

El escurridizo gen

Posted on 25 de enero de 2017 by Carlos López-Fanjul

En el corto intervalo comprendido entre 1865 y 1868 se propusieron tres teorías de herencia biológica que, por sus posteriores consecuencias, merece la pena examinar con algún detalle. En especial, porque en dos de ellas se expusieron por vez primera razonamientos científicos fundados en regularidades estadísticas en lugar de consideraciones especulativas sobre la naturaleza física de las causas operantes.

La más antigua, bautizada como «ley ancestral de la herencia» por su autor, Francis Galton, postulaba equivocadamente que las contribuciones promedio de padres, abuelos, bisabuelos, etc. a la constitución hereditaria de un individuo son, respectivamente, 1/2, 1/4, 1/8, etc., de manera que la suma de todas ellas es igual a la unidad. Aunque Siddhartha Mukherjee equipara esta regla a una «especie de homúnculo matemático […] al que un disfraz de fracciones y denominadores dan la apariencia de ley moderna» (p. 69), las cosas no son tan sencillas. El error residía en dictaminar que dicha ley aplicaba por igual a todos los caracteres, pero si se establecen diferencias entre ellos de acuerdo con los principios mendelianos, tal como viene haciéndose desde 1918, la correspondiente ecuación predictiva se convierte en el modelo de la vigente genética cuantitativa con efectos génicos independientes.

La más moderna es la «pangénesis» de Charles Darwin, una teoría de gabinete que presuponía la existencia de unidades hereditarias elementales, las invisibles «gémulas» hipotéticamente generadas en los distintos órganos corporales de padres y madres, y portadoras de la información correspondiente, que se transmitirían mezcladas a la descendencia conducidas por algún fluido interno. Esta suposición implicaba una creciente pérdida temporal de variabilidad que su creador no supo resolver y, además, sufrió un grave revuelco experimental por parte de su primo, Francis Galton. Aunque Darwin nunca admitió explícitamente lo desacertado de su conjetura, era plenamente consciente de la necesidad de disponer de un mecanismo hereditario que permitiera interpretar de manera solvente la acción de la selección natural, algo que no llegó a producirse hasta la década de 1930, con la incorporación de la genética mendeliana que dio lugar al Neodarwinismo.

Por último, Gregor Mendel publicó en 1866 los resultados de sus experimentos con guisantes, que son la base de la actual genética. Partiendo de variedades cuyos individuos eran todos iguales con respecto a una determinada cualidad, como el color (verde o amarillo) o la forma (lisa o rugosa) del fruto, y llevando a cabo cruzamientos entre parejas de variedades que diferían en uno de esos rasgos, dedujo que cada alternativa estaba determinada por un abstracto factor hereditario, luego denominado gen; que la constitución de un individuo con respecto a cada carácter venía dada por una pareja de genes, uno aportado por el padre y otro por la madre; y que bastaba con que un gen de esa pareja fuera del tipo calificado de dominante para que el atributo en cuestión se expresara en sus portadores, mientras que los llamados recesivos sólo operaban cuando se presentaban en dosis doble, un modo particular de acción génica al que volveré a referirme más adelante. El reconocimiento científico del mendelismo tuvo que esperar hasta 1900, año en que Hugo de Vries, Carl Correns y Erich von Tschermak-Seysenegg llegaron independientemente a las mismas conclusiones que el abad de Brno, y aunque todos ellos conocían con anterioridad su trabajo, el primero sólo lo admitió a regañadientes. Más aún, Darwin anotó cuidadosamente al margen de las páginas 50 a 55 de su ejemplar de la obra del botánico Hermann Hoffmann, dejando únicamente en blanco la 52, donde se exponían los resultados de Mendel que, probablemente, no consideró de mayor interésDavid Galton, «Did Darwin read Mendel?», *QJM*, vol. 102, núm. 8 (agosto de 2009), pp. 587-589.. A su vez, los seguidores de Galton, partidarios de un cambio evolutivo de naturaleza continua, se opusieron a un mendelismo que, en el momento, parecía dar apoyo a hipótesis de cariz saltacionista, hasta que Ronald Fisher arbitró en 1918 la solución conciliadora que he mencionado más arriba.

La mayor parte del texto es una narración de lo ocurrido durante el prolongado proceso que la genética ha dedicado a perfeccionarse a sí misma

El libro que aquí se reseña es una larga crónica plasmada en 495 páginas, de las que

aproximadamente la mitad dan cuenta de los sucesivos avances de la genética siguiendo un relato de progreso lineal que va desde Mendel hasta la actualidad, un tercio detallan el desarrollo de la genética clínica durante ese mismo período, y en el resto se describen las modernas técnicas de manipulación genética, ponderando sus relativas eficacias y secuelas. En otras palabras, la mayor parte del texto es una narración de lo ocurrido durante el prolongado proceso que la genética ha dedicado a perfeccionarse a sí misma, dejando para el final los comentarios a su reciente entrada en la escena biotecnológica. No obstante, la apertura de la disciplina al tratamiento de la herencia de los caracteres cuantitativos, así como su integración en la teoría evolutiva, las vías iniciadas por Galton y Darwin a que he aludido previamente, sólo han merecido unos cortos y superficiales párrafos que ignoran casi todo lo ocurrido en ambos campos durante los últimos ochenta años. La única desviación del argumento central consiste en una exposición, a título precautorio, de las iniquidades cometidas al amparo de la legislación eugenésica norteamericana durante la primera mitad del siglo XX, junto con el historial de los aterradores programas de exterminio racial impuestos por el nacionalsocialismo alemán. Aunque cada una de las seis partes del libro está dividida en varios capítulos, hasta un total de treinta y cuatro, estos no se numeran ni se mencionan en el índice general, dificultando el acceso directo. Son útiles, sin embargo, las notas finales listadas por página y capítulo, que aportan minuciosas referencias y comentarios al texto, así como el detallado índice temático.

Su autor, Siddhartha Mukherjee (Nueva Delhi, 1970), es profesor en el departamento de Medicina (Oncología) de la universidad de Columbia (Nueva York), donde investiga sobre el tratamiento de la leucemia y otras enfermedades relacionadas con ella. Como divulgador de la ciencia, ha publicado *The Emperor of All Maladies. A Biography of Cancer*, un popular relato sobre la evolución histórica del diagnóstico y tratamiento del cáncer que fue galardonado con el premio Pulitzer en 2011*El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer*, trad. de Horacio Pons, Madrid, Taurus, 2011.. A éste ha seguido *The Gene. An Intimate History*, concebido como una exposición que prepare al lector para imaginar el futuro de la humanidad cuando ésta sea capaz de entender y acaso manipular la información contenida en su genoma, un empeño motivado por el acúmulo de trastornos mentales en la familia del escritor: «este libro es también una historia muy personal: una historia íntima. La carga hereditaria no es para mí una abstracción […] raramente ha transcurrido un día de mi vida adulta en el que no haya meditado sobre la herencia y la familia» (p. 14). La obra está redactada en un lenguaje un tanto florido, pero no por ello menos didáctico, y aunque es imposible (y acaso indeseable) soslayar la complejidad conceptual y terminológica propias de la materia, la narración de los hechos fluye apaciblemente sin evitar discutir lo difícil y esforzándose en hacerlo inteligible, dando cumplida idea del modo en que se conducen los científicos, con sus logros y fracasos, satisfacciones y flaquezas.

Como he indicado anteriormente, la primera mitad del texto consiste en una pormenorizada historia del desarrollo de la genética desde sus inicios hasta hoy. Partiendo de unos genes abstractos de los que sólo se conocían sus reglas de transmisión y los tipos básicos de acción, se averiguó a continuación su asentamiento físico en los cromosomas del núcleo celular, donde se disponen como las cuentas de un rosario, y se elaboraron los métodos cartográficos que permiten localizarlos en los llamados mapas genéticos, de total vigencia en la era posgenómica. A esto siguió el esclarecimiento de la naturaleza química del gen como la cadena de nucleótidos que constituye el ADN, el descubrimiento de la estructura helicoidal de éste, y el descifre del código universal expresado por la correspondencia entre los distintos tripletes de nucleótidos y los diferentes aminoácidos que componen las proteínas, así como la elucidación de los mecanismos que regulan la activación o represión coordinada de circuitos de genes durante el desarrollo del individuo. Más tarde se diseñaron las técnicas que permiten la lectura de los nucleótidos que forman un gen, y se estableció la distribución de estos en distintos módulos (exones) separados por largas secuencias de ADN que no contienen información proteica (intrones). En paralelo se iniciaron las aplicaciones directas de una disciplina que, hasta entonces, había circunscrito esencialmente su actividad al campo académico, manteniéndose al margen del mercado biotecnológico. Entre otras, la utilización de los procedimientos de ingeniería genética que permiten la inserción de genes ajenos en el genoma de un organismo, el consiguiente uso de bacterias portadoras de genes foráneos como fábricas de fármacos, y las primeras concesiones de patentes de genes actualmente en suspenso. Este largo relato, culminado con la secuenciación de los tres mil millones de nucleótidos de que consta el genoma humano, ha sido entretejido sobre una urdimbre esencialmente correcta, pero no exenta de ciertas deficiencias, en parte atribuibles al entusiasmo del autor por la posible condición hereditaria de casi cualquier carácter. A título de ejemplo, analizaré a renglón seguido sus opiniones sobre la naturaleza genética del comportamiento humano y otros asuntos relacionados.

Los gemelos monocigóticos, una curiosidad biológica exclusiva de humanos, bovinos y armadillos, han sido utilizados en la investigación de antiguo, por cuanto los miembros de una misma pareja son genéticamente idénticos y sólo pueden diferir fenotípicamente por acción de influjos ambientales. Sin embargo, la utilidad de este material a la hora de establecer la importancia relativa de la herencia como determinante de las diferencias entre individuos para cualquier carácter ha sido punto menos que nula. En primer lugar, el grado de semejanza entre gemelos sólo puede adjudicarse a los genes si previamente se han eliminado las causas de parecido atribuibles a compartir las mismas circunstancias ambientales, algo que es muy difícil garantizar en la práctica a pesar de las interesadas protestas en contrario de los responsables de los trabajos pertinentes. En segundo, el análisis de los datos se resume en un sistema con menos ecuaciones que incógnitas y cuya solución

no puede ser única, a no ser que algunas de éstas se eliminen a voluntad, reduciendo las conclusiones a meras conjeturas informadas por las preferencias personales de los investigadores. Por último, la obligada pequeñez de las muestras rara vez proporciona la mínima precisión estadística admisible. A pesar de todo, Mukherjee no ha podido resistir la tentación de aceptar sin reparos las conclusiones publicadas por los investigadores del proyecto MISTRAMISTRA (Minnesota Study of Twins Reared Apart). En Thomas J. Bouchard, David T. Lykken, Matthew McGue, Nancy L. Segal, y Auke Tellegen, «Sources of human psychological differences. The Minnesota Study of Twins Reared Apart», *Science*, vol. 250, núm. 4978 (12 de octubre de 1990), pp. 223-228., que mantienen que sus datos de gemelos son prueba evidente de la escasa importancia de las causas ambientales frente a las hereditarias con respecto a la manifestación fenotípica de un numeroso conjunto de facetas del comportamiento humano que van de la inteligencia a la religiosidad. No obstante, cuando se ha examinado a fondo tanto la fiabilidad de esas observaciones como la adecuación y precisión del tratamiento estadístico utilizado, dichas afirmaciones se desmoronan por completo, como se ha indicado en muchas ocasionesPor ejermplo, en Leon J. Kamin y Arthur S. Goldberger, «Twin studies in behavioral research. A skeptical view», *Theoretical Population Biology*, vol. 61, núm. 1 (febrero de 2002), pp. 83-95, y Castro, L., López-Fanjul, C. y Toro, M. A., *A la sombra de Darwin. Las aproximaciones evolucionistas al comportamiento humano*, Madrid, Siglo XXI, 2003, pp. 52-60.. La inclinación de Mukherjee a conceder a la herencia un poder poco menos que absoluto en lo que toca al comportamiento humano se pone otra vez de manifiesto al final de su larga descripción del rastreo del pretendido «gen gay» en la región Xq28 del cromosoma X que, a pesar de continuados intentos, sigue sin aparecer: «si Hamer [el promotor de la búsqueda] está equivocado o no es inmaterial. Los estudios de gemelos sugieren con claridad que varios determinantes que tienen influencia sobre la identidad sexual son parte del genoma humano» (p. 379). Por otra parte, si la semejanza hereditaria entre gemelos no es perfecta, siempre puede recurrirse a la epigenética, un comodín excesivamente utilizado para explicar observaciones que no se entienden. En este sentido, los expertos han cuestionado ciertas interpretaciones de Mukherjee que atribuyen a su incorrecta comprensión de los mecanismos de regulación génica, obligándole a introducir puntualizaciones a pie de página a partir de la quinta edición de su libroVéanse, por ejemplo, «The New Yorker screws up big time with science: researchers criticize the Mukherjee piece on epigenetics» (5 de mayo de 2016) y «The Imprinter of All Maladies» (10 de mayo de 2016) en los blogs de Jerry Coyne (*Why evolution is true*) y Michael Eisen (*it is NOT junk*), respectivamente..

Aunque puede opinarse sobre la conveniencia de dedicar la mitad de una extensa obra a poner el toro en suerte, esto es, a dejar clara la genética para proceder a continuación al examen de su vertiente clínica, debo decir que he disfrutado con la lectura de esta primera

parte, donde el autor ha logrado navegar con destreza a lo largo de un buen número de intrincadas materias para conducir al lector a buen puerto. Examinaré a continuación lo que desea transmitirse en el resto del volumen.



Hasta los últimos años del siglo XX, la genética clínica se limitó esencialmente a la descripción de enfermedades graves generalmente causadas por un gen recesivo, un grupo formado por varios miles de trastornos raros cuya incidencia individual es del orden de las diezmilésimas, pero que, en conjunto, padecen alrededor de un ocho por ciento de la población de la Unión Europea. Una vez confirmada la hipótesis hereditaria mediante estudios genealógicos, se procedió a la adscripción a un cromosoma del gen responsable y, tras ello, a la localización de éste en una región del genoma delimitada con mayor precisión, que en algunos casos ha podido ser secuenciada. El panorama, competentemente expuesto por Mukherjee, es muy diverso. En la anemia falciforme, la diferencia entre la variante común y la deletérea es mínima, aunque sus consecuencias sean fatales, consistiendo en la simple substitución de un nucleótido por otro en el correspondiente ADN del cromosoma 11 que resulta en el cambio paralelo de uno de los 146 aminoácidos de que consta la cadena ? de la hemoglobina. En la fibrosis cística, el ADN de la variante anómala carece de un triplete nucleotídico en la región pertinente del cromosoma 7, con la consiguiente pérdida de uno de los 1.480 aminoácidos que componen la proteína codificada. En la corea de Huntington, la diferencia aludida reside en el número de repeticiones de un mismo triplete en el cromosoma 4, que es menor de 35 en la alternativa funcional, pero que puede llegar a 80 en la dañina. Sin embargo, esta notable acumulación de observaciones en poco ha contribuido a mejorar el tratamiento de enfermedades, aunque en algunos casos ha permitido detectar la presencia de la variante perjudicial en fetos y adultos. En definitiva, sólo queda atenerse a las consabidas indicaciones probabilísticas de la segregación mendeliana en lo que respecta a la constitución genética de los futuros hijos de parejas portadoras del gen nocivo o, si el descendiente ya está en camino, a la interrupción voluntaria del embarazo.

Otro asunto es la flexibilidad de expresión de los genes implicados, esto es, el grado en que la influencia ambiental modula su manifestación fenotípica, que en la jerga del oficio recibe la ramplona denominación de «penetrancia» y se define como el porcentaje de portadores de la variante desfavorable en dosis doble que contraen la enfermedad en algún momento de su vida. Como modelo, Mukherjee se refiere a la variante *BRCA1* sita en el cromosoma 17 que perturba la acción de los mecanismos de reparación del ADN y conduce a la proliferación de células cancerosas en mamas y ovarios. Su secuencia fue patentada en 1998 por la compañía Myriad Genetics con el propósito de utilizarla para la detección preventiva de portadoras que, en conjunto, tienen una probabilidad en torno al 80% de padecer el cáncer

en algún momento de su vida, así como la obvia contrapartida de no sufrirlo en el 20% restante. El diagnóstico precoz plantea un cúmulo de disyuntivas que pasan por someterse a una masectomía y, quizás, a la eliminación de los ovarios con el propósito de evitar el futuro riesgo, llevar a cabo mamografías de seguimiento en la esperanza de lograr una pronta detección del mal cuando aún se está a tiempo de tratarlo, o recurrir a una medicación hormonal que puede ocasionar considerables perjuicios colaterales. Más aún, las portadoras se ven obligadas a tomar decisiones sobre tener o no hijos a los que podrían transmitir la variante deletérea. Mukherjee subraya la diferencia entre la penetrancia, referida a un agregado de personas, y el riesgo individual que se traduce en padecer o no la enfermedad, una forma aparentemente aséptica de cuantificar un porvenir incierto colmado de angustias. Sin embargo, el concepto de probabilidad es muy preciso cuando se aplica a grupos y, en este sentido, ha generado muchos problemas legales de difícil solución. Por ejemplo, el resultado de pruebas genéticas ha redundado en el posterior despido de las portadoras de genes de riesgo en ciertas empresas, o bien en negarles la contratación de pólizas por parte de determinadas aseguradoras.

Aunque una quinta parte del texto de Mukherjee está dedicada a la descripción de las enfermedades monogénicas raras y sus consecuencias, las dolencias comunes (cardíacas, metabólicas, autoinmunes o psiquiátricas) cuya base genética es poligénica, esto es, compuesta por un elevado número de genes de los que, hasta ahora, se han detectado entre treinta y setenta por síndrome, sólo han merecido sucintas menciones de pasada que, en total, no ocupan más de una docena de páginas alusivas a algunos tipos de cáncer y enfermedades mentales. En mi manera de ver las cosas, esta deliberada omisión no sólo responde a la dificultad formal de integrar la especificación y trascendencia de la base poligénica de la mayor parte de los atributos en una convencional ruta de progreso lineal que transcurre desde Mendel hasta el Proyecto Genoma, sino también a la convicción expresa del autor, a mi parecer injustificada, de que todo quedará resuelto a partir del momento en que se disponga de un gigantesco archivo en el que se almacene la información referente a cada uno de los genes que componen el genoma, asunto que comentaré más abajo. Para poner al lector en antecedentes y suplir la antedicha carencia, pasaré a resumir lo que actualmente se sabe de esos trastornos poligénicos cuyo análisis se esquiva en *The Gene*.

A lo largo de los últimos diez años, el acceso a un gran número de variantes en la secuencia de ADN denominadas marcadores moleculares (al menos decenas de miles) ha permitido poner en funcionamiento una cartografía genética de alta precisión y, al mismo tiempo, se han constituido bancos de datos clínicos referentes a muchas personas (al menos también decenas de miles). Con ello se ha logrado la detección de genes con efecto sobre determinadas enfermedades, cuantificar la magnitud de éste con un error estadístico

aceptable, calcular la frecuencia a que segregan distintas variantes en la población y especificar su tipo de acción génica. Esta operación, que se ejecuta de manera automatizada, ha sacado de momento a la luz unos dos mil quinientos genes significativamente asociados a una o más dolencias. Evidentemente, su identificación es más fácil cuando dichos efectos son relativamente grandes, mientras que los de menor entidad pasan inadvertidos en el análisis. Con todo, conviene subrayar que incluso esos efectos mayores no lo son tanto en la práctica: por dar un ejemplo inocuo, son del orden de ocho milímetros para cada uno de los cuarenta y cuatro genes relacionados con la estatura. Por otra parte, el conjunto de los genes implicados en la expresión de una determinada patología conocidos hasta ahora sólo dan cuenta de un 10% de su variación genética, un fenómeno que ha recibido el nombre de «heredabilidad perdida», alusivo a que los no detectados contribuyen en torno al 90% de dicha variación. Es muy posible, por tanto, que los genes que intervienen en la manifestación de cualquier síndrome sean muchos más de los descubiertos hasta la fecha, quizás miles, con efectos relativamente grandes, pero segregando a frecuencias bajas, o bien con efectos muy pequeños y frecuencias más altas. Debe añadirse que dichos genes, a diferencia de la mayoría de los causantes de las dolencias monogénicas, no suelen ser recesivos, sino que manifiestan un efecto intermedio en dosis simple. Puesto que el número de genes presuntamente responsables de cada enfermedad es grande, cada miembro de una población (cada uno de nosotros) será portador de algunas variantes de riesgo, y éstas serán en buena medida diferentes en los distintos individuos afectados. Más aun, ese elevado número también implica que la presencia de una de esas variantes de riesgo no sea causa necesaria ni suficiente para que su portador padezca el mal en cuestión; por el contrario, es posible que exista un umbral que deba ser superado para que la afección se manifieste, quizás determinado por la acumulación de múltiples variantes y modificado por la acción de diversos factores ambientales.

The Gene se cierra con un epílogo en el que el autor discute tres posibles actuaciones que, a su entender, marcarán el futuro de la genética clínica: la compilación de la información disponible y el posterior desarrollo de tecnologías de dos tipos, la de computación dirigida a predecir el riesgo individual y la biológica orientada a la intervención genética. La primera, ya iniciada en el proyecto público ENCODE, consistiría en la elaboración de un colosal registro de los datos correspondientes a cada unidad funcional del genoma, tanto los genes codificadores de proteínas como otras secuencias que, hasta hace bien poco, se calificaban displicentemente de «ADN basura» sólo porque los investigadores desconocían su papel en la fisiología celular, por más que su función reguladora ya haya comenzado a desvelarse.

Por más que los actuales logros de la genética sean verdaderamente prodigiosos, todavía les falta sazón para que puedan ser de utilidad común en la genética clínica

La segunda actuación se centraría en averiguar cómo podría utilizarse la información genómica con el fin de predecir el riesgo de contraer enfermedades, hasta hoy prácticamente limitado al recurso al mendelismo simple en el caso de las monogénicas. A este respecto, las apreciaciones de Mukherjee se limitan a proclamar su fe en que en el porvenir se moverán montañas, y aunque reconoce que los vaticinios referentes a patologías de base poligénica son actualmente impracticables, confía en que «esta barrera se desmorone pronto [puesto que] la potencia conjunta de la tecnología de cómputo y la acumulación de datos lo hace concebible en el futuro» (p. 488). Es más, su advertencia de que no debe ignorarse la influencia ambiental en la expresión fenotípica de los genes no pasa de ser pura cortesía: «Las situaciones que dependen del contexto o del medio podrán ser diluidas y filtradas, y sólo permanecerán aquéllas potentemente influidas por los genes. Con sujetos y potencia de computación suficientes, la práctica totalidad de la capacidad predictiva del genoma puede ser, en principio, determinada y calculada» (p. 489). Sin embargo, no todo está en unos genes a los que suelen atribuirse poderes omnímodos; por el contrario, la base hereditaria de un determinado mal puede ser débil y, aunque se conocieran todos los genes implicados, los principales causantes del riesgo serían factores ambientales como la dieta, el ejercicio, la adicción al tabaco y muchos otros cuya oportuna corrección informaría la terapia pertinente.

A mi juicio, el principal reto de la moderna genética no es tanto la elaboración de un mapa de marcadores suficientemente denso que permita identificar muchos genes con efecto sobre caracteres complejos, algo que cada año que pasa es más fácil y barato; ni tampoco reside en la formación de grandes bancos de datos fenotípicos y genotípicos, actualmente escasos, pero asequibles si se dispone de medios económicos. El meollo de la cuestión reside en el desarrollo de algoritmos multivariantes que hagan posible la formulación de predicciones a la luz de la información aludida. En este sentido, la continua refinación de la metodología estadística desarrollada siguiendo el «modelo infinitesimal» que la genética cuantitativa ha venido utilizando con éxito durante casi un siglo, basado en la suposición de que los genes subyacentes son muchos y, en su gran mayoría, de efectos pequeños, va a seguir siendo indispensable durante algún tiempo, quizás para largo, porque establecer conclusiones referentes a un substrato compuesto al menos por varias decenas de genes, por más que sus propiedades individuales sean conocidas, no está a la vuelta de la esquina.

La tercera actuación consistiría en diseñar métodos eficaces que permitan la puesta en acción de una nueva eugenesia positiva. Hasta ahora se han llevado a cabo algunos intentos de transferencia de ADN con el propósito de corregir defectos somáticos, entre otros los relacionados con la distrofia muscular de Duchenne y la deficiencia de adenosindeaminasa en niños burbuja. Los procedimientos al uso han resultado ser como mínimo ineficientes y, en

muchas ocasiones, inoperantes, de manera que cuando los pacientes han experimentado mejoría ésta ha sido escasa, de corta duración, y suele venir acompañada de daños colaterales imprevistos debidos a la multiplicidad de acción de los genes transferidos, una conocida propiedad del material hereditario denominada pleyotropía, que irresponsablemente suele ignorarse con frecuencia. En los últimos años se ha elaborado una técnica de ingeniería genética denominada CRISPR, más eficiente y precisa que las precedentes, aunque se reconoce que es preciso adquirir una mayor comprensión de este instrumento antes de que pueda ser utilizado fructuosamente con fines terapéuticos. Con todo, caben muy pocas dudas de que a plazo medio se desarrollarán nuevas tecnologías que permitirán inducir cambios genéticos en células somáticas y germinales, aunque para prevenir las consecuencias indirectas de una determinada intervención sea indispensable disponer de un minucioso conocimiento de las propiedades del genoma que, como apuntaba dos párrafos atrás, aún está lejos de alcanzarse. Por más que los actuales logros de la genética sean verdaderamente prodigiosos, todavía les falta sazón para que puedan ser de utilidad común en la genética clínica.

Aunque Mukherjee concibe la posibilidad de que la humanidad acceda a un nuevo mundo feliz en el que genoma y ambiente puedan modificarse a voluntad, también insiste en que «la enfermedad podría desaparecer progresivamente y, con ello, la identidad de la persona. La tristeza podría reducirse y, con ello, la ternura. El trauma podría erradicarse y, con ello, la historia. Las mutaciones podrían eliminarse y, con ello, la variación humana. Las dolencias podrían cesar y, con ello, la vulnerabilidad. El azar podría mitigarse, pero, inevitablemente, también disminuiría con ello la capacidad de elección» (p. 492). Nada hay en todo ello que uno no pueda suscribir sin mayores reparos, pero, dicho esto, cabe preguntarse si la esmerada presentación del desarrollo histórico y la situación actual de la genética expuesta en *The Gene* ha permitido descartar, modificar o ampliar las consideraciones éticas que, al menos en el terreno de la ficción, venían planteándose sobre la conveniencia o improcedencia de manipular el material hereditario desde hace algo más de un siglo.

Carlos López-Fanjul es catedrático de Genética en la Universidad Complutense y profesor del Colegio Libre de Eméritos. Es coautor, con Laureano Castro y Miguel Ángel Toro, de *A la sombra de Darwin. Las aproximaciones evolucionistas al comportamiento humano* (Madrid, Siglo XXI, 2003) y ha coordinado el libro *El alcance del darwinismo. A los 150 años de la publicación de «El Origen de las Especies»* (Madrid, Colegio Libre de Eméritos, 2009).

Autor: Siddhartha Mukherjee

Edicion: Nueva York, Scribner, 2016

Paginas: 592 pp. $32.00

Titulo: The Gene. An Intimate History