



Genética y epidemiología: posibilidad de un programa común desde la perspectiva de la historia de la biología

Fernando Moya
Universidad Miguel Hernández

Correspondencia: Fernando Moya. Universidad Miguel Hernández. Instituto de Neurociencias. Campus de San Juan. Ctra. Alicante-Valencia, Km, 87. Apdo. 18 - 03550 San Juan de Alicante.

Recibido: 9/12/96
Aceptado: 6/11/97

(Genetics and epidemiology: possibility of a common program from the perspective of the history of biology)

Resumen

La actual convergencia de genética y epidemiología en el estudio de las enfermedades crónicas ha sugerido ciertas analogías que comparan sus respectivos papeles con los que a finales del siglo XIX ejercieron la bacteriología y las teorías miasmáticas de las enfermedades infecciosas. En algunos casos, la analogía se ha extendido incluso al papel causal del germen y la mutación en las enfermedades infecciosas y crónicas respectivamente. Un análisis histórico de la construcción de la teoría del gen en las primeras décadas de nuestro siglo, revela que esta visión de lo hereditario fue una de las dificultades que hubo de superar la genética en sus comienzos para elaborar la actual teoría de la herencia que parece, por lo tanto, incompatible con esos conceptos. Se señalan también algunos conceptos históricos que, aunque obsoletos, todavía se reflejan en una visión determinista del gen. Finalmente, las conclusiones de este análisis permiten ver con cierto optimismo la posibilidad de construir un programa común entre la genética y la epidemiología.

Palabras clave: Genética. Epidemiología. Historia de la biología. Concepto de gen.

Summary

The current convergence of molecular genetics and epidemiology on the analysis of chronic diseases have prompted the comparison of the roles of genetics and epidemiology with those maintained at the end of XIX century by the, then, emergent bacteriology and miasmatic theories of infectious diseases. In some cases, the analogy have been extended to the causal role of germ and mutation on infectious and chronic diseases respectively. An historical analysis of the construction of the theory of the gene in the early years of our century, reveals that this conception was one of the difficulties that the new science of genetics had to overcome to elaborate the current theory of heredity which, therefore, seems incompatible with such concepts. It points also to the historical concepts that, although already obsolete, are still reflected in a deterministic view of the gene and, on the other hand, cast some optimism about the possibility of constructing a common program for genetic and epidemiology.

Key words: Genetics. Epidemiology. History of biology. Gene concept.

Introducción

Construidas históricamente sobre presupuestos teóricos, metodologías y objetivos diferentes, genética y epidemiología, convergen en la actualidad en el estudio de la distribución de la enfermedad en la población y la formulación de estrategias de intervención para su modificación. Esta convergencia de epidemiología y genética se produce, de forma prioritaria, en el estudio de las enfermedades crónicas y ante este hecho se ha recordado la confluencia del higienismo y la bacteriología del siglo XIX en el estudio de las enfermedades infecciosas.

Aquella convergencia entre el higienismo del XIX y la bacteriología naciente fue y aún es de importancia fundamental para la salud pública. Inicialmente, como

resultado de esa convergencia, la epidemiología pasó a ocuparse casi de forma exclusiva de las enfermedades infecciosas e incluso desarrolló una metodología basada en gran medida en las técnicas bacteriológicas. Cuando la epidemiología dirigió su atención, de nuevo, al resto de las enfermedades, ni la metodología ni los conceptos teóricos elaborados para el estudio epidemiológico de las enfermedades infecciosas resultaron adecuados. La disponibilidad de métodos de cuantificación y computación avanzados promovieron el uso de la metodología estadística en el análisis de las enfermedades crónicas y este uso ha configurado la práctica de la epidemiología durante las últimas décadas que vuelve a preguntarse por el papel de los factores sociales y ambientales en la aparición de la enfermedad en general y no sólo de las enfermedades infecciosas.

Dado que la confluencia entre epidemiología y genética se encuentran aún en la fase de definición de objetivos y metodologías que permitan una adecuada interacción, es importante entender desde una perspectiva histórica los antecedentes y razones de esa convergencia de objetivos. Con esa intención se han propuesto algunas analogías entre la influencia de la teoría del germen sobre el higienismo de finales del XIX y la que pudiera ejercer la teoría del gen sobre la epidemiología actual.

El campo en el que se da una confluencia de objetivos más evidente entre la epidemiología y la práctica de la genética y biología molecular quizá sea el estudio del cáncer. Precisamente ha sido en este contexto en el que se ha establecido una primera analogía entre las posiciones actuales de la epidemiología y la genética con las mantenidas en el siglo XIX por la teoría miasmática de los higienistas y la del contagio específico de la bacteriología respectivamente^{1,2}. El debate suscitado al establecerse esa analogía se ha centrado en la etiología de la enfermedad: como justificación de cada una de las estrategias, se contraponen el peso de factores ambientales y estilos de vida por un lado y el de los factores derivados de la predisposición genética por otro como causa de la enfermedad.

En otro caso se ha recurrido a uno de los conceptos centrales desarrollados en la convergencia de epidemiología y bacteriología, el de la interacción triangular agente-huésped-medio, como marco sobre el que establecer una analogía entre germen y gen que no se limita a las circunstancias históricas y en la que se compara la especificidad de la acción patógena de un germen con la patología o la susceptibilidad asociada a un determinado genotipo³. Paradójicamente, en tal paralelismo no se considera al gen como parte del huésped, que sería lo más coherente con conceptos fundamentales de la biología, sino que se establece la analogía en base a considerar al gen, o más bien la mutación, como el *agente* de la enfermedad. La analogía se mantiene en estos términos aún a costa de aceptar cierta ambigüedad en la distinción entre agente y huésped:

«En el caso de las mutaciones germinales, la aparición del “agente” conduce a su integración en el huésped y transmisión a las generaciones siguientes ...Así el límite entre agente y huésped se hace borroso cuando se observa longitudinalmente a lo largo de varias generaciones»³.

La analogía se extiende incluso más allá de las consideraciones etiológicas hasta abarcar el control y la prevención mediante la interrupción de la transmisión del *agente* infeccioso en un caso y genético en otro.

El que el debate actual discorra por el problema de la etiología de la enfermedad, como lo hizo en su día el que se dio entre higienismo y bacteriología, refleja la persistencia de una cierta mentalidad determinista heredada de los orígenes de la ciencia moderna. A ello

se añade, como se admite en algunos de los artículos mencionados^{1,2}, la pugna de ambas estrategias por los mismos recursos económicos para su desarrollo, dada la familiaridad de cada una de ellas con el análisis de uno u otro tipo de factores. La centralidad del problema etiológico tiene por tanto un componente retórico en el debate que no se cifra sólo en una concepción diferente de la etiología de la enfermedad sino en la prioridad de una u otra aproximación al problema.

Un repaso a la construcción histórica de la teoría del gen nos ayudará a analizar, desde la perspectiva de la historia de la ciencia, esa confluencia de objetivos y metodologías de la genética y la epidemiología. A la luz de este análisis, se hace evidente que la analogía entre gen y germen resulta incompatible con conceptos fundamentales de la genética actual precisamente porque la teoría del gen es, en gran medida, la respuesta a una interpretación de lo hereditario similar a la que se maneja en esa analogía, que efectivamente tiene sus raíces en la historia de la medicina europea. Fue precisamente la crítica de ese concepto de la herencia lo que dirigió el nacimiento de la actual teoría del gen. El resultado de este análisis histórico revela así la necesidad de descartar cualquier analogía entre gen y germen para que la convergencia de objetivos de genética y epidemiología sea fructífera; y al tiempo permite un cierto optimismo sobre la posibilidad de que ambos programas se integren en una estrategia común.

Lo hereditario como «contagio seminal»

Hasta mediados del XIX el discurso sobre lo hereditario permanece confinado al ámbito de la medicina⁴. Como adjetivo, lo «hereditario» permanece limitado a lo patológico y fuera, o a lo sumo en el margen, del debate sobre la generación entre preformacionismo y epigenesis en el XVIII. El ejemplo clásico de enfermedad considerada hereditaria, la escrófula, nos indica que «lo hereditario» era concebido como el resultado de la transmisión de un agente, la sal en el caso de la escrófula, a través del fluido seminal. Incluso cuando el contacto con el agente se produce en el adulto, este puede transmitirse por vía seminal a la siguiente generación. A esta concepción de lo hereditario la llamaremos si se me permite el neologismo «contagio seminal».

Con la utilización del sustantivo, que como ha puesto de manifiesto López Beltrán⁴ no se produce hasta mediados del XIX, se inicia un cambio significativo en el concepto asociado al término «herencia». Un ejemplo de este cambio asociado a la introducción del sustantivo nos lo proporciona el siguiente párrafo tomado del *Origen de las Especies*:

«Todo el mundo habrá oído de casos de albinismo “prickly skin”, “hairy bodies”, etc., que aparecen

en varios miembros de la misma familia. Si las extrañas y poco frecuentes desviaciones en la estructura son verdaderamente heredadas puede admitirse libremente que las desviaciones menos extrañas y más comunes sean heredables. *Quizá la forma correcta de ver todo este asunto sería considerar la herencia de cualquier carácter como la regla, y la herencia como la anomalía*⁵ (la cursiva es mía).

Parece haberse producido una traslación del significado, al menos en el uso del término «herencia», que ahora se propone como la regla para explicar la transmisión de los caracteres ancestrales típicos de la especie. Ahora, la anomalía se explica por la ausencia (la no-herencia) o la degeneración de tal proceso. Señalamos que este cambio de concepción no es particular del darwinismo, su primer uso aparece en la literatura médica francesa de donde difunde a la literatura médica y biológica del resto de Europa⁴. Darwin lo usa, en el contexto de su teoría de la evolución, para resaltar la importancia de las desviaciones *menos extrañas y más comunes* en la especiación; pero varias décadas antes de la publicación del Origen, ya se hablaba en la literatura médica francesa de «no-herencia» o «herencia degenerativa» para designar la aparición de patologías congénitas familiares. No obstante, y a pesar de este cambio de significado, tanto lo «hereditario» patológico del XVIII como la «herencia degenerativa» o «no-herencia» de la primera mitad del XIX, se parecen en dos aspectos importantes. En primer lugar, ofrecen una explicación a la transmisión de los caracteres «normales», los del acentro típico y explican la variación como anomalía de ese proceso. En segundo lugar, como en la patogénesis de la escrófula, la «no herencia» o «herencia degenerativa» se produce por la influencia de factores externos, contagio en el caso de la escrófula, o hacinamiento, malnutrición, etc., asociados, en el contexto de los cambios sociales de la revolución industrial, con la «herencia degenerativa». Advirtamos que la hipótesis de la herencia de los caracteres adquiridos, aceptada no sólo por Lamarck, apoya esta concepción de la herencia que es modificada por la influencia de agentes externos.

F.B. Churchill⁶ ha señalado la importancia de la introducción del concepto de conservación y pureza del plasma germinal, elaborado por la citología alemana y definido por Weissman, en el cambio de escenario conceptual que permitirá concebir transmisión y variación como resultado de un mismo proceso. En el estudio conjunto de transmisión y variación se centrará el análisis genético y se desarrollará la teoría del gen. No obstante, adaptándose al nuevo paradigma de la conservación del plasma germinal, perdurará una concepción de la enfermedad hereditaria como alteración del proceso normal de transmisión. Tal es el sentido del término «*blastophoria*»: la transmisión de las alteraciones del plasma germinal a sucesivas generaciones como mecanismo de expli-

cación de la patología hereditaria⁶. La similitud entre esta concepción y la analogía entre germen y mutación a la que aludíamos antes es evidente³.

Hagamos pues una recapitulación del discurso médico sobre la herencia en los siglos XVIII y XIX, es decir antes del desarrollo del análisis genético. La medicina del XVIII explicó la patología familiar, lo «hereditario», como contagio de un agente externo (la sal en el caso de la escrófula) transmitido a través de los fluidos seminales. Ya en el XIX serán diversos factores del medio los que explicarán la «herencia degenerativa» o «no herencia». Y, adaptándose a la nueva hipótesis de Weismann, el concepto de «blastophoria» explica la generación de lo patológico como alteración del plasma germinal. Las diferencias entre esas explicaciones no son triviales ni insignificantes; pero todas ellas, incluida la analogía entre gen y germen, ofrecen una explicación de la «variación» como «anomalía de la herencia». Anomalía que se produce bien por la intervención de un agente externo (contagio seminal, herencia de los caracteres adquiridos), o, en la versión más reciente de esta visión de lo hereditario, por la intervención de la mutación, *agente* que pasa a formar parte del huésped en sucesivas generaciones.

El determinismo implícito en el concepto de «carácter unidad»

En su trabajo de 1865, Mendel seleccionó pares de caracteres opuestos que se segregan de forma independiente. Esta «selección» de los caracteres analizados, en el contexto de una teoría preformacionista, le permitió equiparar las características o rasgos bajo observación con los *anlagen*, es decir los órganos o caracteres *preformados* en las semillas utilizadas para los cruzamientos⁷. Con estos presupuestos pudo interpretar los resultados de la distribución de caracteres en las sucesivas generaciones de híbridos como reflejo de la distribución de los hipotéticos factores determinantes de esos caracteres en los gametos.

La hipótesis de la pureza y continuidad de las células germinales, establecida por la citología alemana a mediados de los años 1880, casi parece concebida como explicación de la transmisión de los caracteres (alternativos e independientes) estudiados por Mendel. En un párrafo que resalta este hecho e introduce el uso de varios términos que harán fortuna en la genética, Bateson dice:

«La pureza de las células germinales, y su incapacidad para transmitir ambos caracteres antagónicos, es el hecho central demostrado por el trabajo de Mendel. Alcanzamos así la idea de caracteres-unidad que existen en pares antagónicos. A tales caracteres proponemos llamarles *allelomorfos*, y al cigoto formado por la unión de un par

de gametos alelomórficos opuestos lo llamaremos *heterozigoto*. De igual forma, el cigoto formado por la unión de gametos con alelomorfos semejantes, puede llamarse *homozigoto*» (Bateson, 1902; citado por Carlson⁸ cap. 2, p. 13).

Es esta «*idea de caracteres-unidad que existen en pares antagónicos*» la que prevalece en los estudios del mendelismo inicial: los organismos están compuestos de «caracteres-unidad» heredados que segregan de forma independiente en cada generación. Se reúnen pues en el concepto de «carácter-unidad» de Bateson el «carácter diferenciador» utilizado por Mendel como estrategia experimental con el de «elemento formativo» (*anlagen*) que él asumió estaría presente en los gametos. Gran parte de las interpretaciones deterministas de la teoría del gen derivan como veremos de esta confusión⁷.

Por el contrario, la segregación de caracteres independientes y la conservación de la pureza del plasma germinal contrasta con la variación gradual y continua de las características de especie tal y como lo entiende el darwinismo original que, recordemos, se apoya en la transmisión hereditaria de los caracteres adquiridos. De hecho hasta 1930 no se conseguirá formular una teoría evolutiva (La Nueva Síntesis) compatible con el mendelismo. Las posiciones del darwinismo (Galton) y sus sucesores de la escuela biométrica (Weldon y Pearson) se enfrentan por ello a las del mendelismo inicial de Bateson y De Vries. La escuela biométrica recurre al análisis estadístico de las variaciones continuas, asimilando el concepto biológico de *tipo* al concepto estadístico de *media*. Desde este análisis Galton propone las leyes de «regresión filial» y de la «herencia ancestral» como explicación de la variación en la transmisión, apoyándose en la herencia de los caracteres adquiridos.

En la resolución del debate entre mendelismo y biometría juega un papel central el famoso experimento de Johannsen con «líneas puras» de semillas de Phaseolus. Experimento que merecería la pena ser considerado en detalle en cualquier análisis histórico del desarrollo de la genética (ver ref.: 8); pero para no extender nuestro argumento resumiremos las interpretaciones que Johannsen hace de sus resultados. Johannsen explica la variabilidad observada en una población mixta como un agregado de las variaciones observables en cada una de las «líneas puras» dentro de las que es posible discernir el efecto «genético» del «ambiental». La variación en el tamaño de las semillas de una línea pura alrededor de un valor medio depende de un componente heredable, que varía con el «genotipo» de esas líneas, y del conjunto de factores medioambientales, para los que el experimento no establece un control. El resultado de esa interacción se manifiesta en la distribución en campana de Gauss de los «fenotipos» en cada generación alrededor de un mismo valor medio, que es diferente para cada una de las «líneas puras» estableci-

das. (El uso que da Johannsen a los términos «genotipo» y «fenotipo» no coincide exactamente con el que les de la genética actual. En la actualidad ambos se utilizan en referencia a un rasgo determinado, es decir como genotipo o fenotipo parcial.)

La centralidad del experimento de Johannsen en la resolución del debate entre biometría y mendelismo estriba en que permite la reinterpretación de la ley de la herencia ancestral de Galton en un esquema mendeliano: la variación gradual de un carácter como el tamaño se produce por la suma de efecto del genotipo y del medio sin recurrir a la herencia de los caracteres adquiridos. Ello pone de manifiesto lo inadecuado de la estrategia de la biometría al asimilar el concepto biológico del *tipo* y el concepto estadístico de *media*. Pero la crítica de Johannsen afecta tanto a la biometría como al mendelismo. Su interpretación cuestiona también el determinismo implícito en el concepto de carácter-unidad de Bateson, la univocidad de la relación entre la constitución heredada (el genotipo) y los caracteres morfológicos observados (el fenotipo). El elemento central de la interpretación de Johannsen no es otro que cuestionar la relación directa entre los caracteres morfológicos estudiados y los hipotéticos factores determinantes presentes en las células germinales, sean estos el «stirp» de Galton o los «caracteres-unidad» de Bateson⁷.

Además de establecer la distinción entre genotipo y fenotipo, Johannsen introdujo el término «gen», aunque con un significado bien distinto del que adoptará más tarde en la teoría del gen de Morgan. Johannsen pretende desvincular el término de cualquiera de las hipótesis formuladas hasta entonces. Esta es su proposición.

«Por tanto el gen se usará como una especie de unidad de cálculo o recuento (*Rechnungseinheit*). En ningún caso podemos definir el gen como una estructura morfológica en el sentido de las gémulas de Darwin o los determinantes o bioforos (de Weismann) u otros conceptos morfológicos especulativos de esta clase. Ni podemos concebir que cada gen especial corresponde a un carácter-unidad fenotípico particular o (como prefieren decir los morfólogos) un «rasgo» del organismo maduro» (Johannsen, 1909, citado por Mayr⁹ p. 737).

El concepto de Johannsen es puramente teórico, una *unidad de cálculo*. Quizá fuera esta ambigüedad inicial la que «dio al concepto de gen una oportunidad de evolucionar y así aceptar o descartar una definición» (Carlson⁸, p. 22). En cualquier caso, el significado teórico e impreciso con el que se introduce el término «gen» por Johannsen, tiene la virtud de poner de manifiesto, al contrario que el «carácter-unidad» de Bateson, la ausencia de una correspondencia biunívoca entre los caracteres observados y la constitución gamética de un individuo.

El mismo año (1909) de la publicación por Johannsen de su «Elemente der exakten Erblchkeitslehre», Wolterek introduce el concepto de «norma de reacción» sobre el que volveremos más tarde. Ambos conceptos, la distinción fenotipo/genotipo de Johannsen y el de «norma de reacción», cuestionan el determinismo implícito en el carácter-unidad del mendelismo inicial.

Al final de la primera década del s. XX y con los primeros resultados aportados por el mendelismo, herencia y variación son consideradas como resultado de un proceso único en el que intervienen de forma simultánea lo «genético» y el medio. El análisis genético de cualquier estructura o función del organismo consistirá, precisamente, en aislar la estructura o función a estudiar de las variaciones ambientales. Lo genético se define así, operacionalmente, como aquello que se mantiene constante a través de la línea germinal. En análisis de la norma de reacción constituye el procedimiento inverso: analiza las variaciones fenotípicas de un genotipo determinado para ciertos parámetros ambientales y define, también operacionalmente, el efecto del medio sobre un organismo.

Las limitaciones del mendelismo y la crítica definitiva del «carácter unidad»

Ante la evidencia de que un buen número de los caracteres estudiados no «mendelizan» correctamente, se apeló a diversas modificaciones de la hipótesis original de los caracteres-unidad de Bateson: contaminación de los caracteres-unidad, «reduplicación», hipótesis multifactorial, etc. En un artículo anterior al desarrollo de su trabajo con *Drosophila*, Morgan critica el abuso en el recurso a factores múltiples como explicación de las anomalías que escapan a la interpretación mendeliana; Morgan comenta:

«... Trabajamos en sentido inverso desde los hechos a los factores, y entonces, presto! explicamos los hechos mediante los mismos factores que hemos inventado para dar cuenta de ellos... aquellos que conocen los resultados de segunda mano y oyen las explicaciones dadas, casi invariablemente en término de factores, probablemente exageren la importancia de las interpretaciones y minimicen la importancia de los hechos»¹⁰.

Una llamada de atención similar a la de Johannsen y que bien podría servir aun hoy día, sustituyendo el término «factor» por el de «gen», para matizar la impresión que los resultados de la genética actual produce en los medios de comunicación. En aquellas fechas y aún durante varios años Morgan, consciente del carácter no material sino teórico con el que Johannsen había postulado el concepto de «gen», es reticente al uso del

término y sólo lo hace de forma consistente a partir de 1917. Otros autores, sin embargo, utilizaron «factor» y «gen» de forma casi intercambiable en las dos primeras décadas del siglo XX¹¹.

Al interpretar el fenómeno de acoplamiento de algunos caracteres, que Bateson había explicado mediante el recurso a la «reduplicación», Morgan se apoya en la teoría cromosómica de Sutton que en 1902 había sugerido la probable relación entre la reducción y subsecuente apareamiento de cromosomas homólogos procedentes de ambos progenitores con la segregación mendeliana¹², y sugiere un nuevo mecanismo para explicar el fenómeno. Así lo expone en un texto de 1911 (ver Carlson⁸, pp. 46 y 47) que constituye la primera formulación de su hipótesis sobre la localización de los genes en los cromosomas como «cuentas de collar» y la base del posterior esfuerzo de la genética por mapear los genes de diversos organismos mediante el análisis de ligamiento.

Desde esta asociación entre la teoría factorial y cromosómica se construirá la teoría del gen y se hará la crítica definitiva del concepto de carácter-unidad del mendelismo inicial. Es importante señalar que la crítica no se basa, como en el caso de Johannsen, en una concepción teórica sino en un concepto material del gen.

En efecto, Morgan y su escuela interpretan sus resultados asumiendo la existencia de una entidad material concreta que ocupa un lugar (un *locus*) en el cromosoma y no una entidad teórica como la propuesta por Johannsen. Pero esa concepción material del factor/gen no impide, sin embargo, la crítica de la correlación casual directa entre gen y carácter, implícita en el uso del término «carácter-unidad». En 1915, al menos para Morgan y su escuela, tal concepto había perdido ya su utilidad en la genética:

«La unidad real en la herencia es el factor, mientras que el carácter es el resultado de varios factores genéticos y las condiciones ambientales. *El carácter se comporta como una unidad sólo cuando los individuos comparados difieren en relación a un factor genético único*, y sólo en este caso puede llamarse un carácter unidad... Tantos malentendidos han surgido entre los mismos genéticos por el uso indiscriminado del término «carácter unidad» que merece el descrédito en el que está cayendo» (Morgan y col. 1915; citado por Carlson⁸ p. 7). (La cursiva es mía).

La advertencia de Morgan resalta que para establecer una relación biunívoca entre carácter y factor genético es necesario comparar, por supuesto en condiciones ambientales idénticas, dos individuos que difieren sólo en un *locus* del genoma. A ese segmento genómico, que *marca la diferencia* entre dos individuos por otro lado idénticos y que se han desarrollado en condiciones ambientales también idénticas, es a lo que el análisis genético clásico llama un gen. En realidad, el análisis genético procede a la inversa y la identificación opera

cional de un gen se hace asignando, mediante las pruebas de recombinación y complementación, la diferencia fenotípica observada entre dos individuos a un locus. En esas condiciones, *sólo cuando los individuos comparados difieren en relación a un factor genético único*, podemos decir que un carácter determinado sirve como marcador de un *locus*; y a la inversa, que un gen determinado *marca la diferencia* respecto a un carácter. Esta es la condición básica, y con frecuencia olvidada, en la interpretación de los resultados del análisis genético.

El análisis genético ha sido y sigue de enorme utilidad en biología, obtener las variantes genéticas que afectan a un proceso determinado es de gran utilidad en el estudio de ese proceso fisiológico, pero ello no es equivalente a aislar el «gen de» esa estructura o función. La vieja confusión del mendelismo original entre el papel heurístico del análisis genético y la concepción determinista implícita en el concepto de carácter-unidad se manifiesta todavía hoy en algunas interpretaciones de los resultados de la genética. Por ello es necesario insistir en la utilización de la expresión «gen como marcador de» en lugar de «gen de» una determinada estructura o función⁷.

La norma de reacción y la confluencia de genética y epidemiología

Las observaciones experimentales del grupo de Morgan, interpretadas desde una teoría que resulta de la confluencia de las hipótesis factorial y cromosómica revelan una relación múltiple entre genes y caracteres: un mismo carácter es modificado por varios genes y a la vez un gen afecta a diversos caracteres (ver Darden¹¹, p. 184) La identidad entre gen y carácter, implícita en el concepto de carácter-unidad del mendelismo inicial, se limitará al uso del adjetivo «referable» en el texto de «*La Teoría del Gen*» de Morgan¹¹. En el proceso de esta nueva articulación conceptual, desde 1910 a 1925, se desarrollaron las herramientas del análisis genético. La obtención de mutaciones (en el nuevo sentido dado al término por Müller) que afectan a una determinada función o estructura se convierte en una de las herramientas más poderosas de la biología experimental para estudiar los procesos fisiológicos de los organismos vivos. Pero esta capacidad de disección de los procesos biológicos que proporciona el análisis genético no justifica la interpretación determinista de sus resultados. El análisis genético clásico, ha recordado recientemente Waters¹³, no relaciona fenotipos y genotipos mediante la especificación de los mecanismos de participación de un gen en el desarrollo del organismo; simplemente establece que las diferencias fenotípicas (el carácter), en un contexto genético y ambiental determinado, se relacionan con diferencias genómicas puntuales.

Con su transformación en molecular, la genética ha comenzado a estudiar la participación de los genes en

el metabolismo celular y su contribución al desarrollo del organismo, haciendo evidente que estos ejercen su influencia sobre el organismo a través de complejas cascadas de acontecimientos en las que participan otros genes, sus productos y el medio. El análisis molecular, que sí permite establecer una relación biunívoca entre gen y fenotipo cuando consideramos este último al nivel más elemental de la secuencia de DNA o proteína¹⁴, ha puesto de manifiesto la complejidad del contexto metabólico y ambiental de la acción de los genes y resalta la relación múltiple, y dependiente del contexto genético y ambiental, entre genes y funciones biológicas que señalara Morgan. Incluso durante el desarrollo embrionario, que ocurre en un medio menos variable que el de la vida postnatal, se produce el suficiente ruido en la información codificada por los genes para generar un cierto grado de variabilidad fenotípica. La explicación en términos de la genética molecular de cualquiera de las funciones más simples de los organismos vivos requiere la participación de múltiples genes que actúan modulándose entre sí; cada función génica, aislada y definida por el análisis experimental, interacciona con otras muchas cuando se expresan simultáneamente en el organismo vivo. De ahí la correspondencia multívoca entre fenotipos y genotipos, incluso en un mismo medio¹⁴.

Pero, sin duda, los factores ambientales a los que están expuestos los organismos vivos introducen un grado de variabilidad aún mayor en sus fenotipos. De la necesidad de dar cuenta de esa variabilidad nació el concepto de norma de reacción. Si para un determinado genotipo, correlacionamos las variaciones de un parámetro fenotípico (digamos el tamaño) con un parámetro ambiental (digamos la temperatura) obtendremos la norma de reacción de ese genotipo. El análisis de la norma de reacción de un genotipo correlaciona la variabilidad de sus posibles fenotipos respecto a las variables ambientales; constituye así el inverso del análisis genético habitual en el que, fijando la variable ambiental, se comparan dos genotipos que difieren en un *locus* determinado.

Naturalmente, en la práctica, sólo es posible analizar la norma de reacción parcial de un determinado genotipo; es decir, sólo es posible el análisis de un carácter determinado (altura, peso) respecto a la variación de uno o varios parámetros ambientales. El análisis de la norma de reacción de un genotipo determinado pone de manifiesto, directamente, la complejidad e interactividad de la relación entre genes (definidos operativamente por el análisis genético) y medio ambiente.

Este concepto de norma de reacción nos permite considerar los resultados del análisis genético desde una perspectiva diferente y que resulta relevante a la interacción entre epidemiología y genética. La gran mayoría de las variantes genotípicas de una determinada especie muestran un alto grado de solapamiento en sus normas de reacción por lo que ni siquiera son accesibles al análisis genético clásico. Sólo aquellas varian-

tes en las que sus normas de reacción no se solapan, y en las que por ello el efecto del medio puede ser ignorado, son accesibles al análisis genético tal y como aquí se ha descrito. La «selección» de variantes de este tipo es lo que hizo posibles los experimentos de Mendel y son las que busca el diseño experimental ya que esta es la situación más favorable para el análisis. Dado que este es el caso más frecuente en los diseños experimentales del análisis genético se genera la impresión de que representan la relación también más frecuente entre gen y carácter. Nada más lejos de la realidad. En la naturaleza la situación más frecuente es la contraria, es decir el solapamiento de las normas de reacción de los distintos genotipos, de ahí la rareza de fenotipos bien delimitados en las poblaciones. En esas condiciones, para discernir entre los componentes genéticos y ambientales que afectan a una determinada función, la genética, como la epidemiología, ha de recurrir al análisis estadístico.

Volvamos, por fin, al origen de nuestra reflexión y examinemos el significado de las analogías propuestas entre el debate sobre la causalidad de las enfermedades infecciosas y el que se pueda dar en la confluencia actual de la epidemiología y la genética. En ellas se sugiere que la genética, al igual que la microbiología de entonces, pretende establecer relaciones causales fuertes (en el sentido de condición necesaria y suficiente) entre gen y función. En el otro lado de la confluencia, la epidemiología solo podría establecer relaciones causales en términos de probabilidad o riesgo a partir de los métodos de la estadística. La discusión acerca de la causalidad escapa a la intención de esta reflexión pero, dada la recurrencia en las mencionadas analogías del debate sobre la etiología de la enfermedad, es inevitable hacer una breve referencia al tema.

Ciertamente los estudios observacionales, y lo son la mayoría de las investigaciones epidemiológicas¹⁵, difícilmente pueden inferir relaciones causales en el sentido de condición necesaria y suficiente, es decir del tipo propuesto por los primeros programas de investigación de la ciencia moderna (Descartes, Galileo). Pero también es cierto que las relaciones causales establecidas en los estudios experimentales sólo son válidas en el contexto definido por las circunstancias controladas del experimento¹⁶. En el caso del análisis genético, como hemos visto, esta limitación resulta de la propia definición operacional del gen que requiere no sólo la eliminación de los factores ambientales que inciden sobre un organismo, sino además la comparación de organismos que difieren en un solo *locus* del genoma. Tales limitaciones al concepto de casualidad se han venido asumiendo por la ciencia moderna desde la crítica empirista. Tanto la epidemiología, mejor provista de herramientas para los estudios observacionales que lo estaban en el siglo XIX los partidarios de las teorías miasmáticas, como la biología moderna trabajan dentro de ellas.

Fuera del restringido ámbito experimental del análisis genético, epidemiología y genética comparten la

misma metodología estadística que, si no permite en ningún caso la asignación de relaciones causales en sentido fuerte, bien podría posibilitar la integración de sus respectivos programas de investigación; es decir, el estudio simultáneo de los factores ambientales (ecológicos, familiares, sociales) y genéticos que inciden sobre la enfermedad. La epidemiología puede beneficiarse de la utilización del amplio repertorio de *marcadores genéticos* sin que ello, por cierto, suponga una modificación de sus patrones metodológicos habituales: los estudios epidemiológicos acostumbran a incluir la variable sexo, un *marcador genético* que, por sus repercusiones tanto fisiológicas como sociales, puede resultar relevante en la cuantificación de los factores de riesgo.

En cuanto a la analogía entre mutación y germen, ya hemos visto que corresponde a una visión de lo hereditario que la genética descartó desde sus comienzos. El término «mutación» designa un cambio que, como todo cambio, es relativo a aquello que tomemos como referencia fija. En el primer uso del término por De Vries «mutación» designó los cambios que explican la especiación por saltos discontinuos, el cambio en este caso es relativo al tipo de la especie en la que se produce. Corresponde a lo que en la teoría evolutiva actual se denominan «macromutaciones». En el análisis genético «mutación» designa un cambio relativo a un standard, el «tipo salvaje», elegido como referencia convencional. El cambio puede consistir en una modificación puntual en la secuencia de DNA., una reordenación cromosómica e incluso una modificación en el número de estos. Es necesario distinguir las mutaciones que afectan a células somáticas, que pueden alterar alguna de las funciones génicas de la célula, de las que afectan a las células germinales que se transmiten a la descendencia. Fuera del contexto del análisis genético, y puesto que no existe un tipo de referencia standard, se considera la mutación como la fuente de variabilidad genómica que se observa en las poblaciones de una determinada especie. La mutación es pues la fuente de variabilidad que es a su vez la garantía de adaptación. Con ello no se descarta, por supuesto, el que algunas de estas variantes (polimorfismos) se asocien con mayor o menor frecuencia a la aparición de determinadas enfermedades. El estudio de estas asociaciones es precisamente la tarea conjunta de epidemiología y genética.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido inducido y alentado por el Comité Marcelino Pascua con motivo de la VI Reunión en homenaje a Marcelino Pascua, celebrada en Valladolid en Junio de 1996. A dos de los miembros de ese comité, Fernando García Benavides y Josep Bernabéu Mestre, les debo además el agradecimiento por la lectura del manuscrito en una versión anterior, que ciertamente se ha hecho más legible y clara tras la revisión que ellos han sugerido.

Bibliografía

1. Vandenbroucke JP. Is «the causes of cancer» a miasma theory for the end of the twentieth century? *Int J Epidemiol* 1988; 17:708-9.
 2. Loomis D, Wing S. Is molecular epidemiology a germ theory for the end of the twentieth century? *Int J Epidemiol* 1990; 19:1-3.
 3. Khoury MJ, Cohen BH. Concepts and terms in genetic epidemiology: some similarities to infectious disease epidemiology. *J Clin Epidemiol* 1988;41(12):1181-7.
 4. López-Beltrán C. Forging heredity: from metaphor to cause, a reification story. *Stud Hist Phil Sci* 1994;25:211-35.
 5. Darwin C. On the origin of species. Harvard University Press: Cambridge, Ma 1964. p. 13.
 6. Curchill FB. The Life sciences in Germany; from heredity theory to vererbung. The transmission problem, 1850-1915. *ISIS* 1987; 78:337-64.
 7. Falk R. The struggle of genetics for independence. *Journal of the History of Biology* 1995;28:219-46.
 8. Carlson EA. *The Gene: A critical history*. Ames, Iowa State University Press; 1989.
 9. Mayr E. *The Growth of Biological Thought Diversity, Evolution and Inheritance*. Belknap/Harvard: Cambridge, Ma 1982.
 10. Morgan TH. What are «Factors» in Mendelian Explanations? *American Breeders Association Reports* 1909;6:365-8.
 11. Darden L. *Theory Change in Science. Strategies from Mendelian Genetics*. New York/ Oxford: Oxford University Press. 1991.
 12. Sutton WS. On the Morphology of the Chromosome Group in *Brachystola Magna*. *Biological Bulletin* 1902;4:24-39.
 13. Waters CK. Genes made molecular. *Philosophy of Science* 1994;61:163-85.
 14. Lewontin RC. Genotype and Phenotype. En: Keller EF, Lloyd EA, eds. *Keywords in evolutionary Biology*. Harvard University Press Cambridge, Massachusetts; 1992. pp. 137-44.
 15. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1991; 133(7):635-48.
 16. Wright BE. Causality in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1979;110.
-
-