

# INFLUENCIAS GENÉTICAS Y AMBIENTALES EN EL DESARROLLO HUMANO

Víctor B. Penchaszadeh

Profesor de Genética y Derechos Humanos  
Universidad Nacional de Tres de Febrero  
Buenos Aires  
victorpenchas@gmail.com

*Los genotipos son sólo tan buenos como los ambientes en que se encuentran (Gibson, 2008)*

*Los marcos teóricos que se utilizan en ciencia determinan las preguntas que se formulan (o no se formulan), los determinantes y los resultados que se consideran (o no se consideran), los métodos que se usan (o que no se usan) y los enfoques que se toman (o no se toman) en la interpretación de los datos (Krieger, 2001).*

## Introducción

La complejidad del desarrollo humano es de tal magnitud que a lo largo de la historia han sido innumerables las teorías y las investigaciones sobre los factores intervinientes en el mismo, su importancia relativa y sus interacciones. En cada época, las teorías prevalentes han estado en consonancia con el estado de desarrollo del conocimiento científico, la evolución de las concepciones sobre la naturaleza humana, y la organización social y relaciones de poder imperantes.

Una constante durante los siglos 19 y 20 ha sido la controversia sobre el papel relativo de la herencia y el medio ambiente en la expresión de las características humanas biológicas, de salud y de la conducta. El hecho que el debate continúe aún hoy, sugiere que los factores en juego no son sólo científicos, sino que pesan mucho las ideologías y los valores, los constructos sociales, la política, y las relaciones de poder. Detrás de cada postulado sobre aspectos de la condición humana, especialmente los relacionados con el peso relativo de lo hereditario y lo adquirido, subyacen, en forma ostensible u oculta, sesgos y prejuicios abonados por las relaciones de poder y la cultura de cada época. Así ha ocurrido, por ejemplo, con el concepto eurocéntrico de *raza humana*, que apareció en el siglo 16 durante el auge del imperialismo europeo, “perfeccionado” luego por Linneus en el siglo 18, y que sirvió para justificar la esclavitud y, posteriormente y hasta la actualidad, el racismo y la explotación a los “inferiores” (Brace, 2005). Otro tanto ha ocurrido con el carácter presuntamente hereditario de la inteligencia, cosa que los científicos del siglo 19 se esforzaron en “probar” para intentar demostrar que las clases altas habían llegado a sus posiciones de poder por su superioridad biológica natural (Gould, 1981).

En este texto me propongo hacer algunas reflexiones sobre las controversias existentes sobre el peso relativo de factores genéticos y ambientales en la determinación de características de la salud y de la conducta en el ser humano, sobre los sesgos de algunas metodologías empleadas para estudiarlas, y sobre factores sociales subyacentes. Este campo es vastísimo y la literatura al respecto consiste en miles de publicaciones, muchas veces con resultados contradictorios.

Por lo tanto, me limitaré a algunas reflexiones puntuales que contribuyan a esclarecer el debate.

### **Reduccionismo y determinismo genético**

A ningún científico serio se le ocurriría hoy proponer que rasgos humanos tan conspicuos como el desarrollo somático y mental, la inteligencia o la personalidad, son de origen exclusivamente genético. Sin embargo, el *reduccionismo genético*, que sostiene que los genes son la explicación última de muchos aspectos de la salud humana, la organización social y la vida, y el *determinismo genético*, que propone que los rasgos humanos influenciados por genes son características relativamente fijas y difícilmente modificables por cambios en el ambiente físico y social (Levins y Lewontin, 1985; Beckwith, 2002), fueron las ideologías hegemónicas durante toda la primera mitad del siglo 20 que sustentaron gran parte del pensamiento científico de la época. Ese pensamiento científico fue el que justificó atrocidades cometidas en nombre de la primacía de las explicaciones “hereditarias” de las características humanas. Ejemplo de ello fueron las restricciones inmigratorias en Estados Unidos en la década de 1920, que imponían severas cuotas a grupos de provenientes del sur de Europa para “evitar la contaminación del pool genético de la población”; esta política fue sustentada en parte en el hecho de que grupos europeos no anglo-parlantes obtenían puntajes inferiores a los angloparlantes en las pruebas de “cociente intelectual”. El hecho que se trataba de pruebas diseñadas por y para la clase media y alta anglosajona no obstó para la extensión del prejuicio que los otros grupos humanos eran de menor “inteligencia”. La manifestación mas reciente de esta ideología determinista fue la tristemente célebre publicación de *The Bell Curve* (Herrnstein y Murray, 1994) que pretendió “demostrar” que los afrodescendientes en Estados Unidos son menos inteligentes que los descendientes de europeos, a la vez que sostenía que los programas educacionales y sociales para mejorar las circunstancias de esas poblaciones era fútiles. Otros ejemplos de políticas basadas en reduccionismo y determinismo genéticos fueron las decenas de miles de esterilizaciones forzadas que se realizaron en esa época en Estados Unidos para “resguardar el pool genético” de la población, y el genocidio de millones de personas por los nazis en aras de la “higiene racial” ambas con el apoyo explícito de genetistas connotados de la época. (Kevles, 1995),

Las propuestas de explicación de las causas de enfermedades y de variaciones en la conducta humana basadas en el determinismo genético, han provenido siempre de sectores conservadores, interesados mas en el mantenimiento del *status quo* político, social y económico, que en la objetividad científica (Rothstein, 1999; Beckwith, 2002)). El análisis de la historia de las explicaciones “científicas” de rasgos humanos como el color de la piel, la inteligencia, y muchos otros, sugiere que una de las tareas centrales de todo orden social es de convencer a sus miembros que el sistema de estratificación social imperante es legítimo, y la ciencia es uno de los instrumentos para ello (Duster, 1990). Estas evidencias llaman a ejercer extrema cautela antes de aceptar en forma acrítica las últimas modas del pensamiento científico.

Por cierto que estas ideas han ido cambiando en la segunda mitad del siglo 20, en parte por el progreso científico en el estudio del genoma y las características humanas. Pero fueron fundamentalmente los cambios sociales, especialmente la asertividad de los movimientos sociales y políticos contra la discriminación racial y genética en muchos países, los que contribuyeron a poner a la defensiva a los partidarios del reduccionismo y el determinismo genético. El hecho que la secuenciación del genoma humano en los albores del siglo 21 haya demostrado que la variabilidad genética está extendida a toda la humanidad en forma continua, ha

terminado por socavar las bases pseudo-científicas del concepto de “raza” como categoría biológica válida. (Cooper, Kaufman & Ward, 2003; Duster, 2004; Foster & Sharp, 2005; Pena et al, en prensa). Estos hallazgos han dejado sin argumentos a los que plantean que las diferencias de salud y características de conducta entre poblaciones se deben a diferencias genéticas. Efectivamente, si bien existen algunos polimorfismos genéticos diferenciales entre poblaciones, y está documentado que muchos grupos humanos difieren entre sí en la frecuencia de algunas enfermedades genéticas, no hay ninguna prueba que las variaciones del estado de salud y de características de la conducta entre poblaciones se pueda explicar por diferencias genéticas (Penchaszadeh, 2009).

Si bien los avances científicos y el progreso social han hecho retroceder a las concepciones reduccionistas, es cierto que la propia metodología de análisis del genoma implica una cierta dosis de reduccionismo, al ser necesario aislar los numerosos componentes del genoma para poder analizarlos. El problema radica en la falta de síntesis ulterior y de consideración adecuada de los contextos en que están inmersos y funcionan los genes. Hoy en día se sabe que no hay rasgos humanos en que no intervengan tanto factores genéticos como ambientales (Rothman & Greenland, 2005). Pero la clave de esta aseveración es que las influencias no se ejercen en forma separada, ni siquiera aditiva, sino como interacción dialéctica permanente entre genética y ambiente a lo largo de toda la vida del ser humano (Levins & Lewontin, 1985). Las interacciones mismas son contextuales, dependiendo de numerosos factores: el resto del genoma, la edad, el sexo, y los factores ambientales específicos considerados en su más amplia acepción (biológicos, psicológicos, sociales, etc). Así como no existen dos personas con el mismo exacto genoma (salvo los mellizos monocigóticos), tampoco existen experiencias medioambientales exactamente iguales entre dos personas (ni siquiera entre mellizos monocigóticos). Los niveles de complejidad de los factores genéticos y ambientales involucrados en el desarrollo humano han desafiado hasta ahora la mayoría de los abordajes intentados para identificar factores genéticos y ambientales, y su interacción, en la producción de fenotipos. Esto es en gran medida porque los enfoques han sido excesivamente simplistas y reduccionistas. A continuación examinaremos algunas falencias de uno de esos abordajes, la estimación estadística de *heredabilidad*.

### **Las falencias del concepto de *heredabilidad***

Cuando todavía no se había descubierto la doble hélice del ADN, los genetistas empleaban un cálculo estadístico denominado *heredabilidad* para estimar la contribución relativa de la genética y el ambiente a la *variación* fenotípica que se observa en un rasgo de interés en una población (Sneicher, Antonarakis & Motulsky, 2010). Estos cálculos fueron diseñados originalmente para el estudio de variantes vegetales en la agricultura y luego se aplicaron a variaciones en ciertos fenotipos humanos, basándose principalmente en dos métodos: (a) análisis de semejanzas (concordancia) y diferencias (discordancia) entre mellizos monocigóticos y dicigóticos, y; (b) análisis de correlación de caracteres cuantitativos en distintos grados de parentesco.

En el primer tipo de estudios se aprovecha el hecho que la identidad genética de los mellizos monocigóticos es de 100%, mientras que en los dicigóticos es del 50%, por lo que es esperable que si el fenotipo está influído por genes, la concordancia para ese rasgo (por ejemplo: obesidad, inteligencia, autismo, etc) sea mayor en mellizos monocigóticos comparada con los dicigóticos. El medio ambiente se considera similar en casos de mellizos criados con sus padres biológicos y diferente si los mellizos fueron criados aparte. También se estudian fenotipos (p.ej. obesidad,

esquizofrenia, etc), en niños de padres con la misma patología criados en hogares con padres adoptivos con y sin esa patología. Estas variables se aplican a una fórmula matemática que mide qué porción de la *varianza* del fenotipo en la población estudiada es atribuible a *variación* genética y qué porción era atribuible a *variación* ambiental. La porción atribuible a *variación* genética se llamó *heredabilidad* del rasgo en cuestión. Nótese que el concepto clave aquí es el de *variación* y no de *causas* pues, por el tipo de datos que se analizan, la metodología de su obtención y los cálculos que se efectúan, la *heredabilidad* no puede informar sobre el peso relativo de las *causas* de un fenotipo en la población, sino sólo sobre la contribución de lo genético y lo ambiental a la *variación* de ese fenotipo. (Lewontin, 1974).

En el segundo método, se estima la *heredabilidad* de un rasgo por el análisis de correlación de fenotipos cuantitativos (por ejemplo: cociente intelectual, estatura), entre distintos grados de parentesco. Se asume que si el coeficiente de correlación de un rasgo cuantitativo (por ejemplo: estatura, cociente intelectual u otros) aumenta con la cercanía del grado de parentesco, es indicación de influencia genética. El problema perenne en estos estudios ha sido la dificultad de controlar los factores ambientales, que también tienden a ser más similares a medida que se acercan los grados de parentesco. (Sneicher, Antonarakis, Motulsky, 2010).

Además de los sesgos metodológicos mencionados, las fórmulas matemáticas empleadas para estimar *heredabilidad* no tienen adecuadamente en cuenta la variación producida por las interacciones genotipo-ambiente, por el apareamiento selectivo y por las interacciones no aditivas entre los genes que controlan un fenotipo determinado. Una limitación adicional de este parámetro estadístico es que la investigación sobre los seres humanos está restringida por la variedad limitada de ambientes a los cuales están expuestas las poblaciones humanas, a diferencia de la investigación agrícola, en que el suelo, la temperatura, la luz solar, el riego, el fertilizante, así como el genotipo de la planta pueden modificarse sistemáticamente bajo el control del experimentador. Por estos y otros motivos, los cálculos de *heredabilidad* reflejan solamente los resultados en una población específica, en una zona geográfica dada y en un momento particular en la historia de esa población (Lewontin, 1974). En otras palabras, la *heredabilidad* de un fenotipo depende del contexto y puede ser mayor o menor en diferentes poblaciones, lugares y momentos históricos.

Un ejemplo ilustrativo es el estudio realizado por Turkheimer y colaboradores (2003). Aunque la estatura es altamente hereditaria, las diferencias en el potencial genético pueden estar enmascaradas por la ingesta alimentaria insuficiente. La *heredabilidad* de la estatura entre padres mal alimentados y sus hijos es baja o inexistente. La estatura promedio de los adultos en los países industrializados ha aumentado varios centímetros durante los dos últimos siglos. Mejores niveles de nutrición y salud permitieron una expresión más óptima del potencial de crecimiento ya inherente en el genoma. En el estudio mencionado se analizaron los resultados de pruebas de inteligencia de una muestra de 320 pares de gemelos de 7 años de edad (un tercio de ellos monocigóticos). La muestra fue inusual en el sentido de que un número considerable de los niños eran siendo criados por familias que se encontraban cerca o por debajo del nivel de pobreza, circunstancia poco usual en este tipo de estudios. El cálculo de la *heredabilidad* del coeficiente intelectual de los niños criados en familias de clase media fue alto (0.72), mientras que en los criados en familias económicamente deprivadas la *heredabilidad* fue apenas detectable (0.1). En las familias pobres, el 60% de la variación en el coeficiente intelectual estaba representado por el (mal) ambiente compartido y la contribución de los genes estaba cerca de cero, mientras que en las familias acomodadas, el resultado fue casi exactamente el contrario. (Turkheimer y col, 2003). Es decir, la proporción de la

variación del coeficiente intelectual atribuible a los genes varió con la situación socioeconómica y de manera no lineal. La conclusión es que el aporte ambiental es tan sustancial que oscurece la contribución genética a la variabilidad inter-individuo en el desarrollo cognoscitivo de niños deprivados, tanto biológica como psicosocialmente. La variación genética puede estar allí, pero su repercusión sobre el fenotipo se encuentra enmascarada por el ambiente desfavorable, haciendo variar la *heredabilidad* consiguientemente.

A las falencias anotadas arriba en el concepto de *heredabilidad*, se agrega que en la práctica se ha confundido lo que, aún con sus limitaciones, este parámetro estadístico informa (contribución genética a la *varianza* fenotípica de una característica en *una* población en *un* momento dado), con lo que *no* informa (qué proporción del fenotipo es *causado* por factores genéticos). La *heredabilidad* jamás podría ser una medida de las contribuciones respectivas de los genes y el medio ambiente a ningún fenotipo particular, pues ambos componentes están indisolublemente integrados en los procesos del desarrollo. Estos sesgos y falencias de la *heredabilidad* fueron expuestos por varios genetistas (Lewontin, 1974; Rose, 2006), demostrando no es una estadística útil para detectar *causas* de fenotipos (inteligencia, personalidad, enfermedad, etc), ni para explicar las *causas* de las diferencias *entre* poblaciones (Rose, 2006). Finalmente, si bien la *heredabilidad* incluye ciertos cálculos para interacciones genético-ambientales, asume erróneamente que las contribuciones de genes y ambiente al fenotipo son aditivas, lo que es contrario a los conceptos modernos de interacción y complejidad en los fenómenos biológicos y sociales (Rose, 2006).

Con los adelantos en el conocimiento de la genética humana, el uso del concepto de *heredabilidad* aparece cada vez mas obsoleto, y efectivamente así se ha entendido en la mayoría de las áreas de la genética. Curiosamente, uno de los pocos campos en que este concepto sigue muy vivo es en la psicometría, la genética de la "conducta" y las afecciones mentales. Así, se siguen computando estimaciones de *heredabilidad* para innumerables "conductas", como la orientación sexual, las tendencias políticas, la compulsión a comprar, la agresividad, etc. También persiste la insistencia en la *heredabilidad* de la inteligencia (o, mas precisamente, el cociente intelectual) (Herrnstein y Murray, 1994) y las estadísticas se han hecho mas sofisticadas, incluyendo análisis de genes para caracteres cuantitativos. La poca utilidad de fatigosas estimaciones de *heredabilidad* se debe probablemente a que la mayoría de los rasgos de conducta son difíciles de abordar genéticamente. Esto es así en parte porque se trata de fenómenos y trastornos heterogéneos, que albergan fenotipos sólo en apariencia semejantes pero de diferentes causalidades, y cuyo análisis en conjunto no es concluyente.

### **Adelantos en el conocimiento del genoma, pero pocos hallazgos de genes causales de fenotipos complejos vinculados al desarrollo**

#### *Búsqueda de genes*

En los últimos 30 años la genética ha sido transformada radicalmente. Se ha secuenciado el genoma y se han descubierto miles de genes, muchos de ellos vinculados a enfermedades, ya sea como causantes de las mismas o confiriendo susceptibilidades genéticas al efecto de factores ambientales causales. El Proyecto del Genoma Humano demostró que los 25,000 genes que constituyen nuestro genoma, y que contienen la información para la producción de las 100,000 proteínas que actúan en el organismo, ocupan sólo el 2% del genoma. El resto lo componen

secuencias de ADN con muy diversas funciones, muchas de ellas aún desconocidas. Para los genetistas moleculares los genes ya no son más constructos teóricos sino realidades tangibles, y actualmente los objetivos de las investigaciones son identificar genes que influyen fenotipos complejos vinculados al desarrollo, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y mentales. Más allá de identificar genes, interesa descubrir la naturaleza de las interacciones del medio ambiente con el genoma, e identificar los mecanismos de regulación de la expresión de los genes para la producción de proteínas en las células (proteómica funcional).

En la búsqueda de las causas de los complejos fenómenos del desarrollo, se sigue privilegiando el énfasis en la variación genética, por sobre el estudio profundo de las influencias ambientales sobre el fenotipo y las interacciones del medio ambiente con el genoma. Si bien en el discurso se reconoce la importancia de las interacciones genético-ambientales, el foco está puesto en la identificación de genes. Basta para que se detecte una asociación, por mínima que sea, entre un gen X y una característica Y, para que la atención de los investigadores, de los medios de comunicación y de la industria, se focalice en “el gen del fenotipo Y”, sin importar que la asociación sea de significación ridículamente baja, que no haya ninguna plausibilidad biológica entre ese gen y el fenotipo y que, si éste es una enfermedad, el hallazgo no conduzca a alguna medida médica preventiva o terapéutica.

Veamos cuáles son los métodos utilizados para encontrar causas genéticas cuando se sospecha que un trastorno puede tener influencia genética. En los primeros tiempos de la genética humana, se trataba de *mapear* (ubicar en el genoma) genes de enfermedades monogénicas conocidas (corea de Huntington, enfermedad fibroquística, hemofilia, fenilcetonuria, y centenares más). Los métodos empleados fueron varios: ligamiento génico, asociación familiar, genes candidatos y otros. Una vez mapeado un gen, se utilizaron técnicas de genética molecular para establecer su identidad, como su ubicación en el genoma, su secuencia de bases y las mutaciones causales de la enfermedad. Estas investigaciones dieron excelentes resultados, y casi todos los cerca de 2000 genes cuyas mutaciones son causantes de enfermedades monogénicas han sido identificados (*clonados*). Así, ya conocemos la identidad, ubicación y mutaciones patológicas en los genes de hemofilias, hemoglobinopatías, distrofias musculares y centenares de enfermedades monogénicas, lo que permite el diagnóstico molecular de las mismas ([www.genetests.org](http://www.genetests.org)). Si bien estos hallazgos han hecho avanzar el conocimiento de la fisiopatología molecular de muchas de estas enfermedades y elucidar los mecanismos que intervienen en distintos procesos del desarrollo, no han conducido en general a nuevas terapéuticas o intervenciones preventivas (Penchaszadeh, 2009; Wade, 2010).

El paso siguiente en las investigaciones en genética humana ha sido abordar enfermedades y trastornos de la conducta de etiología desconocida o compleja (multifactorial), en las que se sospecha que intervienen factores genéticos, e intentar hallar genes responsables. Entre los trastornos del desarrollo que están siendo estudiados para detectar causas o susceptibilidades genéticas, se incluyen malformaciones congénitas, varios tipos de cáncer, retardos del desarrollo mental, depresión, esquizofrenia, autismo y muchos otros. También se están estudiando fenotipos de conducta no necesariamente patológicos, pero tipificados como desviaciones de la normalidad por enfoques biologicistas y medicalizantes (por ejemplo: “conducta antisocial”, homosexualidad, hiperactividad y déficit de atención), así como fenotipos que si bien tienen influencias ambientales obvias, existen también evidencias de predisposiciones genéticas (alcoholismo, obesidad).

### *Enfoque de genes candidatos*

El avance tecnológico de los últimos años ha permitido que una proporción substancial de los 25.000 genes del genoma ya están mapeados e identificados, aunque para muchos de ellos se desconozca aún la función de sus productos. El conocimiento de la función de algunos de ellos permite eventualmente su consideración como *genes candidatos* en la búsqueda de asociaciones entre genes y fenotipos. Un ejemplo de este enfoque ha sido el estudio pionero del grupo de Caspi y Moffit sobre depresión. Es sabido que los eventos vitales estresantes aumentan el riesgo de padecer depresión. Sin embargo, sólo una minoría de las personas expuestas al estrés severo contrae depresión clínica. ¿Por qué algunos la manifiestan y otros no? Pudiera existir una susceptibilidad genética para ello? Un gen candidato estudiado fue un polimorfismo funcional en la región promotora del gen transportador de la serotonina (5-HTTLPR), que se presenta en dos variantes alélicas diferenciadas por la longitud de su ADN: alelo largo y alelo corto. La longitud del alelo afecta la captación de la serotonina (neurotransmisor implicado en la depresión) en la sinapsis: el producto del alelo largo capta y transporta mejor la serotonina que el del alelo corto. Caspi y colaboradores (2003) emplearon los datos del Dunedin Longitudinal Study of Development que evaluó cada dos años a más de 1.000 niños de edades entre 3 y 21 años. Entre los factores registrados se encontraba la exposición a eventos vitales estresantes, incluido el haber sufrido maltrato en la niñez. Cuando los sujetos del estudio fueron examinados a los 26 años, el 17% habían padecido un episodio depresivo grave. Los sujetos del estudio fueron divididos en tres grupos de acuerdo con su genotipo de 5-HTTLPR: (a) homocigoto para el alelo corto, (b) heterocigoto, y (c) homocigoto para el alelo largo. Los eventos vitales estresantes, especialmente maltrato en la infancia, tuvieron una repercusión mayor sobre la probabilidad de desarrollar depresión entre los que llevaban al menos un alelo corto del gen 5-HTTLPR que entre los homocigotos para el alelo largo. (Caspi et al, 2003).

El mismo grupo de investigadores publicó extensamente sobre el papel de un polimorfismo en el gen que codifica la producción de la enzima metabolizante de neurotransmisores, mono-amino-oxidasa A (MAOA), que tiene una variante de actividad alta y otra de actividad baja. Aparentemente, la variante de actividad baja otorgaría susceptibilidad a personas que fueron severamente maltratadas durante su niñez a desarrollar "actitudes antisociales" (Caspi et al, 2002).

Estos estudios tienen como sesgos metodológicos una definición poco rigurosa de los fenotipos estudiados ("depresión", "conducta antisocial") y la baja sofisticación en el tratamiento de las variables ambientales que sin duda influyen y son seguramente causas principales de depresión o agresividad. No es de extrañar entonces que estos estudios no hayan podido ser replicados por otros investigadores (Young et al, 2006; Risch et al, 2009), aunque un meta-análisis de los estudios sobre MAOA, maltrato y agresividad fue positivo (Kim et al, 2006).

En general, y a pesar de algunas publicaciones optimistas, el descubrimiento de genes vinculados a trastornos como la depresión y la esquizofrenia ha sido escaso y decepcionante. Esta falencia es aún más notoria en la búsqueda de genes de susceptibilidad para algunos de los rasgos preferidos por los genetistas de la conducta, como la "conducta antisocial", el alcoholismo o el "déficit de atención e hiperactividad", en los que de por sí es muy cuestionable la operación de transformar interacciones humanas complejas en supuestos fenotipos biológicos definidos y fijos. La mayoría de estos estudios no han podido ser replicados o validados por investigaciones ulteriores o no han tenido significación estadística suficiente. El lector interesado en una buena revisión del tema hará bien de leer a Wermter et al, 2010.

### *Estudios de asociación genómica amplia*

Con la posibilidad de analizar variantes a lo largo todo el genoma a precio aceptable (al menos para economías ricas), la búsqueda de genes que supuestamente confieren susceptibilidad a enfermedades complejas o que influyen sobre otras variables de interés, como el cociente intelectual, la capacidad cognitiva general (*ccg*) o los rasgos de personalidad, ha incursionado hacia *estudios de asociación genómica amplia* (“GWAS” por sus siglas en inglés: *genome wide association studies*). En los GWAS se hace un escaneo de todo el genoma en casos y controles y se comparan centenares de miles de polimorfismos genéticos (SNPs u otros) de pacientes con el fenotipo en estudio con los de controles sin el fenotipo en cuestión. (McCarthy et al, 2006; Manolio, 2009). En el caso de caracteres cuantitativos (como la *capacidad cognitiva general*) se analizan las diferencias entre personas de capacidad cognitiva alta y baja. (Davis et al, 2010).

De esa manera, sin ninguna hipótesis y yendo literalmente “a la pesca”, se intenta encontrar variantes genéticas que informen sobre susceptibilidades genéticas para desarrollar un fenotipo determinado por poseer una variante determinada en un segmento particular de ADN. En los últimos años ha habido una explosión en la cantidad de GWAS realizados para innumerables fenotipos complejos: autismo, esquizofrenia, enfermedad cardiovascular, sordera, diversos tipos de cáncer, etc. Para cada una de estas enfermedades se han comparado frecuencias alélicas de “variantes de riesgo” en centenares de miles de sitios polimórficos (SNPs), en miles de casos *versus* controles. Así, numerosos estudios de asociación genómica amplia (GWAS) han publicado centenares de variantes comunes cuyas frecuencias alélicas están aparentemente correlacionadas estadísticamente a algunas enfermedades o rasgos. Si bien se han encontrado algunas variantes, las asociaciones con los fenotipos de interés suelen ser muy débiles (con riesgos relativos inferiores a 1.5), y la mayoría de ellas no tiene relevancia biológica para la enfermedad en cuestión ni utilidad clínica pronóstica o terapéutica (McClellan & King, 2010). Además, cada vez se generaliza la impresión que muchas de las asociaciones estadísticas encontradas pueden haber ocurrido al azar, como es de esperar cuando se prueban miles de asociaciones.

Es importante aclarar que en el caso de los rasgos complejos, aún cuando se encuentra una variante genética asociada a una característica, ninguna de ellas es *determinante* del fenotipo en cuestión. En cambio, la variante sólo conferiría una susceptibilidad genética para interactuar con los factores ambientales causales de una manera tal que se produzca el fenotipo. En otras palabras, aún en los casos en que se ha hallado asociaciones significativas de variantes genéticas con ciertos fenotipos, éstas son de bajo riesgo relativo, es decir, que la probabilidad que su presencia aumente el riesgo de desarrollar el fenotipo en cuestión es muy baja. Así, aún cuando algunos GWAS han sido relativamente exitosos en encontrar variantes genéticas de interés en enfermedades del desarrollo, no han podido aún explicar mucho del componente genético de las mismas enfermedades (Goldstein, 2009; McClellan & King, 2010). Otro tanto ocurre con respecto a rasgos cognitivos y características de personalidad. En las palabras del grupo que mas ha trabajado en este campo: “A pesar del gran tamaño de nuestra muestra y los métodos de estudio, los genes asociados a *capacidad cognitiva general* permanecen sorprendentemente lejos de nuestro alcance, evidenciando una vez mas el pequeño efecto de los loci individuales” (Davis et al 2010)

El debate actual es sobre el porqué esas presuntas variantes genéticas “de riesgo”

explican tan poco de la variación en la expresión de los trastornos del desarrollo. Parece haber consenso que los GWAS ya han dado los frutos que podían dar, y que ahora hay que dedicarse al *secuenciamiento total del genoma* en casos y controles para encontrar variantes raras, presumiendo que la mayoría de las causas genéticas identificables serían variantes de muy baja frecuencia (McClellan & King, 2010; Goldstein, 2009; Manolio, 2010; McCarthy et al, 2009). Por otro lado, sin embargo están los que piensan que no se han encontrado mas causas genéticas de trastornos complejos simplemente porque no las hay fuera del contexto ambiental, y que en realidad lo hay que estudiar son las interacciones genético-ambientales (Holtz, et al, 2005; Wermter et al, 2010). Estos resultados no debieran extrañar cuando se considera la complejidad genética de las enfermedades y las conductas humanas (Alper, 2002) y cuando se demuestra que el riesgo atribuible a factores ambientales en enfermedades comunes como el cáncer de colon, la arteriosclerosis coronaria, la diabetes tipo 2 y los accidentes cerebrovasculares, es superior al 80% (Willet, 2002).

### **Efectos del medio ambiente sobre el genoma: Interacción genético-ambiental**

La influencia de factores ambientales sobre el crecimiento y desarrollo infantil ha sido ampliamente estudiada en la segunda mitad del siglo 20 y revisada en varias publicaciones recientes (Lejarraga, 2004; Lejarraga et al, 2002; O'Donnell & Grippo, 2004). Asimismo, es muy conocida la capacidad de agentes ambientales (radiaciones, virus, sustancias químicas, deficiencias vitamínicas, etc) de alterar el ADN del genoma por su acción mutagénica y causar malformaciones congénitas, cáncer, trastornos del desarrollo y enfermedades degenerativas. Recientemente se ha descubierto que el medio ambiente también puede afectar el ADN de una manera no conocida hasta ahora: afectando la *expresión* de genes (su activación e inactivación) sin alterar la secuencia de bases de su ADN (es decir, la información contenida en su código genético). Este fenómeno se ha denominado *epigenético* (literalmente, por encima de los genes) y aparentemente podría explicar el efecto de ciertas influencias ambientales tempranas sobre patrones funcionales de respuesta en los procesos del desarrollo, que pueden perdurar toda la vida, predisponer a enfermedades crónicas del adulto y hasta transmitirse a la descendencia. (Hirtle & Skinner, 2007).

La epigenética sería el mecanismo que explicaría numerosos estudios epidemiológicos humanos e investigaciones en animales que indican que las experiencias ambientales prenatales y del período postnatal temprano influyen el riesgo de desarrollo en la vida adulta de enfermedades complejas como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y trastornos de la conducta como la esquizofrenia. La hipótesis que el origen de muchas enfermedades del adulto está en las exposiciones ambientales que comienzan en la vida intrauterina y la niñez temprana, implica que si bien la plasticidad del desarrollo permite la adaptación del organismo a las señales ambientales tempranas, ésta puede generar patrones de respuesta que no sean tan adaptativos mas tarde en la vida, cuando el medio ambiente cambia. Este posible fenómeno ha sido implicado en la actual epidemia de obesidad y diabetes tipo 2 en el mundo, especialmente en sectores sociales carenciados. Según la hipótesis del "genotipo de ahorro" (*thrifty genotype*) propuesta originalmente por James Neel hace casi 50 años (Neel, 1962), la exposición prenatal y postnatal temprana a nutrición deficiente o fluctuante genera patrones metabólicos adaptativos para lograr un nivel alto de eficiencia en el uso de la energía y el depósito de grasa que, de mantenerse cuando se dispone de alimentos en forma regular, podría generar exceso de peso y diabetes tipo 2 (Hales & Barker, 2001). Se ha postulado que patrones adaptativos de este tipo, que responden a influencias ambientales, se inscriben en el genoma modificándolo por

un mecanismo *epigenómico* que involucra cambios en la *metilación* de los nucleótidos de algunos genes y en la conformación de las *histonas* (las proteínas de la cromatina que rodea a los genes), que a su vez afectan la transcripción y traducción génica y por ende, el nivel de expresión génica. (Hirtle & Skinner, 2007).

Es probable que la *epigenética* sea un mecanismo relativamente común en la regulación de la activación e inactivación de genes, esencial en los procesos de desarrollo, y seguramente está llamado a explicar gran cantidad de efectos ambientales sobre el fenotipo, operando a través de modificaciones funcionales en el genoma. En otras palabras, las exposiciones ambientales prenatales y postnatales podrían estar asociadas a cambios posteriores en la vida adulta a través de la alteración de marcas epigenéticas que regulan la salida de información almacenada en el genoma durante la vida y los patrones de respuesta a las señales cambiantes del medio ambiente (Sonuga-Barke, 2010; Wermter, 2010).

También hay evidencias que, si bien los factores que producen cambios epigenéticos son medioambientales, las modificaciones funcionales que causan en el genoma pueden ser persistentes y aún transmitirse a la descendencia. La profundización de estas investigaciones debiera contribuir a desterrar la dicotomía herencia/ambiente (natura/nurtura) y las concepciones reduccionistas y deterministas que deifican el rol del genoma como rector absoluto y fuera de contexto del desarrollo humano. (Hirtle & Skinner, 2007). En otras palabras, estas evidencias acentúan la validez de las posiciones que mantenían desde hace tiempo que no se puede hablar de genoma y ambiente por separado, pues es imposible dissociar la causalidad entre el ambiente y el genoma (Eisenberg, 2005; Holtz et al, 2006)).

### **Influencia del contexto social en la interacción genético-ambiental**

La importancia de las interacciones genético-ambientales en la producción de fenotipos de enfermedades y de características de conducta es ampliamente reconocida en la literatura (Alper, 2002; Eisenberg, 2005; Gibson, 2008; Sonuga-Broke, 2010). La interacción genético-ambiental se refiere a situaciones donde el fenotipo puede deberse a efectos de genes, cuya acción, sin embargo, está influida por variaciones en el ambiente. También puede decirse que el fenotipo se debe a factores ambientales, cuyos efectos varían de acuerdo a características genéticas del organismo (susceptibilidad genética) (Shanahan & Hofer, 2005). Aunque tanto factores genéticos como ambientales juegan importantes papeles en la causalidad de enfermedades y conductas complejas (trastornos de conducta, conductas relacionadas a la salud, motivaciones, psicopatologías) la interacción combinada entre genes y factores ambientales es mayor que sus efectos independientes. (Grigorenko, 2005). Y a pesar de las evidencias que las conductas humanas complejas y las enfermedades evolucionan a través de interacciones entre genotipo y ambiente, son pocos los estudios empíricos que investigan esta interacción. (Shanahan & Hofer, 2005). Los pocos estudios de interacción genético-ambiental realizados suelen tomar fenotipos mas o menos arbitrariamente definidos (depresión, hiperactividad, agresividad, etc) y los analizan en forma dicotómica en función de ciertas experiencias ambientales (maltrato, estrés, etc) y de ciertos marcadores genéticos de productos que supuestamente tienen relación con el fenotipo (p.ej. la MAOA o la 5-HTTLPR). La superficialidad y el reduccionismo de estos análisis son tales que no deben extrañar sus pobres resultados. En cambio, lo que ha faltado hasta ahora en los diseños de investigación es una sofisticación mayor en la definición de fenotipos y una consideración mas seria y compleja de las variables ambientales en juego (Wermter, 2010).

Uno de los problemas es que el ambiente que rodea a los trastornos del desarrollo es analizado generalmente en forma transversal y no con una perspectiva longitudinal en el curso de la vida. Por otra parte, la propia noción de “ambiente” suele estar muy acotada y dicotomizada, con un sesgo hacia el medio ambiente biológico y poca capacidad de análisis del medio ambiente psicosocial. En este sentido, varios autores llaman la atención que el contexto social es parte del medio ambiente en el que viven, interactúan y se desarrollan los seres humanos, por lo que el estudio de la interacción de factores ambientales con la constitución genética debe incluirlo (Shahanan & Hofer, 2005; Seabroka & Avisona, 2010). Las evidencias que la posición en la estructura social causa variaciones en salud son abrumadoras (Turner, Wheaton, & Lloyd, 1995). Se incluyen entre las causas sociales de las desigualdades en salud aquéllas relacionadas con la estructura social general (clase social, género, condiciones de vida y trabajo, etnicidad, etc) y aquéllas relacionadas con “estilos de vida” (dieta, actividad física, acceso a servicios de salud, etc). En todos los aspectos de salud y enfermedad, las personas de clase social mas alta, con mas educación, dinero, prestigio y conexiones sociales tienen menores probabilidades de sufrir enfermedades (Link & Phelan, 1995; Seabroka & Avisona, 2010; World Health Organization, 2008).

Shahanan y Hofer (2005) han propuesto una tipología teórica con cuatro maneras de cómo los contextos sociales podrían interactuar con la constitución genética e influir así en la expresión de algunos genes y la producción de fenotipos. En primer lugar, podrían actuar como *desencadenantes* en personas con ciertas “vulnerabilidades genéticas” (ejemplo: maltrato durante la niñez como desencadenante, determinando conducta agresiva en los susceptibles por tener el alelo menos funcional de MAOA) . En segundo lugar, un determinado contexto social podría *compensar* la expresión de una vulnerabilidad genética asociada a un fenotipo de enfermedad o de conducta no adaptativa (ejemplo: programas de apoyo familiar en casos de “predisposición a la hiperactividad”). En tercer lugar, medidas de *control social* podrían reducir la expresión una vulnerabilidad genética (por ejemplo, medidas contra la expresión de adicciones que pudieran tener una predisposición genética). Y en cuarto lugar, un contexto social *mejorador*, en que el ambiente acentúa una tendencia genética positiva. (Shahanan y Hofer, 2005).

Es evidente que el contexto social es fundamental para entender los problemas del desarrollo y las eventuales interacciones genético-ambientales, y por ende debe ser incluido entre los factores del medio ambiente a considerar en cualquier estudio de interacción genético-ambiental. Sin embargo, se debe ejercer mucha cautela antes de tipificar las susceptibilidades genéticas a enfermedades o rasgos de conducta, pues muchas de las publicaciones reflejan sesgos metodológicos, reduccionismo genético y arbitrariedades en su definición.

## Conclusiones

Podemos concluir esta somera revisión de las interacciones genético-ambientales de los rasgos humanos relacionados con la enfermedad y la conducta aseverando, que “todos los rasgos humanos son 100% genéticos y 100% ambientales” (Rothman, 2005), implicando que lo genético está siempre presente, y lo ambiental también, y que *todas* las características humanas, normales y patológicas, son producto de la interacción entre el medio ambiente y los genes.

También es claro que los problemas que enfrenta la ciencia para establecer causas de enfermedades y conductas son de una complejidad inédita, desde definiciones epistemológicas de lo que es “normal” y “patológico”, pasando por los prejuicios

sociales y culturales sobre diversidad humana, y llegando a los desafíos de investigaciones capaces de aprehender la complejidad humana sin recurrir a reduccionismos de ninguna naturaleza. En particular, el reduccionismo genético ha causado y continúa causando mucho daño, tanto al conocimiento como a la gente que lo sufre sus consecuencias de discriminación y estigmatización por poseer rasgos de cualquier tipo (“genético” o “ambiental” ) que lo hacen diferente.

No cabe duda que actualmente el péndulo del interés científico está inclinado a desentrañar los fenómenos de *natura* por sobre los de *nurtura*, sesgo que se explica por razones económicas, políticas y de relaciones de poder social, y no por razones científicas. Después de la lectura de este texto debiera quedar claro, sin embargo, que es totalmente imposible analizar la condición humana dicotomizando lo genético de lo ambiental.

Finalmente, queda el desafío de hacer investigaciones sobre desarrollo humano desprovistas de los sesgos y prejuicios que han caracterizado hasta ahora a las mismas, en un mundo con un nivel tan bajo de justicia social y tan altas inequidades aceptadas e incluso estimuladas por el orden económico imperante. El desafío aún mayor es asegurar que el conocimiento así generado se utilice para disminuir las inequidades y promover la salud y el bienestar retaceados por el orden social imperante.

Concluyo este texto con las dos citas con que lo comencé:

*Los genotipos son sólo tan buenos como los ambientes en que se encuentran* (Gibson, 2008)

*Los marcos teóricos que se utilizan en ciencia determinan las preguntas que se formulan (o no se formulan), los determinantes y los resultados que se consideran (o no se consideran), los métodos que se usan (o que no se usan) y los enfoques que se toman (o no se toman) en la interpretación de los datos* (Krieger, 2001).

## REFERENCIAS

Alper, JS. 2002. Genetic complexity in human disease and behavior. In: Alper JS, Ard C, Asch A, Beckwith J, Conrad P, Geller LN. *The Double-Edged Helix. Social Implications in a Diverse Society*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, pp 17-38.

Beckwith, J. 2002. Geneticists in Society, Society in Genetics. In: Alper JS, Ard C, Asch A, Beckwith J, Conrad P, Geller LN. *The Double-Edged Helix. Social Implications in a Diverse Society*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, pp 39-57.

Brace CL. *"Race" is a Four-Letter Word: the Genesis of the Concept*. New York: Oxford University Press, 2005.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children (2002). *Science*. 297:851-853.

Caspi A, Moffitt TE. 2006. Gene–environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Rev Neuroscience* 7; 583-590.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig I, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 301:386-389.

Cooper R, Kaufman J, Ward, R (2003). Race and Genomics. *N Engl J Med* 348:1166-1170.

Davis OSP, Butcher LM, Docherty SJ, Meaburn EL, Curtis CJC, Simpson MA, Schalkwyk LC, Plomin R (2010). A Three-Stage Genome-Wide Association Study of General Cognitive Ability: Hunting the Small Effects. *Behav Genet*. Publicado *on line* 21 marzo 2010.

Dick DM, Riley B, Kendler KS. (2010) Nature and nurture in neuropsychiatric genetics: where do we stand? *Dialogues Clin Neurosci* 12(1):7-23.

Duster T (1990). *Backdoor to Eugenics*. New York: Rutledge.

Duster T (2004). Race and the reification of science. *Science* 307:1050.

Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH, Nadeau JH. (2010) Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nature Reviews Genetics* 11, 446-450.

Eisenberg L (2005) Are genes destiny? Have adenine, cytosine, guanine and thymine replaced Lachesis, Clotho and Atropos as the weavers of our fate? *World Psychiatry*. 4(1): 3–8.

Foster M, Sharp RR (2004). Beyond race: towards a whole-genome perspective on human populations and genetic variation. *Nature Rev Genet* 5, 790-796

Gibson G (2008) The environmental contribution to gene expression profiles. *Nature Rev Genet* 9, 575-581.

Goldstein DB (2009). Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med* 360, 1696-1698.

Gould, SJ. *The mismeasure of man*. 1981. New York: WW Norton.

Grigorenko, E. L. (2005). The inherent complexities of gene–environment interactions. *Journals of Gerontology Series B – Psychological Sciences and Social Sciences*, 60, 53–64.

Hales CN, Barker DJP (2001). The thrifty phenotype hypothesis. Type 2 diabetes. *Brit Med Bull* 60:5-20.

Herrnstein RJ, Murray C. *The Bell Curve: Reshaping of American Life by Differences in Intelligence*. New York: Simon and Schuster, 1994.

Hirtle LJ, Skinner MK (2007) Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature ReviGenet* 8, 253-262.

Holtz TH, Holmes S, Stonington S, Eisenberg L (2006) Health is still social: Contemporary examples in the age of the genome. *PLoS Med* 3(10): e419. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030419

Kevles DJ (1995). *In the Name of Eugenics*. Cambridge, Massachussets: Harvard University Press.

Khoury, M. J., Davis, R., Gwinn, M., Lindegren, M. L. & Yoon, P. Do we need genomic research for the prevention of common diseases with environmental causes? *Am. J. Epidemiol.* 161, 799–805 (2005). 100% G 100% E

Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE (2006) MAOA, maltreatment, and gene–environment interaction predicting children’s mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 11:903–913

Krieger N. (2001) Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol* 30:668-677.

Lejarraga H. (2004). Influencia del medioambiente en el desarrollo. En: Lejarraga H, *Desarrollo del niño en contexto*. Cap 3, pp 99-142, Buenos Aires: Paidós.

Lejarraga, H, Pascucci, MC, Krupitzky, S, Kelmansky, D, Bianco, A., Martinez, E., Tibaldi, F., Cameron, N. Psychomotor development in Argentinian children aged 0 – 5 years. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 16, 47-60, 2002.

Levins R, Lewontin RC. *The Dialectical Biologist*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1985.

Lewontin RC. The analysis of variance and the analysis of causes. *Am J Hum Genet* 1974;26:400–11. (Reprinted *Int J Epidemiol* 2006;35:520–25.)

Lewontin RC. *Biology as Ideology: The Doctrine of DNA*. Ontario: Stoddart, 1992.

Lewontin RC (2006) Commentary: Statistical analysis or biological analysis as tools for understanding biological causes. *Int J Epidemiol*;35:536–537

Link, B. G., & Phelan, J. (1995). Social conditions as fundamental causes of disease. *Journal of Health and Social Behavior*, Extra Issue, 80–94.

Manolio TA (2010) Genome Wide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *N Engl J Med* 363:166-76.

McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JPA and Hirschhorn JN (2008). Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges *Nature Rev Genet* 9:356-369.

McClellan J, King M-C. (2010) Genetic Heterogeneity in Human Disease. *Cell* 141:210-217.

- Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-362. (Reimpreso en: *Bull World Health Organization* 77; 694-703, 1999).
- Nelkin D (1999). Behavioral genetics and dismantling the welfare state. En: *Behavioral Genetics. The Clash of Culture and Biology*, RA Carson y MA Rothstein, editores. Johns Hopkins Press, Baltimore.
- O'Donnell AM, Grippo B (2004). Nutrición y desarrollo infantil. En: Lejarraga H, *Desarrollo del niño en contexto*. Cap 6, pp 217-244, Buenos Aires: Paidós.
- Pena SDJ, Birchall TS, Lopes MS. (2010). La inexistencia de razas y los derechos humanos. En: Penchaszadeh VB (Editor): *Genética y Derechos Humanos*. Paidós, Buenos Aires. En prensa.
- Penchaszadeh VB (2009). *Genética y Salud*. Editorial Universitaria de Buenos Aires.
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR (2009) Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 301:2462–2471.
- Rose SPR, Lewontin RC, Kamin L. *Not in Our Genes*. Penguin, London, 1984.
- Rose SPR (2005). *Lifelines: Biology Freedom and Determinism*. Segunda edición, Cape.
- Rose SPR (2006) Commentary: Heritability estimates—long past their sell-by date. *Int J Epidemiol* 35; 525-527.
- Rothman KJ, Greenland S (2005). Causation and Causal Inference in Epidemiology *Suppl 1, Vol 95, No. S1, 144-150*.
- Rothstein MA. Behavioral genetic determinism. Its effect on culture and law. En: *Behavioral Genetics. The Clash of Culture and Biology*, RA Carson y MA Rothstein, editores. Johns Hopkins Press, Baltimore.
- Seabrook JA, Avison WR (2010). Genotype–environment interaction and sociology: Contributions and complexities. *Social Sci Med* 70,1277–1284.
- Sneicher M, Antonarakis S, Motulsky A (2010). *Vogel and Motulsky's Human Genetics. Problems and Approaches*. Springer Verlag: Heidelberg.
- Shanahan MJ, Hofer SM (2005). Social context in Gene-Environment Interactions: Retrospect and Prospects. *The Journals of Gerontology*, 60B, 65.
- Shanahan, M. J., & Boardman, J. D. (2009). Gene–environment interplay across the life course: overview and problematics at a new frontier. In J. Z. Giele, & G. H. Elder, Jr. (Eds.), *Methods of life course research: Qualitative and quantitative approaches*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Sonuga-Barke EJS (2010). 'It's the environment stupid!' On epigenetics, programming and plasticity in child mental health. *J Child Psychol Psychiat* 51, 113–115.

Thomas D (2010) Methods for Investigating Gene-Environment Interactions in Candidate Pathway and Genome-Wide Association Studies. *Annu Rev Public Health*. 31: 21–36

Turkheimer E, Haley A, Waldron M, D'Onofrio B, and Gottesman II (2003) Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychological Science* 14(6):623-628.

Turner, R. J., Wheaton, B., & Lloyd, D. A. (1995). The epidemiology of social stress. *American Sociological Review*, 60(1), 104–125.

Wade N (2010). A decade later, gene map yields few new cures. *New York Times*, 13 Junio, 2010. Disponible en: [www.nytimes.com](http://www.nytimes.com)

Wermter AK, Laucht M, Schimmelmann BG, Banaschweski T, Sonuga-Barke EJS, Rietschel M, Becker K (2010) From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene X environment interaction in mental disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19:199–210.

Willet WC (2002). Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 296: 695-698.

World Health Organization (2008) Social Determinants of Health. Disponible en: [www.who.int/social\\_determinants](http://www.who.int/social_determinants)

Wright RO, Christiani D (2010). Gene–environment interaction and children’s health and development. *Current Opinion in Pediatrics*, 22:197–201

Young SE, Smolen A, Hewitt JK, Haberstick BC, Stallings MC, Corley RP, Crowley TJ (2006) Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *Am J Psychiatry* 163:1019–1025