metabolizar la fenilalanina de la dieta) fue descubierta, un cambio en la dieta (ambiente) pudo ser diseñado de forma de lograr cambios dramáticos en el resultado. Éste es, entonces, un ejemplo extremo de la interacción gen-medio ambiente, y la principal razón para mencionarlo es la de anular el virus conceptual del determinismo genético. Factores heredados y la respuesta a factores ambientales pueden ser ortogonales e interactivos, más que dicotómicos. Matt Ridley da muchos otros ejemplos de este fenómeno en su *Nature via Nurture*⁴³.

Hoy en día la mayoría de los fenómenos estudiados en las investigaciones sobre interacciones entre genes y medio ambiente son mucho más complejas que la fenilcetonuria. Muchos de los genes involucrados codifican para proteínas que funcionan en las células nerviosas que son parte de redes en un órgano definido por su capacidad de aprender y de proyectar cambios al medio externo. Algunas secuencias de ADN relevantes ni siquiera codificarán para proteínas, sino que controlarán la transcripción y la traducción de genes, o alterarán proteínas que afectan estructuras celulares en redes cibernéticas extraordinariamente complejas. Podemos predecir desde el primer mo-

mento que estas redes son altamente redundantes, tolerantes a las fallas, pero, paradójicamente, frágiles por su complejidad. La esquizofrenia, la enfermedad maníaco-depresiva, el alcoholismo y las respuestas fisiológicas a traumas físicos y emocionales han probado ser marcadamente refractarias a la disección genética mendeliana simple, a pesar de ser altamente heredables. Los estudios de GWAS que buscaban variaciones de secuencia comunes encontraron pocas asociaciones estadísticas en un estudio grande de 1460 pacientes y casi 13.000 controles, pero había una asociación interesante entre eliminaciones de grandes porciones de ADN y aquellos con esquizofrenia sintomática.⁴⁴ Semejantes rearrreglos genómicos no serán detectados por chips que contienen variaciones de secuencias comunes, la técnica estándar hasta hace poco, sino que dependen de análisis más elaborados de todo el genoma, que son posibles con las tecnologías emergentes.

La mayoría de los factores genéticos que sabemos que deben existir, porque se ha calculado su alta heredabilidad, todavía no se ha descubierto. Esto probablemente se debe a que no se traza su origen a la ruptura en una sola vía, como los “genes rotos” detectados en los desórdenes mendelianos de un solo gen, sino que implican perturbaciones en redes que involucran interacciones de moléculas, e interacciones con sistemas que cambian con la historia social y ambiental, y con el estrés. No hay razón para creer *a priori* que no son susceptibles a tratamientos sólo porque son heredables. De hecho, sabemos que

los tratamientos actuales para muchas condiciones son mejores que los que existían en los años 50, y esperamos que tengan un largo futuro de mejoras significativas por delante. Desenredar las vías causales a niveles molecular, de organelas sub-celulares, celular, de órgano, de organismo y social será un camino difícil. Las herramientas genéticas están mejorando, y entonces pueden ser una parte importante de la ciencia que se desarrollará en el futuro, y parte de la historia es posible que tenga que ver con cómo los genes influyen y son influidos por la experiencia y el comportamiento. Tenemos ejemplos preliminares de esto en los estudios de los mecanismos genéticos de las interacciones de gen-medio ambiente y de los tratamientos de la depresión⁴⁵, con mucho más por venir seguramente.

Las estimaciones de heredabilidad derivan principalmente de estudios comparativos de variaciones en gemelos y su comparación con mellizos o hermanos, o de estadísticas “instantáneas” de poblaciones humanas. Al nivel más alto, estos estudios pueden ayudarnos a contestar la pregunta: ¿los genes juegan un rol? La profunda y penetrante confusión que contamina tanto la psicología como la genética es la suposición de que si uno contesta que sí, entonces se sigue que no hay otros factores que afecten el resultado. El ejemplo de la fenilcetonuria ilustra la falacia de esta suposición de que los factores genéticos y los factores ambientales son dicotómicos. De hecho, los factores genéticos y los “ambientales” son muchas

veces independientes e interactivos. Esto es, un carácter genético puede ser altamente heredable y altamente maleable, y contingente a condiciones ambientales.

La alta heredabilidad no implica poca maleabilidad. En estudios de estimación de la heredabilidad, la varianza total en una consecuencia como la psicopatología siempre es uno, y las proporciones son asignadas a genes o al medio ambiente de manera forzada. Como las estimaciones deben sumar uno, resulta que si el cociente de heredabilidad es alto, entonces el cociente del medio ambiente es necesariamente bajo. El problema con esta conclusión es que las estimaciones son contingentes en el contexto en el cual se toman las mediciones (esto es, el rango de genes y medio ambiente que existen en ese contexto) y no toman en cuenta la posibilidad de que el medio ambiente pueda, al menos en teoría, ser muy diferente. En una nueva población en la cual el rango de medio ambiente es repentinamente más grande, las estimaciones de heredabilidad podrían cambiar radicalmente. Cambios en el medio ambiente (tal vez a través de una intervención) podrían cambiar las estimaciones de heredabilidad. La maleabilidad se estudia mejor en general en estudios de intervención y estudios poblacionales longitudinales como los revisados por Costello.⁴⁶

Esta confusión entre heredabilidad e inmutabilidad tiene implicaciones obvias para las políticas sociales. El debate sobre raza y cociente intelectual de los años 70, y el resurgimiento

de ese debate con la publicación de *The Bell Curve* en 1994⁴⁷, expuso la dañina persistencia del virus conceptual de que “heredabilidad implica inevitabilidad”. Por supuesto que los genes son muy importantes en la construcción de diversas formas de inteligencia, y por supuesto que también lo son la educación, la nutrición, la experiencia, y el evitar la exposición a sustancias tóxicas (como, por ejemplo, al plomo). Aquellos que trabajan en este campo deberían ser concientes de cómo la ciencia de la genética y del comportamiento humano pueden fácilmente ser utilizados como pronósticos para políticas públicas que descansan en la hipótesis de que la alta heredabilidad justifica el nihilismo medioambiental, una hipótesis que es demostrablemente falsa en cada uno de los casos, una vez que se ha armado la historia. En ciertas ocasiones los factores genéticos, de hecho, limitarán la potencia de intervenciones como la educación. Podemos ayudar mucho a personas con síndrome de Down o con síndrome del X frágil, pero quienes padecen esas enfermedades genéticas en general no pueden alcanzar la media normal de la especie en su rendimiento cognitivo. Un niño con daño cerebral por exposición a plomo también está limitado en cuánto puede incidir la educación en su rendimiento cognitivo. Aquí la biología no es destino, pero es una limitación importante en la cognición (aunque pueda decirse que *no* es un impedimento mayor para vivir una vida significativa para esa persona y para los que la rodean). La herencia genética y las exposiciones ambientales

están entre las contingencias cruciales a estudiar. Casos como la fenilcetonuria muestran cómo asumir que la genética es destino puede ser arriesgado a nivel individual, y aún más sospechoso a nivel de la población (y, entonces, de las políticas públicas). Evaluar la maleabilidad requiere comprender una vía causal completa. Detenerse en la genética no es suficiente, y apuntar a la heredabilidad nos dice poco acerca de si los resultados son predestinados o maleables.

Una de las mejores formas de inoculación contra el virus conceptual es comprender el significado técnico de la heredabilidad y sus límites, con una inyección de refuerzo en forma de comprensión y reconocimiento de la historia cíclica del debate raza-cociente intelectual y de conocimiento de la historia de la eugenesia y del determinismo genético. En el otro extremo, algunas deformaciones atenuadas de determinismo conductual todavía persisten probablemente en nuestra cultura. Durante el estudio de la psicología también se debería aprender esa historia.

¿Los científicos tienen responsabilidades especiales?

Dados los rápidos avances que se pueden predecir en el frente genético, y la fascinación sostenida en las implicancias para la vida real de los estudios de la conducta, la cognición y la personalidad, ¿qué podemos decir acerca de la responsabilidad de la

ciencia y de los científicos? ¿Tienen los científicos una responsabilidad especial?

Tanto el despótico determinismo conductual de J.B. Watson como la excesiva fe optimista en las explicaciones genéticas de las enfermedades humanas (algunos dirían, el determinismo genético) de James D. Watson deberían hacernos reflexionar. Pero el mensaje no puede ser que hay que retirarse de la participación pública. La ciencia es muy probable que sea relevante para las políticas públicas, nos guste o no.

El optimismo de que la ciencia puede mejorar el mundo descansa en logros reales. Para ilustrar cómo la ciencia puede mejorar la salud a través de políticas públicas, considérese cómo el campo de la salud pública sumó logros admirables durante el último siglo. En 1900, la esperanza de vida al nacimiento aún en los países más ricos era de alrededor de 50 años, pero para el final del siglo había aumentado hasta los 80 años. Tres décadas de extensión de la vida en el curso de diez décadas es como para reconocer sus implicancias. Este cambio transformó absolutamente la manera en que esperamos vivir nuestras vidas. Elevar la esperanza de vida, y particularmente reducir la mortalidad infantil, llevó a menos nacimientos, a más inversión en aquellos que nacen, y a expectativas de una vida larga y saludable, inimaginable antes de la generación que vive hoy día.

La mayor parte de la historia está explicada por mejoras en la higiene, la

nutrición, el transporte y la abundancia general durante la primera mitad del último siglo. Empezando a mediados de siglo, el nuevo conocimiento científico contribuyó a prevenir, detectar y tratar las condiciones que acortan y degradan las vidas humanas. Un conjunto de investigaciones que convergieron en enfermedades atribuibles al consumo de tabaco, y especialmente estudios epidemiológicos sobre cáncer de pulmón que comenzaron en los años 50, dieron lugar a estrategias preventivas que incluyeron campañas públicas de educación, la prohibición de fumar en lugares públicos, el aumento en los impuestos al tabaco, y otras intervenciones.⁴⁸ Las tasas de fumadores son menores a la mitad de lo que fueron alguna vez, a pesar de que la nicotina es una de las sustancias más adictivas que se conocen. El hecho de que la mayoría de estas investigaciones eran en primer lugar epidemiológicas, sociales y conductuales, en lugar de químicas o biológicas, no las hace menos científicas. La historia de cómo disminuyeron las muertes por cardiopatías, paro cardíaco y alta presión arterial durante cinco décadas también descansa en estudios epidemiológicos y longitudinales como el *Framingham Heart Study* y el *National High Blood Pressure Education*.⁴⁹ También dependieron de nuevos tratamientos farmacológicos, técnicas de diagnóstico y estudios sistemáticos de estrategias de cuidado médico incorporadas al cuidado de la salud. Los riesgos biológicos y el cuidado médico llegan hasta ahí. Como remarcan Deans *et al.* en un re-

científico estudio epidemiológico en Glasgow, Escocia: “Los factores de riesgo cardiovascular no explicaban completamente las diferencias en la presencia o no de placa que se observaba entre los participantes de la mayoría de las áreas de menos recursos y aquellos de las áreas de más recursos, sugiriendo que los mensajes actuales de salud pública dirigidos a factores de riesgo clásicos (la dieta, la presión sanguínea, el fumar) podrían no llegar adecuadamente al continuo gradiente socioeconómico en las enfermedades cardiovasculares”⁵⁰. La prolongación en la esperanza de vida atribuible a la baja mortalidad cardiovascular es de todas formas espectacular, aún si no comprendemos claramente todas las razones para ello.

¿Podemos prometer logros similares para los estudios de las interacciones gen-medio ambiente enfocados en la conducta, la cognición y la personalidad? Aquí debemos ser cautos. Si estas interacciones no fueran complejas, ya las comprenderíamos. No es la falta de interés en el comportamiento humano, tanto individual como colectivo, lo que ha limitado al campo de conocimiento. En cambio, es la inmensa dificultad para hacer buena ciencia (controlando variables en experimentos, diseñando cuidadosamente estudios de intervención, e invirtiendo en estudios poblacionales longitudinales) lo que pone rigurosos límites a las expectativas. La genética no puede acelerar estudios como el de Framingham o acelerar la acumulación de datos en ensayos de observación durante una

década. La genética se sustentará en esos estudios y, por supuesto, esperamos que tengan lugar grandes descubrimientos. Pero no deberíamos prometer resultados rápidos porque el proceso subyacente todavía implica seguir a muchas personas durante largos períodos de tiempo. La aceleración en el progreso de sistemas experimentales de genómica molecular y en organismos modelo, que vienen de los avances prodigiosos en las tecnologías de secuenciación y síntesis, vendrán de estudiar más personas y otros organismos con más detalle genético a menor costo, pero la interpretación dependerá también de estudios sobre personas en su medio ambiente durante el tiempo.

Hay también una diferencia obvia entre estudiar, por un lado, cardiopatías, nutrición y ejercicio, o estudiar el uso de tabaco y el cáncer de pulmón, y estudiar las interacciones gen-medio ambiente en la conducta humana, por el otro. El corazón y el pulmón son órganos complejos que responden al medio ambiente, pero son órdenes de magnitud menos complejos que el cerebro. Es más, el sistema nervioso es inherentemente cómo responder al medio ambiente. Los rasgos más distintivos del sistema nervioso son la percepción, la cognición, el aprendizaje, la adaptación y la intervención, en contraste con la respiración y la circulación. Esto quiere decir que hay muchas más variables que intervienen entre causa y efecto. La diferencia funcional entre las células del cerebro en distintos lugares neuroanatómicos exce-

de largamente la diferencia entre células del ápice y de la base del pulmón, o los diferentes ventrículos del corazón. Las sinapsis y los potenciales de acción pueden ser comunes en las neuronas, pero la conexión, la localización y la historia son inmensamente relevantes a la función neural. La neurociencia enfrenta una complejidad tridimensional, eléctrica y regulatoria de genes muchísimo mayor que otros órganos y sistemas, y el grado de diversidad en el cual los genes son prendidos y apagados también es mayor en el cerebro que en otros órganos. Nuestros nietos aún estarán ocupados estudiando las interacciones gen-medio ambiente en el comportamiento humano. Deberíamos fijar nuestras expectativas públicas de acuerdo con eso, sin frenar el entusiasmo pero disminuyendo la distancia entre lo que podemos estudiar con las herramientas disponibles hoy en día y las expectativas públicas acerca de cuán rápido lograremos una comprensión completa y podremos aplicarla a fines prácticos.

Los científicos no tienen pericia particular en ética, ni tienen una pretensión distintiva en autoridad moral. Sin embargo, tienen una especial responsabilidad en el debate público. J.B. Watson, Fisher, Davenport y Laughlin eran culpables de hacer afirmaciones científicas con implicancia en políticas públicas que iban más allá de la evidencia. La eugenesia y la limpieza racial muestran los peligros de mezclar la ciencia de la genética humana con pronósticos simplistas e indiscutibles de políticas sociales. Admitamos que

eran desastrosos y que esos desastres tenían algo que ver con la ciencia, y con los científicos. Pero no hay necesidad de quedarse agachado en los bunkers científicos o de retirarse a torres de marfil.

De hecho, los científicos deberían ser cautos cuando se involucran en políticas públicas, pero eso no significa que no deberían hacerlo. Por el contrario, las políticas públicas dependen de lo mejor de la ciencia moderna. Aquellos que toman decisiones políticas dependen de la comunidad científica que está debatiendo no sólo qué es lo verdadero, sino también qué es lo importante en el mundo real y cómo aplicar lo que se sabe. Los científicos tienen la responsabilidad de asegurar que lleven a cabo sus actividades científicas de manera responsable y ética, por ejemplo respetando los derechos e intereses de las personas que participan en las investigaciones. También tienen un rol en asegurar que la transferencia de esa ciencia a las políticas públicas se haga de manera correcta. Las normas de escepticismo organizado, intercambio abierto, objetividad y debate vigoroso, introducidas por Merton⁵¹, son tan relevantes para la transferencia de la ciencia a las políticas públicas como lo son para el avance de la ciencia misma.

Es bastante claro que los estudios de gen-medio ambiente de la conducta humana serán difíciles, complicados y muy controvertidos. Algunos estudios tardarán años o décadas en dar frutos. La ciencia será dura; y sus interpretaciones, confusas y contenciosas. El proceso de interpretación de esa cien-

cia por parte de aquellos que tomen las decisiones públicas será, de manera similar, difícil, complicado y, a veces, controversial, y con razón.

Muchas implicaciones prácticas fluyen de la historia de la psicología, la genética y la salud pública. Una de ellas es que es menos probable que cometa errores catastróficos un área que presta atención conciente a sus implicancias sociales, que otra que sea ajena a cómo su trabajo será traducido a políticas sociales. El peligro no es comprometerse con las políticas públicas, sino que sólo una de las facciones de la comunidad científica se comprometa (que científicos confiables dejen la transferencia de políticas a charlatanes) o que desacuerdos científicos no sean reconocidos en el debate público. Uno puede esperar que los científicos modernos no dejen que la ciencia de mala calidad quede sin ser desafiada al grado que los genetistas dejaron que los eugenistas dominaran hace ochenta o noventa años. De hecho, podría haber un asomo de esperanza en la historia de *The Bell Curve*. Mientras que se vendió bien y causó mucho alboroto, a diferencia de los movimientos eugenésicos de los años 20 y 30, *The Bell Curve* desencadenó una catarata de críticas en la academia, y algo de ese debate desbordó hacia los círculos políticos. Los libros producidos por Laughlin y Davenport alimentaron el movimiento nacional que generó la legislación de inmigración restrictiva y que permitió la esterilización forzada, invadiendo la libertad de grupos enteros.⁵² Las leyes americanas de esterilización fueron

elogiadas en Alemania, que tomó una serie de pasos adicionales desastrosos en su camino hacia el Holocausto.⁵³ Pero como se mencionó antes, *The Bell Curve* no tuvo ningún impacto parecido a los de Davenport y Laughlin sobre políticas nacionales importantes, aunque algunas de las recetas nihilistas del Head Start⁵⁴ y de las políticas educativas fueron bastante explícitas, y habrían tenido efectos dispares en las poblaciones afro-americanas e indígenas si se hubiesen implementado. Fue una lección que la comunidad académica haya podido frustrar la transferencia pública de la ciencia mediante el debate de sus implicancias e interactuando con aquellos que toman las decisiones políticas.

Es fácil sobresimplificar la cuestión y cometer otro error de atribución. En la época de Davenport y McLaughlin, el conocimiento prevalente era que la genética explicaba más de lo que realmente explica acerca de los cerebros de la gente y del comportamiento, y las vías causales eran presumiblemente lineales y fáciles de comprender con un poco de ciencia. No hay sólo una diferencia política entre entonces y ahora, o la acción de científicos responsables que se oponían a *The Bell Curve* y sus recomendaciones políticas, sino que también se comprendió que la ciencia misma es difícil de interpretar, a la luz de décadas de interpretación errónea. Entonces la ciencia como una empresa intelectual interac-

túa fuertemente con los científicos como seres políticos.

Un corolario de esta historia de eugenesia y debate raza-cociente intelectual es que aquellos que están en este ámbito *pueden* aprender de la historia. De hecho, saber algo de la historia de la eugenesia, de la higiene racial y del debate raza-cociente intelectual podría ser un ingrediente esencial en la formación de aquellos que estudian las interacciones gen-medio ambiente. Traducir ese aprendizaje a la práctica de la investigación y a los debates acerca de políticas públicas implicará procesos políticos (y aquí me refiero a “políticos” en el sentido de acciones colectivas para resolver problemas de la vida real en su significado positivo y funcional, y no como término peyorativo). La política necesariamente media el debate profesional y científico sobre la ciencia y sus aplicaciones en forma de políticas públicas. El consejo para aquellos que pertenecen a este ámbito es claro: aprender algo de historia, y aceptar que la política es parte tanto de hacer buena investigación como de interpretar sus implicancias para quienes toman decisiones políticas. Dedicarle algo de atención a asegurar que los procesos políticos para hacer ciencia y para traducirla a políticas públicas sean constructivamente críticos, abiertos y cívicos debería dar buenos resultados. ■

Traducción: Amaicha Depino

Notas y referencias bibliográficas

¹ Provine WB. *The origins of theoretical population genetics*. Chicago, IL: University of Chicago Press, 2001.

² N. del T. El estudio de organismos completos.

³ Herrnstein RJ, Murray CA. *The bell curve: intelligence and class structure in American life*. New York: Simon & Schuster, 1996.

⁴ Costello E. Shaping Society through Social Policy: Will the Gene-Environment Revolution Make a Difference? En: Dodge KA, Rutter M (eds.) *Gene-Environment Interactions in Developmental Psychopathology*. New York and London: Guilford Publications, 2011, 189-206.

⁵ Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010 May;167(5):509-27.

⁶ Watson JB. *Behaviorism*. New York: W.W. Norton & Company, Inc., 1930.

⁷ Cowan RS. *Heredity and hope: the case for genetic screening*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2008.

⁸ Kevles DJ. *In the name of eugenics: genetics and the uses of human heredity*. New York: Knopf, 1986; Kevles DJ. *Annals of Eugenics: A Secular Faith*. *The New Yorker* 1984, October 8 (51-115), October 15 (52-125), October 22 (92-151), October 29 (51-117).

⁹ Allen A, Anderson B, Andrews L, Beckwith J, Bowman J, Cook-Deegan R, et al. The Bell Curve: statement by the NIH-DOE Joint Working Group on the Ethical, Legal, and Social Implications of Human Genome Research. *Am J Hum Genet*. 1996; 59(2):487-8.

¹⁰ Galton F. *Hereditary genius*. London: Macmillan and Co., 1869; Galton F. *Essays in eugenics*. London: Eugenics Education Society, 1909.

¹¹ Davenport CB. Heredity in Relation to Eugenics. En: Witkowski JA, Inglis JR (eds.) *Davenport's dream: 21st century reflections on heredity and eugenics*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1911, re-editado en 2008.

¹² Laughlin HH. *Eugenical sterilization in the United States*. Chicago, IL: Psychopathic Laboratory of the Municipal Court of Chicago, 1922.

¹³ Witkowski JA, Inglis JR. Preface. En: Witkowski JA, Inglis JR (eds.) *Davenport's dream: 21st century reflections on heredity and eugenics*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008.

¹⁴ Carlson EA. The Eugenic World of Charles Benedict Davenport. En: Witkowski JA, Inglis JR (eds.) *Davenport's Dream: 21st Century Reflections on Heredity and Eugenics*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press, 2008. p. 59-76, 61.

¹⁵ Carlson, op.cit., 61.

¹⁶ Watson J. Genes and Politics. En: Witkowski JA, Inglis JR (eds.) *Davenport's Dream: 21st Century Reflections on Heredity and Eugenics*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press, 2008, 1-34.

¹⁷ Cowan, op.cit.

¹⁸ Carlson, op.cit.

¹⁹ Galton (1869), op.cit.; Galton (1909), op.cit.; Galton F. *Probability, the foundation of eugenics*. Oxford, England: Clarendon Press, 1907.

²⁰ Galton F. Eugenics: Its Definition, Scope and Aims. *American Journal of Sociology* 1904; X(1):1-6.

²¹ Fisher RA. The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 1918; 52:399-433, 420.

(Énfasis del autor)

²² Galton (1869), op.cit.

²³ Galton (1869), op.cit.

²⁴ Segunda edición de *Hereditary Genius*, apéndice de *The omparative Worth of Different Races*, 338-339.

²⁵ Paul DB. Did Eugenics Rest on an Elementary Mistake? En: Paul DB (ed.) *The politics of heredity: essays on eugenics, biomedicine, and the nature-nurture debate*. Albany, NY: State University of New York Press, 1998, 117-32.

²⁶ Garrod AE. *Inborn Errors of Metabolism*. London: Frowde, 1909.

²⁷ Garrod AE. The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. *The Lancet* 1902; 2 (for 1902):1616-20.

²⁸ Amberger J, Bocchini C, Hamosh A. A new face and new challenges for online mendelian inheritance in man (OMIM). *Hum Mutat*. 2011; Feb 8; Amberger J, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Nucleic Acids Res*. 2009; 37(Database issue):D793-6; Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*. 2005; 1(33) (Database issue):D514-7.

²⁹ Pauling L, Itano HA, et al. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science* 1949;110(2865):543-8.

³⁰ Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature* 1956; 178(4537):792-4.

³¹ Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 1980; 32(3):314-31.

³² Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822):860-921; Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507):1304-51.

³³ N.T.: micro-matrices conteniendo secuencias conocidas de ADN.

³⁴ Church G. DNA Sequencing Advances. Consumer Genetics Conference. Hynes Auditorium. Boston, MA, June 9, 2009.

³⁵ Church, op.cit.; Drmanac R, Sparks AB, Callow MJ, Halpern AL, Burns NL, Kermani BG, et al. Human genome sequencing using unchained base reads on self-assembling DNA nanoarrays. *Science* 2010; 327(5961):78-81; Singer E. Interpreting the Genome. *Technology Review* 2009; 112(1):48-53.

³⁶ Illumina. Illumina Announces Personal Genome Sequencing Service, Offering to Provide Comprehensive Image of Individual Whole Genome. Illumina website . San Diego, CA2009. Announcement of personal genome sequencing service. = (Visitado el 26 de abril de 2011.)

³⁷ Drmanac, Sparks, Callow, Halpern, Burns, Kermani, et al., op.cit.

³⁸ Yamamoto Y, Tanahashi T, Kawai T, Chikahisa S, Katsuura S, Nishida K, et al. Changes in behavior and gene expression induced by caloric restriction in C57BL/6 mice. *Physiol Genomics* 2009; 39(3):227-35.

³⁹ Folling A. Excretion of Phenylpyruvic Acid in Urine as a Metabolic Anomaly in Connection with Imbecility. *Nord med Tidskr* 1934; 8:1054-9.

⁴⁰ Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics* 1963; 32:338-43; Paul DB. Appendix

5: The History of Newborn Phenylketonuria Screening in the U.S. En: Holtzman NA, Watson MS (eds.) Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States: Final Report of the Task Force on Genetic Testing. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1998.

⁴¹ Simopoulos AP, Childs B. *Genetic Screening: Programs, Principles and Research*. Washington, DC: National Academy Press, 1975.

⁴² Simopoulos AP. Genetic screening: programs, principles, and research -thirty years later. Reviewing the recommendations of the Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SIEM). *Public Health Genomics* 2009; 12(2):105-11.

⁴³ Ridley M. *Nature via Nurture: Genes, Experience and What Makes Us Human*. London: Fourth Estate, 2003.

⁴⁴ Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EL, et al. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet*. 2009; 5(2):e1000373.

⁴⁵ Uher R. Genes, Environment and Personalized Treatment for Depression. En: Dodge KA, Rutter M (eds.) *Gene-Environment Interactions in Developmental Psychopathology*. New York and London: Guilford Publications, 2011, 48-53; Meyer-Lindenberg A. Neurogenetic Mechanisms of Gene-Environment Interactions. En: Dodge KA, Rutter M (eds.), op.cit., 71-86.

⁴⁶ Costello, op.cit.

⁴⁷ Herrnstein, Murray, op.cit.

⁴⁸ Warner KE. The Role of Research in International Tobacco Control. *Public Health Matters* 2005; 95(6):976-84; Warner KE. Tobacco Policy Research: Insights and Contributions to Public Health Policy. En: Warner KE (ed.) *Tobacco Control Policy*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2006, 3-86.

⁴⁹ Estudio del Corazón de Framingham y Educación Nacional en Alta Presión Arterial, en español. Véase Jones DW, Hall JE. The national high blood pressure education program: thirty years and counting. *Hypertension* 2002; 39(5):941-2; Levy D, Brink S. *A change of heart: how the Framingham heart study helped unravel the mysteries of cardiovascular disease*. New York: Knopf, 2005.

⁵⁰ Deans KA, Bezlyak V, Ford I, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Differences in atherosclerosis according to area level socioeconomic deprivation: cross sectional, population based study. *BMJ* 2009; 339:b4170, 11.

⁵¹ Merton RK. The Normative Structure of Science. En: Merton RK, Storer NW (eds.) *The sociology of science: theoretical and empirical investigations*. Chicago: University of Chicago Press, 1973.

⁵² Davenport, op.cit.; Laughlin, op.cit.

⁵³ Proctor R. *Racial Hygiene: Medicine under the Nazis*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1988.

⁵⁴ Programa del Departamento de Salud y de Servicios Sociales de los Estados Unidos que brinda servicios educativos, de salud, de alimentación y de participación de los padres a niños de bajos recursos y a sus familias.