

La secuencia del genoma es una partitura de jazz

Miquel Porta Serra

Resumen

La fascinación por el “poder del DNA”, de la genómica y, más recientemente, de la proteómica puede venir a reforzar visiones lamentablemente reduccionistas y deterministas sobre las relaciones entre genética y salud. Estas visiones no sólo suelen provocar más mal que bien, si no que además no se corresponden con los conocimientos científicos en genética.

Para explicar a los no-especialistas –e incluso a los propios investigadores– las consecuencias que puede llegar a tener la investigación en genómica y proteómica también los científicos utilizamos metáforas. Como dice Richard Lewontin, “no es posible hacer el trabajo de la ciencia sin utilizar un lenguaje repleto de metáforas.” Pero algunas metáforas son equívocas o incluso erróneas, mientras que otras son como la luz de un faro en la mar...

Propongo entonces una metáfora para el papel que los genes tienen como causas de enfermedades crónicas complejas: la relación entre la secuencia del genoma de cada persona y su expresión –la “traducción” de la secuencia genética en el fenotipo, en los rasgos visibles de una persona– es como la relación que hay entre una partitura de jazz y la música tocada. La metáfora está basada en el papel inherente que las interacciones entre genes y medio ambiente tienen en la expresión de los genes llamados “de baja penetrancia”.

Más allá de esta metáfora algo importante está en juego: el papel de la cultura, de las ciencias sociales y de la salud pública en la construcción social de riesgos y de metáforas relacionadas con la salud.

Una primera versión de este artículo, más técnica, apareció en el *International Journal of Epidemiology* en 2003 (volumen 32, págs. 29-31).

4 de noviembre de 2003

Miquel Porta Serra
Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM)
Universidad Autónoma de Barcelona
Calle del Dr. Aiguader, 80
08003 - Barcelona
T: 93 - 221 1009 / 225 7587 / 225 7584
F: 93 - 221 3237
E: mporta@imim.es

La secuencia del genoma es una partitura de jazz

*La Nature est un temple où des vivants piliers
Laissent parfois sortir de confuses paroles;
L'homme y passe à travers des symboles
Qui l'observent d'un regard familier.*
Charles Baudelaire. *Les fleurs du mal*.¹

*It is not possible to do the work of science
without using a language that is filled with metaphors.*
Richard C. Lewontin. *The triple helix*.²

*...one of those symbolic figures who inhabit
the nether zones of collective memory...*
Paul Auster. *The book of illusions*.³

Existen tres hechos fundamentales para quien quiera formarse un criterio sobre las relaciones entre factores genéticos y enfermedades humanas⁴:

- a) las interacciones entre los genes y el ambiente son intrínsecas al modo de actuación de los genes de baja penetrancia, genes éstos que permanecen “silenciosos”, sin expresarse, a no ser que algún factor externo los haga “despertar”;
- b) sólo las mutaciones en genes altamente penetrantes (por ejemplo, las muy deletéreas o dañinas) pueden operar o tener repercusiones sin interacción alguna con factores externos; y
- c) en la práctica existe una relación inversa entre la frecuencia de una mutación y su penetrancia: cuanto más penetrancia tiene una mutación, menos frecuente es en la población.

Comprender estos hechos requiere un conciso repaso a conceptos elementales de biología (cuadro 1).

Cuadro 1. Conceptos fundamentales para comprender las relaciones entre factores genéticos y enfermedades humanas

Los fenotipos son las características visibles de un organismo.

La penetrancia de un gen describe la frecuencia con la cual la característica que controla (el fenotipo) se manifiesta en la persona que es portadora del gen.⁵

La penetrancia es el porcentaje de individuos con un genotipo concreto que expresan dicho genotipo en el fenotipo; por ejemplo, el gen dominante de la calvicie es dominante en un 100% en los varones y en cambio tiene un 0% de penetrancia en la mayoría de las mujeres, pues el gen necesita altas dosis de hormonas masculinas para manifestarse.⁶

La relación entre genotipo y fenotipo es una de las grandes cuestiones, no ya de la biología moderna si no, simplemente, de nuestro tiempo.

Las mutaciones únicas, puntuales y altamente penetrantes en los llamados oncogenes o “genes del cáncer” sólo causan una proporción muy pequeña del conjunto de casos de cáncer que sufre una comunidad o población.^{4,7,8} La inmensa mayoría de los casos son el resultado de acumular múltiples mutaciones (y otras alteraciones genéticas), que a su vez resultan de complejas interacciones entre los correspondientes genes y una gran diversidad de procesos ambientales.

Además, una vez un gen muestra penetrancia, puede mostrar un rango de expresión del fenotipo.

Expresividad es la medida en que un gen se manifiesta en el fenotipo de un organismo, una vez ha alcanzado penetrancia. La expresividad es pues el grado en el cual el gen se exhibe en el fenotipo, en función de las interacciones entre el gen y el ambiente local. Así, por ejemplo, un gen de la calvicie penetrante en los hombres puede manifestar un amplio rango de expresividad, desde un cabello fino hasta la completa ausencia de cabello.⁶

Los otros conceptos relevantes para pensar sobre las relaciones entre genética y enfermedades humanas son los siguientes⁴:

- las características genéticas de baja penetrancia causan una proporción mucho menor de las enfermedades más frecuentes en nuestras sociedades que ciertos agentes ambientales;
- otorgar a los genes un papel independiente y principal en el origen o etiología de las enfermedades complejas –las más típicas de nuestro tiempo– es un error de juicio científico sobre el modo en que los factores genéticos afectan el riesgo de enfermar;
- el cribado genético sólo tiene sentido realizarlo para detectar mutaciones de alta penetrancia en familias con un riesgo alto de la enfermedad; no es eficaz buscar mutaciones altamente penetrantes en la población general, ni tampoco mutaciones de

baja penetrancia; es necesario que todos conozcamos las múltiples limitaciones que actualmente tienen los análisis genéticos y las pruebas de cribado genético en la población general.⁴

Metáforas equívocas y metáforas sugerentes sobre la expresión del DNA

Para explicar a los no-especialistas –y a nosotros mismos, los propios investigadores– las nociones esquematizadas anteriormente, también los científicos utilizamos metáforas. Las empleamos asimismo para intentar comprender el alcance que los hallazgos de las investigaciones sobre la secuencia del genoma humano pueden llegar a tener para prevenir y para tratar las enfermedades.^{4,7-12} Como dice Richard Lewontin en la cita inicial de este artículo,² *no es posible hacer el trabajo de la ciencia sin utilizar un lenguaje repleto de metáforas*. La cuestión es que algunas metáforas son equívocas o incluso erróneas, mientras que otras son como la luz de un faro en la mar.¹³⁻¹⁵ Nada más y nada menos...

Hoy en día el DNA concita enormes intereses económicos: no sólo las empresas de biotecnología y las farmacéuticas, también el llamado “agrobusiness” y muchos otros sectores de negocio se juegan buena parte de sus posibilidades de supervivencia comercial en lo que den de sí sus programas de investigación y desarrollo sobre genómica, proteómica y campos afines.¹⁶ Por ello no es de extrañar que muchos de esos sectores deseen destacar –e incluso exagerar– la utilidad clínica y social de ciertas pruebas o análisis genéticos. Por ende, es frecuente que para recalcar la utilidad de tales análisis se utilicen metáforas falsas sobre el papel del DNA. Falsas en el sentido que las metáforas apenas guardan relación con los conocimientos científicos disponibles. Por ejemplo, existe una serie de metáforas que comparan el genoma humano con un programa de ordenador o con un manual de instrucciones. No obstante, un programa de ordenador simplemente ejecuta unas instrucciones, sea cual sea el contexto; ello en absoluto es el caso del genoma humano.^{4,14} Además, el manual de instrucciones común (el de cualquier aparato electrónico, por ejemplo) contiene un conjunto limitado de instrucciones, y su ejecución conduce siempre –en teoría...– a un resultado concreto y tangible. De nuevo, ello no es prácticamente en absoluto aplicable a las relaciones que

entre genotipo y fenotipo existen en el caso de las enfermedades que comúnmente afligen a mujeres y hombres. En genética humana los efectos son mucho más complejos y muchísimo menos predecibles. Por ejemplo, recientemente hemos asistido al profundo cuestionamiento de una hipótesis central en biología: que cada gen regula la producción de una proteína. La realidad es mucho menos unívoca: existen muchas más proteínas (más de 100.000) que genes (unos 30.000 en los humanos). Además, cada gen puede tener cientos de funciones. Y encima, muchas proteínas son “redundantes”: a menudo unas pueden sustituirse por otras sin que pase nada relevante, ninguna mutación produce grandes cambios por sí sola, se necesitan múltiples mutaciones para que haya cambios significativos en funciones biológicas importantes.^{17,18} Las células son pues sistemas robustos, insensibles a muchos tipos de mutaciones. Esta “robustez” hace que muchos genes, señales e interacciones biológicas no tengan ningún efecto significativo sobre el fenotipo sano a no ser que también se alteren varios conjuntos de genes y procesos a la vez.¹⁸ ¿Qué importancia tiene ello? Pues que la observación de muchos procesos biológicos que se “solapan”, que son “redundantes” y “robustos” pone en tela de juicio las visiones más reduccionistas, deterministas y mecanicistas sobre las relaciones entre genotipo y fenotipo. “Cambiar un gen” no es como cambiar el carburador de un coche, ni tampoco como cambiarle el disco duro al ordenador... Cambias un trozo de un gen que creías clave y no cambia aquélla única cosa que pensabas se afectaría –y encima cambian cientos de cosas que no esperabas (y quizá ninguna es trascendente para la salud humana).¹⁹

Basándose en una larga tradición de analogías entre el DNA y el lenguaje, Jeffrey Lewis ha propuesto una metáfora muy sugerente:

*“Si el genoma puede ser visto como un texto o un guión, entonces su expresión fenotípica puede verse como una representación de dicho guión, una actuación que da al texto una vida vibrante y única, igual que los actores en escena dan vida a las palabras escritas en una página”.*¹⁵

No es que no entienda –y aprecie– esta propuesta de Lewis, pero, con el debido respeto por los actores y la gente de teatro en general, permítanme sugerir que demos un paso más: la metáfora que les propongo se resume en el cuadro 2.

Cuadro 2. La secuencia del genoma es una partitura de jazz

La secuencia de nucleótidos del genoma humano es como la partitura de una pieza de jazz.

Al principio, el músico de jazz aprende a leer y a tocar la partitura, y lo hace con los pies en el suelo, con gente concreta, en un ambiente –social, cultural, físico– determinado.

El músico aprende y crece con música, músicos y compañeros de todo tipo. Aunque sus dotes y talento cuentan, también influyen sus colegas, experiencias e intuición: el resultado de semejante interacción rara vez es previsible.

Después, toda su vida, el músico continúa aprendiendo: a dominar la técnica, claro, pero sobre todo a expresar sus emociones y a escoger ideas entre los muchos tesoros que la música guarda.

De modo que el genoma es, así, como las innumerables partituras que un aficionado al jazz interpreta a lo largo de su vida. Algunas, interpretadas con gran fidelidad al texto musical original. Muchas, solamente –pero profundamente– inspiradas en él. Y aún muchas otras, casi totalmente inventadas –sean improvisadas o estén artesanalmente moldeadas.

Ciertamente, la música que el músico expresa surge de las partituras –a través de un proceso maravillosamente complejo. Sin embargo, más allá de la técnica y del texto, en cada instante la música –única– expresa lo que el músico conoce, siente y desea tocar. (Una vez, el origen es una fragancia que olía en su infancia, otra, la reciente pérdida de un amante; a menudo el “código fuente” es desconocido).

Y la música crece, cambia, evoluciona: con el transcurrir del tiempo –y todavía más, con la gente y los lugares en los que surge y fluye. Brotando de la partitura. Atento y perceptivo hacia los otros músicos con quienes toca. Sensible al público para el cual y con el cual interpreta y siente, en cada momento, cada día de sus días.

Recordemos: las interacciones entre los genes y los factores ambientales son intrínsecas al modo de acción de los genes de baja penetrancia; una vez que un gen muestra penetrancia puede mostrar un amplio abanico de expresividades.

Conceder un papel determinante a la secuencia de nucleótidos del genoma (la partitura) es un error. En *La part des gènes* (traducido al inglés como *The misunderstood gene*¹⁴), Michel Morange argumenta –como tantos otros autores– que la categoría de moléculas esenciales para vivir son las proteínas y no el DNA. Y que hay muchísima más riqueza y significado en la estructura, funciones e interacciones de las proteínas que en las secuencias de los genes.

Ciertamente, lo que el músico de jazz expresa emerge de la partitura, pero esto es sólo el principio de la historia: el proceso a través y mediante el cual la música toma cuerpo es increíblemente rico y complejo. Y es ése proceso lo que más nos interesa, cuando de conocer la etiopatogenia –el proceso causal– de las enfermedades complejas se trata. De conocerlo y de descubrir puntos críticos en los que la intervención altere el curso *fatal* de la enfermedad. A pesar de que la música es enormemente polifacética, imprevisible y misteriosa, a pesar de que la formación de un buen músico es igualmente ajena a pautas rígidas y simples, lo cierto es que siempre conoceremos mejor cómo se hace un buen músico que cómo aparecen las enfermedades complejas –si nos centramos puramente en la secuencia de nucleótidos del genoma.

Metáforas y jazz y genética: cuidado

Entre las diversas advertencias y llamadas a la prudencia que sería procedente hacer, tres me parecen singularmente importantes.

- En primer lugar, es conveniente recordar que hay muchas maneras de entender la naturaleza, atributos y funciones de las metáforas; aquí solamente he utilizado una. Existe ya un rico debate sobre los usos de las “metáforas genómicas” en salud pública,^{20,21} y también sobre la “genómica de salud pública”²²; son asuntos importantes, naturalmente, relativamente especializados; su análisis supera el ámbito de este artículo.

Desde una perspectiva más general, es conveniente que recordemos la radical advertencia –la fascinante sospecha– de J.L. Borges:

*“[...] es quizá un error suponer que puedan inventarse metáforas. Las verdaderas, las que formulan íntimas conexiones entre una imagen y otra, han existido siempre; las que aún podemos inventar son las falsas, las que no vale la pena inventar.”*²³

Visto así, no tengo inconveniente en contemplar como falsa a la metáfora jazzística, ni como fútil y vano el propósito de moldear o codificar nuevas metáforas para el genoma – talismán, templete y metáfora de metáforas...²⁴

Aunque, por otra parte... Sí, es el mismo Borges quien, cuando parece inventariar los aciertos de su vida (“Haber visto crecer a Buenos Aires, crecer y declinar. Recordar el patio de tierra y la parra, el zaguán y el aljibe. Profesar el amor del alemán y la nostalgia del latín. Agradecer el ajedrez y el jazzmín... No haber salido de mi biblioteca. Haber enseñado lo que no sé a quienes sabrán más que yo. Haber urdido algún endecasílabo. Haber vuelto a contar antiguas historias. Haber eludido sobornos...”) menciona éste:

*“Haber ordenado en el dialecto de nuestro tiempo las cinco o seis metáforas.”*²⁵

Nada importa que el jazz pueda ser “la música clásica del siglo XX”: incluso en el dialecto de nuestro tiempo sería absurdo –¡claro!– pretender que la del jazz sea una de esas cinco o seis metáforas. Y sin embargo ¿quién desecharía al genoma como una de ellas, icónico como una zapatilla Nike, el logotipo de Microsoft Windows o las *twin towers* desplomándose...?

- En segundo lugar: ninguna metáfora podría siquiera soñar en atrapar las múltiples realidades, significados e implicaciones que la secuencia del genoma humano contiene¹³; aquí me he limitado a subrayar sólo un par de ellas. Obviamente, la relación entre el fenotipo y el genotipo es altamente, maravillosamente compleja. No es una simple función de las interacciones con el ambiente. (No creo que la metáfora contradiga esto, pues alude a muchos factores internos del músico). Las interacciones entre los propios genes, por ejemplo, son primordiales. ¿Capta este hecho la metáfora del jazz? Creo que sí... pero podemos pensar en si lo suficiente. La redundancia y la robustez (en el sentido biológico de estos vocablos que antes he mencionado) son comunes en genética; no así

en las partituras de jazz más simples; aunque redundancias las hay en muchas otras composiciones. También “en contra” de la metáfora de la partitura de jazz puede que se encuentre el hecho que el DNA “posee las instrucciones para hacer” músicos e instrumentos; o el hecho que las proteínas tienen, según se mire, una capacidad pequeña de improvisar. Es así de simple: no podemos esperar que una única metáfora plasme o evoque cada dimensión del genoma humano. Además, a medida que el campo de la proteómica vaya desarrollándose, a medida que obtengamos más conocimientos sobre la interrelación entre los genes y la salud humana, seguro que se compondrán nuevas metáforas.

Evidentemente, también otras metáforas, figuras y analogías sobre la secuencia del genoma humano pueden ser ciertas, verdaderas, provocativas... y atractivas.^{13,15} Cualquiera de ellas está abocada a tener limitaciones. Si una metáfora no tuviese “limitaciones técnicas” también carecería de poder para evocar, persuadir, enseñar y estimular a las mentes inquisitivas...

Tampoco ignoro que algunas secuencias concretas del genoma humano se han usado directamente para producir música; entre otros, por el profesor Ernesto di Mauro (en Roma). Pero esta es sólo una más entre muchas otras historias...

- Y en tercer lugar: ¡el jazz es tan diverso...! y despierta tal variedad de sentimientos, imágenes y significados, que no sería de extrañar si las imágenes e ideas en la mente del lector (sobre música, por ejemplo) difieren radicalmente de las que intento evocar. ¡Muchos músicos de jazz ni siquiera usan partituras! Sólo espero que realmente exista algún *choque* auténtico, algún *encuentro* verdadero –entre el jazz y el genoma– en mi texto. Porque –más allá de las metáforas musicales– algo bastante importante está en juego: el papel de la cultura, de las ciencias sociales y de la salud pública en la construcción social de riesgos y de metáforas relacionados con la salud.

La construcción social de riesgos y metáforas relacionadas con la genética y la salud

Las metáforas sobre las relaciones entre genética y salud han sido construidas casi en exclusiva por las gentes del mundo de la biología, con una participación menor de los médicos (que a menudo van a remolque de aquéllas) y con un papel ínfimo de las personas con una visión más cultural, social y comunitaria de la salud. Esto ocurre casi siempre que analizamos la construcción social de los riesgos para la salud: muchas veces son los investigadores “básicos” y las empresas químico-farmacéuticas o de biotecnología quienes moldean y difunden las nuevas imágenes y metáforas.^{26,27} Hasta fechas muy recientes, la epidemiología y las otras ramas de la salud pública apenas han podido evitar que en el imaginario colectivo²⁸ se descarguen²⁹ metáforas reduccionistas y deterministas sobre la relación entre las características genéticas y el riesgo de enfermar.^{9-12,20,21,30,31} Esto es grave, en primer lugar, en la medida en que reduccionismo y determinismo casan mal con los conocimientos actuales sobre genómica y proteómica. Lo es, en segundo lugar, por el desprecio que supone al papel fundamental de las interacciones genético-ambientales, con lo que ello conlleva: abandonar la posibilidad de prevenir enfermedad mediante intervenciones sobre los procesos ambientales causales.^{16,32} Y en tercer y fundamental lugar, es grave porque esas visiones falsamente simplistas causan daño, dependencia y desazón –cuanto menos– en las personas cuya suerte se dice está echada, cuyo destino se presenta erróneamente como ya determinado, sea porque en su familia ha habido algún caso de cáncer o porque se les descubre una supuesta “anomalía genética heredada”. Es necesario evitar esa angustia injustificada, prevenir los “efectos secundarios” de las noticias equívocas sobre el “poder del DNA”, disminuir todo lo que podamos el riesgo de “yatrogenia genómica”. Y ello requiere –entre otras cosas, claro– que inventemos nuevas imágenes, analogías, metáforas. Pues, al cabo, una de las pocas cuestiones esenciales que la metáfora de la partitura de jazz plantea es: ¿con cuánta libertad puede el músico/persona tocar su propia partitura/genoma? Muchos de nosotros pensamos que –en un ambiente favorable...– con mucha. Pero ¿llevamos razón?

Agradecimientos

Estoy gratamente en deuda con Paolo Vineis, Paul Schulte y Tony McMichael: por el artículo mencionado⁴ y –con Paolo, especialmente– por muchas otras discusiones sobre estas historias. Por sus comentarios a versiones anteriores de este artículo y por sus enseñanzas sobre genética, epidemiología, metáforas, jazz y todo lo demás va mi más cordial agradecimiento a Lluís Quintana Trías, Alfredo Morabia, Miguel Valverde, Miguel Beato, Miguel Hernán, Antoni Sitges, Carlos Álvarez-Dardet, Yoav Ben-Shlomo, Ana M. García y dos excelentes revisores (desafortunadamente, anónimos) del *International Journal of Epidemiology*; a los directores de esta revista, George Davey Smith y Shah Ebrahim, mi reconocimiento a su valentía. Con todos ellos me disculpo por no haber sido capaz de integrar mejor sus múltiples consejos. Finalmente, agradezco a Olga Juan su ayuda en la traducción al castellano de una versión inicial de este texto. *Aquest treball està dedicat al Joan.*

La fama

**Haber visto crecer a Buenos Aires, crecer y declinar.
Recordar el patio de tierra y la parra, el zaguán y el aljibe.
Haber heredado el inglés, haber interrogado el sajón.
Profesar el amor del alemán y la nostalgia del latín.
Haber conversado en Palermo con un viejo asesino.
Agradecer el ajedrez y el jazmín, los tigres y el hexámetro.
Leer a Macedonio Fernández con la voz que fue suya.
Conocer las ilustres incertidumbres que son la metafísica.
Haber honrado espadas y querer razonablemente la paz.
No ser codicioso de islas.
No haber salido de mi biblioteca.
Ser Alonso Quijano y no atreverme a ser don Quijote.
Haber enseñado lo que no sé a quienes sabrán más que yo.
Agradecer las dones de la luna y de Paul Verlaine. ./. . .**

**Haber urdido algún endecasílabo.
Haber vuelto a contar antiguas historias.
Haber ordenado en el dialecto de nuestro tiempo
las cinco o seis metáforas.
Haber eludido sobornos.
Ser ciudadano de Ginebra, de Montevideo, de Austin y
(como todos los hombres) de Roma.
Ser devoto de Conrad.
Ser esa cosa que nadie puede definir: argentino.
Ser ciego.
Ninguna de esas cosas es rara y su conjunto me depara
una fama que no acabo de comprender.**

Jorge Luis Borges - La fama

En: *La cifra. Obra poética*, 3 (1975-1985). Madrid: Alianza (Biblioteca Borges), 1998, págs. 233-234. Ídem en *Obras completas, vol. III, 1975-1985*. 2ª edición. Barcelona: Emecé, 1999, pág. 323.

Referencias bibliográficas

- 1 Baudelaire C. Correspondances [fragmento]. En: *Les fleurs du mal*. Paris: Aux Quais de Paris, 1954.
- 2 Lewontin RC. *The triple helix*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 2000.
- 3 Auster P. *The book of illusions*. New York: Henry Holt, 2002, pág. 2.
- 4 Vineis P, Schulte P, McMichael AJ. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *The Lancet* 2001, vol. 357, págs. 709-712.
- 5 Vogelstein B, Kinzler KW. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998.
- 6 Hale WG, Margham JP. Biology. *Collins reference dictionary*. London & Glasgow: Collins, 1988.
- 7 Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *New England Journal of Medicine* 2000, vol. 343, págs. 141-144. Véase asimismo la correspondencia a que el artículo dió lugar: *New England Journal of Medicine* 2000, vol. 343, págs. 1496-1498.
- 8 Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002, vol. 296, págs. 695-698.
- 9 Porta M, Álvarez-Dardet C. How is causal inference practised in the biological sciences?. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2000, vol. 54, págs. 559-560. [cf. corrección de errata en *Journal of Epidemiology & Community Health* 2000, vol. 54, pág. 720.]
- 10 Davey Smith G, Ebrahim S. Epidemiology—is it time to call it a day? *International Journal of Epidemiology* 2001, vol. 30, págs. 1-11.
- 11 Vineis P, Malats N, Porta M, Real FX. Human cancer, carcinogenic exposures and mutational spectra. *Mutation Research* 1999, vol. 436, págs. 185-194.
- 12 Bobrow M, Grimbaldeston AH. Medical genetics, the human genome project and public health. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2000, vol. 54, págs. 645-649.
- 13 Avise JC. Evolving genomic metaphors: a new look at the language of DNA. *Science* 2001, vol. 294, págs. 86-87.
- 14 Morange M. *La part des gènes*. Paris: Odile Jacob, 1998. English translation: *The misunderstood gene*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 2001.
- 15 Lewis J. The performance of a lifetime: a metaphor for the phenotype. *Perspectives in Biology & Medicine* 1999, vol. 43, págs. 112-127.
- 16 Porta M. Debate: La influencia del medio ambiente en la salud pública. *Eidon - Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud* 2003, núm. 13, págs. 20-25.
- 17 Lewin B. *Genes*. 7ª edición. Nueva York: Oxford University Press, 2000, págs. 748, 836, 1111.
- 18 Bailey JE. Lessons from metabolic engineering for functional genomics and drug discovery. *Nature Biotechnology* 1999, vol. 17, págs. 616-618.
- 19 Lauerman JF. Arrays cast toxicology in a new light. *Environmental Health Perspectives* 2001, vol. 109, núm 1, págs. A20-A21.
- 20 Castiel LD. Apocalypse... now? Molecular epidemiology, predictive genetic tests, and social communication of genetic contents. *Cadernos de Saúde Pública* 1999, vol. 15, supl. 1, págs. 73-89.
- 21 Lippman A. Led (astray) by genetic maps: the cartography of the human genome and health care. *Social Science & Medicine* 1992, vol. 35, págs. 1469-1476.

- 22 Khoury MJ; Burke W, Thomson E, eds. *Genetics and public health in the 21st century - using genetic information to improve health and prevent disease*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- 23 Borges JL. Nathaniel Hawthorne. En: *Otras inquisiciones*. Madrid: Alianza (Biblioteca Borges), 1997, págs. 80-113. Ídem también en *Obras completas, vol. II, 1952-1972*. 3ª edición. Barcelona: Emecé, 1999, págs. 48-63. Asimismo citado por Barrenechea AM. El destino de Borges. En: *Jorge Luis Borges, 1899-1999. Catálogo de la exposición conmemorativa del centenario*. Centro Cultural Círculo del Arte. Barcelona: Fundación Círculo de Lectores y Fundación Internacional Jorge Luis Borges, 2000. págs. 21-23.
- 24 “Codificar”, “templete”... todos ellos vocablos con, al menos, dos acepciones, la “convencional” y la “genética.” De “templete” el Diccionario de la lengua española de la Real Academia Española (vigésima edición, 1984) dice: “Armazón pequeña, en forma de templo, que sirve para cobijar una imagen (...).” ¡Fantástico! (en el contexto de este artículo). La traducción del término inglés “template” es plantilla. En biología, una acepción para “template” es la siguiente: Una estructura que en algún proceso físico directo puede causar el “formateo” o “patroneo” (“patterning”) de una segunda estructura, normalmente complementaria de aquélla en algún sentido. En la biología actual, término utilizado casi exclusivamente para referirse a una secuencia de nucleótidos que dirige la síntesis de una secuencia complementaria a aquélla según las reglas del emparejamiento de bases de Watson y Crick (fuente: Lackie JM, Dow JAT. *The dictionary of cell and molecular biology*. 3ª edición. Academic Press, 1999).
- 25 Borges JL. La fama. En: *La cifra. Obra poética, 3 (1975-1985)*. Madrid: Alianza (Biblioteca Borges), 1998, págs. 233-234. Ídem también en *Obras completas, vol. III, 1975-1985*. 2ª edición. Barcelona: Emecé, 1999, pág. 323.
- 26 Porta M. Bovine spongiform encephalopathy, persistent organic pollutants and the achievable utopias. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2002, vol. 56, págs. 806-807. Porta M. Pasando la maroma con John Major a cuestras. Apuntes imaginarios sobre la implausible responsabilidad de una sociedad científica ante la inverosímil crisis de las “vacas locas”. *Quark* 1996, vol. 1, núm. 4, págs. 19-32. [disponible en : <http://www.imim.es/quark/Articulos/numero4/estrella.htm>]. Morabia A, Porta M. Ethics of ignorance: lessons from the epidemiological assessment of the implications for humans of the Bovine Spongiform Encephalopathy (“Mad cow disease”) epidemic. *Perspectives in Biology & Medicine* 1998, vol. 41, págs. 259-266. Versión francesa: Morabia A, Porta M. Épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (“maladie de la vache folle”) et Maladie de Creutzfeldt-Jakob: lien causal et risque pour l'homme. *Médecine & Hygiène (Genève)* 1997, vol. 55, núm. 2188, págs. 2381-2385.
- 27 Porta M, Zumeta E. Implementing the Stockholm treaty on POPs [editorial]. *Occupational & Environmental Medicine* 2002, vol. 59, págs. 651-652.
- 28 El imaginario colectivo es un concepto increíblemente poco trabajado por la salud pública española; cf. García AM. “Imaginario colectivo”: la lírica en la salud pública. *Gaceta Sanitaria* 2002, vol. 16, núm. 2, pág. 113 [disponible en <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13029315>]; ver también Porta M. Tu dignidad es la de todos. *Gaceta Sanitaria* 2002, vol. 16, núm. 2, pág. 195 [disponible en <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13029325>]. En el inicio de *The book of illusions* Paul Auster habla de “...esas figuras simbólicas que habitan las zonas sombrías de la memoria colectiva...” (cf. cita 3).

- 29 “Descarga” como traducción de “downloading”, en el sentido informático de “bajarse” un programa o archivo cualquiera de internet; y en alusión, también, a las “galletas” o “cookies” que los servidores informáticos depositan en cualquier ordenador que accede a ellos, introduciéndose (los servidores) sin pedir permiso en (nuestros) ordenadores e instalando en éstos archivos de todo tipo.
- 30 Porta M, Ashton JR, Álvarez-Dardet C. Genes as causes: scientific fact or simplistic thinking? [editorial]. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1999, vol. 53, pág. 385. Ver también la ulterior correspondencia con F.X. Real, J. Bertranpetit y X. Estivill: How is causal inference practised in the biological sciences?. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2000, vol. 54, págs. 559-560.
- 31 Davo MC, Álvarez-Dardet C. El genoma y sus metáforas. ¿Detectives, héroes o profetas?. *Gaceta Sanitaria* 2003, vol. 17, págs. 59-65.
- 32 Porta M, et al. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gaceta Sanitaria* 2002, vol. 16, págs. 257-266. [disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13032395>]. Porta M, et al. Exploring environmental causes of altered ras effects: fragmentation + integration? *Molecular Carcinogenesis* 2003, vol. 36, págs. 45-52. Alguacil J, et al. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2002, vol. 23, págs. 101-106. Porta M, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *The Lancet* 1999, vol. 354, págs. 2125-29