

## **ECONOMIA, GENS I EVOLUCIÓ. UNA NOVA APROXIMACIÓ A L'ESTUDI DE L'HOMINITZACIÓ**

ARCADI NAVARRO

*Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats i Institut de Biologia Evolutiva.*

Adreça per a la correspondència: Arcadi Navarro. Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC). Plaça Charles Darwin, 1. 08003 Barcelona.

Adreça electrònica: [arcadi.navarro@upf.edu](mailto:arcadi.navarro@upf.edu).

### **RESUM**

Des de la publicació, fa cent cinquanta anys, de *On the origin of species*, l'estudi científic de l'evolució de les característiques específiques dels humans ha estat el focus de grans esforços provinents de diverses àrees de la ciència. Avui dia, després d'un segle i mig de recerca, s'han acumulat resultats impressionants sobre què és allò que, tot separant-nos de la resta de primats, «ens fa humans», i sobre com pot haver evolucionat. En els darrers anys, una nova àrea de recerca, la genoeconomia, està començant a fer contribucions importants a l'estudi de l'hominització.

**Paraules clau:** evolució, economia, hominització.

### **ECONOMY, GENES AND EVOLUTION. A NEW APPROACH TO HOMINIZATION STUDIES**

### **SUMMARY**

Since the publication, 150 years ago, of *On the origin of species*, the scientific study of the evolution of human-specific traits has been the focus of many efforts coming from very different areas of science. Nowadays, after a century and a half of research, impressive results have accumulated, particularly about those traits that, presumably, would “make us human”, setting us apart from the rest of primates, and about how these trait would have evolved. Over the last few years, a new area of research, genoeconomics, has started to make important contributions towards the study of hominization.

**Key words:** evolution, genoeconomics, hominization.

## INTRODUCCIÓ: UN REPTE I ALGUNES DIFICULTATS

Des de la publicació, fa cent cinquanta anys, de *On the origin of species* (Darwin, 1859), l'estudi científic de l'evolució de les característiques específiques dels humans ha estat el focus de grans esforços provinents de diverses àrees de la ciència. Començant pel mateix Charles Darwin, el qual el 1871 va publicar *The descent of man and selection in relation to sex*, alguns d'aquests esforços han estat més ben orientats que no pas altres i, de fet, hi ha hagut èpoques en què les aproximacions pretesament científiques als trets específics dels humans han estat tan errònies que ha costat anys que el camp recuperés el seu prestigi. De totes maneres, després d'un segle i mig de recerca s'han acumulat resultats impressionants sobre què és allò que, tot separant-nos de la resta de primats, «ens fa humans», i sobre com pot haver evolucionat.

Només a tall d'exemple, podem mencionar que els paleontòlegs han obtingut una filogènia força completa de la nostra espècie (Jobling *et al.*, 2004), que els genètics han pogut seqüenciar el nostre genoma i comparar-lo amb el d'altres organismes (p. ex., Mikkelsen *et al.*, 2005), que els neurocientífics estan començant a entendre els circuits neuronals que segueixen els nostres pensaments (Fehr i Camerer, 2007) i que els economistes duen a terme detallats experiments que ens permeten entendre les nostres motivacions més íntimes a l'hora de resoldre problemes o prendre decisions (Camerer i Fehr, 2004). Alguns dels capítols d'aquest mateix volum contenen revisions d'aquestes àrees, i ben segur que els lectors han tingut l'oportunitat de sorprendre's davant de les troballes més recents.

Tot i l'abundància i indubtable importància de tots aquests descobriments, la seva interpretació s'ha demostrat plena de difi-

cultats. Especialment a l'hora d'esbrinar un aspecte fonamental per entendre la nostra evolució: la base genètica de les característiques específicament humanes. Aquests problemes poden il·lustrar-se amb les llargues discussions, que ja duren dècades, sobre l'heretabilitat de determinats aspectes. En genètica, s'usa el concepte de *heretabilitat* per descriure la proporció de la variació en un tret que és deguda als gens. Es parla, per exemple, de l'heretabilitat de l'estatura humana, que pot ser d'un 90 %, o la del coeficient intel·lectual (CI), que es calcula que pot estar entre el 50 % i el 70 %. El problema amb aquestes xifres és que són mal interpretades amb facilitat. Se sol pensar que volen dir que l'estatura o el CI estan *determinats pels gens* en un 90 % o en un 50 %. Això no és pas cert, i només vol dir que de tota la variació que observem en, per exemple, l'estatura de les persones, un 90 % és atribuïble a variacions genètiques, mentre que només un 10 % ho és a variacions ambientals. Aquesta visió no implica cap mena de determinisme. Per exemple, el nombre d'orelles que tenim els humans (normalment dues) és determinat pels gens amb absoluta precisió, però la seva heretabilitat és gairebé del 0 %, simplement perquè no hi ha variacions genètiques en el nombre d'orelles, sinó només ambientals. És a dir, hi ha accidents que, en comptades ocasions, introdueixen variació en un tret determinat genèticament. El cas de l'estatura i el CI és totalment diferent, ja que la influència de l'ambient és omnipresent i contínua.

Una altra manera de veure aquest problema és com segueix: si tots fóssim clons l'heretabilitat de qualsevol tret seria zero, independentment del seu grau de determinació genètica, ja que no hi hauria variants genètiques que contribuïssin a la diversitat de cap aspecte dels nostres cossos o de les nostres ments. D'aquí a uns moments tornarem al concepte d'heretabilitat, però el que cal

entendre ara és que, tot i que l'heretabilitat és una mesura formal de la contribució dels gens a la variabilitat de qualsevol característica d'un organisme, i no pas una mesura de determinació genètica, resulta molt fàcil confondre's. El concepte és tan contraintuïtiu que al llarg de la història ha estat mal interpretat i pitjor usat infinitat de vegades. Aquest és un problema que plaga els estudis sobre l'aparició evolutiva dels trets específicament humans: el terreny que s'explora és força desconegut i s'usen termes i conceptes que cal definir amb molta precisió, però que sempre són fàcils de confondre, ja que la temptació de simplificar-los i adaptar-los a les nostres intuïcions és gran. El mateix concepte de *coeficient intel·lectual*, per exemple, és una famosa font de conflictes entre científics.

Una altra font important de confusió pel que fa a la interpretació dels estudis genètics sorgeix de les notícies sobre «els gens de» o «els gens per a» l'alcoholisme, el llenguatge, la fidelitat, la memòria o les malalties més variades, que apareixen regularment als mitjans de comunicació. El fet que una variant d'un cert gen estigui associada a la variabilitat d'un cert caràcter no vol dir que el gen en qüestió sigui important en la determinació del caràcter. Per exemple, el fet que determinades variants del gen *FOXP2* estiguin lligades a problemes en la parla dels seus portadors, no vol pas dir que *FOXP2* sigui «el gen del llenguatge». En primer lloc, perquè molts altres gens (desenes o potser centenars) poden estar involucrats i, en segon lloc, perquè la relació de *FOXP2* amb el llenguatge pot ser només indirecta o secundària. Perdre les claus d'ignició o treure el pedal de l'accelerador fa que un cotxe no es pugui engegar ni conduir, però totes dues peces són secundàries en relació amb el funcionament d'un cotxe. Les rodes o l'èmbol sí que són crucials.

A pesar de tots aquests problemes, i de

molts altres que seria massa llarg explicar, durant els darrers deu anys s'han registrat continus avenços en el nostre coneixement sobre l'arquitectura genètica dels caràcters complexos, especialment de les malalties. Doncs bé: totes les eines desenvolupades per aprofundir en trets humans d'interès sociosanitari, és a dir, per fer entendre la base genètica de les malalties, estan a disposició dels biòlegs evolutius per mirar de conèixer millor l'arquitectura genètica dels caràcters específicament humans. Una frontera que durant els darrers dos anys s'ha mogut amb especial velocitat és la de la *genoeconomia*, l'estudi de com la variació genètica individual interacciona amb el nostre ambient social per explicar caràcters de caire econòmic, tots específicament humans, com la nostra percepció sobre la justícia d'un intercanvi o la nostra capacitat de pensament estratègic. Curiosament, ens apropem a l'evolució humana, a la genètica de l'hominització, per un camí diferent del que sempre havíem pensat: la major part de novetats no provenen de l'estudi d'algunes capacitats clàssicament considerades «superiors», com ara la racionalitat, el llenguatge, o la capacitat humana per a l'abstracció o la moral, sinó que provenen de l'economia. En el que segueix, revisaré algunes de les línies de recerca més prometedores dins d'aquest nou camp, però primer ens cal entendre per què la genoeconomia és possible avui i quins són els avenços que l'han feta possible.

## DOS CANVIS DE PARADIGMA

Durant els darrers quatre anys hem viscut dos canvis fonamentals en el focus de la recerca biomèdica. Tots dos canvis són de gran importància per a l'estudi dels trets propis dels humans. El primer d'aquests canvis és la genòmica personal. Sembla que

hagin passat dècades, però va ser tot just l'any 2001 que es va fer públic «el» genoma humà. Avui dia sabem que no existeix un únic genoma humà (Pennisi, 2007). Les diferències genètiques entre qualsevol parell de persones que triem comparar són enormes (sempre que no siguin bessons idèntics, és clar). Dins dels tres mil milions de nucleòtids que configuren els nostres genomes, dos éssers humans qualssevol es diferencien en, aproximadament, entre un 0,1 % i un 1 %. Pot no semblar molt, però es tradueix en una diferència entre tres i trenta milions de nucleòtids (Eichler, 2006; Perry *et al.*, 2006; Scherer *et al.*, 2007). Aquestes xifres esdevenen encara més impressionants si mirem més enllà de dues persones i considerem quantes diferències pot haver-hi entre grups més grans d'individus, com ara tota l'espècie humana. I encara més, si és possible, quan ens adonem que (com Tomàs Marquès-Bonet i Lluís Armengol expliquen en aquest mateix volum) les diferències genètiques entre humans no inclouen només mutacions puntuals, que serien anàlogues a tenir, en una biblioteca, dues edicions diferents del mateix llibre. Algunes de les diferències, les variacions en nombre de còpia, són de tal magnitud que són anàlogues a diferents col·leccions de llibres. Són diferències d'una mida tan gran que a voltes inclouen gens complets. Gens que poden estar presents més d'una vegada en una persona, mentre que altres persones n'estan totalment mancades.

En aquestes diferències hi ha la base de la nostra individualitat genètica: codifiquen el nostre grup sanguini, el nostre color de pell, el metabolisme diferencial de diverses persones o la seva susceptibilitat a determinades malalties. No és sorprenent que cada vegada entenguem millor les diferències entre els nostres genomes, ja que aquest coneixement és un pas necessari per assolir una de les fites més importants del se-

gle XXI: la medicina personalitzada. La gran quantitat de recursos dedicats a la recerca en aquest camp són un gran avantatge en l'estudi de l'evolució humana, ja que donar compte de la diversitat dels nostres genomes és fonamental per fer avançar l'estudi de les bases genètiques de qualsevol caràcter.

El segon canvi de perspectiva va més enllà de la recerca amb propòsits clínics, però en darrer terme també es deriva d'aquesta. Es tracta de la plena acceptació de la importància de la diversitat normal en biologia i en qualsevol aspecte de l'estudi dels humans. Deixant de banda la classificació de la diversitat humana entre «normal» i «patològica», avui dia els científics entenen que la patologia es troba normalment en les cues de les distribucions de conjunts de variables enormement complexos. Els investigadors s'han adonat que no poden entendre la fisiologia o la bioquímica de la malaltia sense una perspectiva global del continu al qual pertanyen els estats patològics. Així doncs, l'exploració detallada de les diferències individuals a qualsevol nivell, des de les molècules fins al comportament, ha començat. I un cop més, els resultats d'aquesta empresa seran beneficiosos per a la nostra comprensió de l'evolució dels trets que, al llarg de l'evolució, ens han fet humans.

En resum, tots dos canvis han fet possible la genoconomia. No solament perquè el camp pugui beneficiar-se de les eines i les tècniques creades per estudiar l'arquitectura genètica de la malaltia, sinó perquè l'ambient intel·lectual ha esdevingut propici. Mai com ara no s'havia entès la importància cabdal de la diversitat individual a l'hora de crear el context en què vivim. I la diversitat és la matèria primera de l'evolució.

## ESTUDIS AMB BESSONS

La genoeconomia va començar a mitjan el segle xx, quan, en els estudis clàssics de bessons, es van començar a considerar algunes variables (anomenades *fenotips* en termes tècnics) que estaven relacionades, directament o indirectament, amb l'economia (Jobling *et al.*, 2004). Aquests estudis van revelar contribucions genètiques relativament importants a alguns fenotips, com ara els ingressos, el coeficient intel·lectual, el nivell educatiu, la tendència a afrontar riscos, el comportament emprenedor i moltes altres característiques relacionades amb l'economia (Martin *et al.*, 1997; Boonsma *et al.*, 2002; Bouchard *et al.*, 2003). Els estudis clàssics amb grups de bessons estimen l'heretabilitat (la proporció de la diversitat d'un caràcter que es pot atribuir a la diversitat genètica) comparant bessons idèntics (que són genèticament iguals, clons que comparteixen el 100 % dels gens) amb bessons fraternals (que, com els germans normals, comparteixen el 50 % dels gens). Si, per a un fenotip concret els bessons idèntics es comporten de manera tan semblant com ho fan els bessons fraternals, la interpretació és que l'heretabilitat del fenotip en qüestió ha de ser baixa i que, per tant, la contribució de la diversitat genètica a la diversitat dels caràcters mesurats ha de ser baixa. Si, contràriament, els bessons idèntics són més similars entre ells que no pas els bessons fraternals, aleshores la proporció de la variabilitat del caràcter que expliquen les variants genètiques (és a dir, l'heretabilitat) ha de ser alta, ja que l'única cosa que els bessons idèntics tenen més en comú entre ells que els bessons fraternals són, precisament, variants genètiques.

Els aspectes clau de qualsevol d'aquests estudis tenen a veure, naturalment, amb la seva validesa. Com de representatius de la variabilitat humana general són els bessons

que s'estudien. Per exemple, és fàcil veure que la vida dels bessons és especial. Els bessons idèntics són tractats de manera més semblant pel seu entorn (p. ex., perquè és fàcil que es confonguin?). Els treballs més moderns han aconseguit superar aquestes dificultats i els estudis rigorosos que aborden fenotips ben diversos amb grups de bessons se succeeixen des de fa temps. De fet, els estudis amb bessons són, en molts casos, l'única peça d'evidència experimental del fet que una malaltia complexa té un component hereditari i de la qual, per tant, paga la pena estudiar l'arquitectura genètica. Com més baixa és l'heretabilitat d'una malaltia, més magres són les possibilitats de trobar algun factor genètic que l'estigui influent.

Un cop més, cal insistir que convé anar amb molta cura amb l'ús del concepte d'heretabilitat. Si la recerca científica revela que un tret concret té una heretabilitat d'un 60 %, no significa pas que el 60 % dels casos d'aquest fenotip estiguin «causats pels gens». Com hem vist fa uns paràgrafs, el que vol dir és que si tots fóssim clons però el rang d'ambients en què ens movem es mantingués, només veuríem el 40 % de la diversitat fenotípica que veiem ara. Posat en termes simètrics, si tots ens criéssim exactament en el mateix ambient, veuríem aproximadament un 60 % de la variabilitat que ara veiem. També és important adonar-se que el fet que un tret tingui una heretabilitat del 60 % no vol pas dir quelcom tan simple com que un sol gen expliqui el 60 % de la variabilitat fenotípica que observem. La major part dels trets humans, especialment els que ens fan únics entre els primats, són poligènics, és a dir, estan codificats per diversos gens, i les complexes interaccions entre aquests gens o entre els gens i l'ambient són extremadament difícils d'esbrinar. Aquest és, per cert, un altre punt important: en la majoria d'ocasions els gens i l'ambient no

actuen independentment. Els individus, per exemple, seleccionen, o fins i tot construeixen, sota la influència dels seus gens, l'ambient en què han de viure i, per tant, l'entorn en què aquests gens seran expressats.

Tot i tenir tots aquests potencials problemes en ment, és encara sorprenent veure com les mesures de l'heretabilitat dels caràcters socioeconòmics són de magnituds similars a les de fenotips físics, com ara determinades malalties (Bouchard *et al.*, 2003). Aquest fet suggereix que el comportament econòmic humà pot estar sotmès a una influència genètica més gran que el que havíem pensat fins ara.

## L'ASSOCIACIÓ ENTRE VARIANTES GENÈTIQUES I FENOTÍPIQUES

Un cop és clar que un fenotip concret té un component genètic, el següent pas és mirar de dissecar-lo amb la màxima precisió. Quants factors genètics influencien el caràcter a estudi? Quins efectes tenen? En quins llocs dels nostres genomes els podem trobar? De quin tipus són? Són variants genètiques puntuals que canvien la manera en què es plega una proteïna, o bé actuen a través de modificacions en el nivell d'expressió de determinats gens? O són potser variants estructurals que contenen gens complets dels quals alguns individus poden tenir moltes còpies?

En epidemiologia clàssica, la concurrència en una població amb més freqüència del que s'espera per l'atzar d'un fenotip (el caràcter a estudi) i una variant genètica concreta (p. ex., una versió específica d'un gen, que s'anomena *allele*) rep el nom de *associació genètica*. Les associacions que més es coneixen són les que s'han pogut detectar entre fenotips relativament senzills, com ara tenir o no tenir una malaltia, i variants genètiques també simples, com ara els polimor-

fismes d'un sol nucleòtid (en anglès, SNP), que són canvis en una sola posició de la cadena de DNA dels quals en la població només es poden trobar dues versions (Cardon i Bell, 2001; WTCCC, 2007).

Cal notar que, com sempre passa en estadística, *associació* no significa *causalitat*. L'escenari més probable és que la variant genètica, l'allele, que ha estat associat a la presència d'un fenotip concret, no hi tingui res a veure causalment. El que sol succeir és que la variant genètica en qüestió (que s'anomena *marcador genètic*) està associada, al seu torn, amb una tercera variant o grup de variants (que s'anomenen *variants causals*), que són les que realment contribueixen al fenotip d'interès. Aquest és l'escenari més probable, ja que, entre els milions de variants genètiques que diferencien els humans, només una fracció molt petita té conseqüències (HapMap Consortium, 2003). La major part de variants genètiques no tenen cap efecte funcional sobre cap fenotip, però com que poden estar associades amb variants causals, es poden usar com a marcadors genètics.

El disseny experimental més comú de l'epidemiologia clàssica és l'estudi cas-control (Cardon i Bell, 2003). Els estudis cas-control usen subjectes que tenen un cert fenotip (anomenats *casos*, normalment una malaltia, però també altres condicions) i miren de determinar si hi ha característiques d'aquests individus que els diferencien dels individus que no presenten el fenotip (anomenats *controls*). L'epidemiologia clàssica ha servit per demostrar, per exemple, que l'hàbit de fumar és més freqüent en pacients amb càncer de pulmó. Ara bé, les cadenes causals són figures d'un altre paner. Sense més dades o sense la recerca adequada al laboratori la conclusió de l'estudi que acabem de mencionar podria ser que el càncer de pulmó produeix un desig irrefrenable de fumar.

En l'epidemiologia genètica, els estudis cas-control comparen les freqüències de molts marcadors genètics (o de combinacions d'aquests marcadors) entre casos i controls. Els marcadors poden ser qualsevol variant genètica de les que hem vist fins ara. Els casos seran, com abans, pacients que presentin la malaltia o el caràcter sota estudi. El grup de controls estarà format per individus dels quals se sap que no presenten la malaltia o bé que han estat seleccionats a l'atzar entre la població general. Una diferència estadísticament significativa en la freqüència d'una variant genètica entre els dos grups indica una *associació* de la presència d'un determinat allel amb un risc incrementat de patir la malaltia o de presentar el caràcter.

Com és lògic, la tasca de seleccionar, entre els milions disponibles, els marcadors genètics que han d'utilitzar-se, és un problema de gran complexitat. De tota manera, els desenvolupaments tecnològics dels darrers anys l'han facilitat considerablement. Avui dia, no solament podem triar entre un catàleg de milions de marcadors genètics predefinits dels quals se sap quines zones del genoma «marquen», sinó que les plataformes de genotipatge d'alt rendiment han disminuït en ordres de magnitud el cost de determinar de quins marcadors genètics és portador cada individu.

En termes generals, hi ha dos tipus d'aproximació als estudis d'associació: estudis dirigits o estudis de genoma complet. Els estudis dirigits se centren en una llista de gens *candidats* o de regions genòmiques d'interès. Aquestes llistes es compilen a partir dels coneixements actuals sobre una malaltia o un caràcter concrets. Per exemple, si s'estudien les bases genètiques de la depressió, té tot el sentit seleccionar marcadors genètics que estiguin dins o ben a la vora dels gens de la ruta de la serotonina. El nombre de marcadors en aquests es-

tudis varia des de tot just uns pocs (fins i tot es pot genotipar un sol marcador) fins a diversos milers.

Els estudis de genoma complet examinen marcadors distribuïts per tot el genoma humà. No parteixen de cap hipòtesi prèvia sobre quines poden ser les regions del genoma o els gens amb més o menys influència sobre el caràcter que estudien, sinó que estan dissenyats per mirar de detectar qualsevol possible associació. Aquesta mena d'estudis són possibles gracies a microxips d'alta densitat que permeten genotipar de manera simultània i a un baix cost centenars de milers, o fins i tot milions, de marcadors genètics. Allà on rau la seva força, en la gran densitat dels microxips, és també on es troba la seva principal debilitat. Moltes de les associacions estadístiques que es detecten gràcies a aquests estudis poden ser falsos positius produïts a l'atzar (Weiss i Terwilliger, 2001). Així doncs, no és pas una sorpresa que la correcció d'aquest problema (anomenat *problema dels tests múltiples*) hagi esdevingut una àrea de recerca altament competitiva.

Dues dècades d'estudis d'associació han produït tant èxits com frustracions. La principal causa dels fracassos han estat els molts exemples de putatives associacions que, després de diversos intents fallits de replicació, han estat reconegudes com a falsos positius (Ioannidis, 2001; Ioannidis *et al.*, 2007). En qualsevol cas, un nombre creixent d'associacions han estat replicades i verificades mitjançant diversos mètodes en experiments independents, i això és especialment cert en el cas de la recent allau d'estudis d'associació del genoma complet (p. ex., vegeu WTCCC, 2007). Avui dia, els mecanismes de moltes malalties es coneixen prou bé perquè una panòplia cada cop més completa de medicaments s'estigui desenvolupant i posant al servei de la salut pública. Posar aquesta mena d'estudis al servei

de la recerca en biologia evolutiva, especialment pel que fa a l'hominització, era només una qüestió de temps.

## MESURANT ELS FENOTIPS ADEQUATS. L'ECONOMIA EXPERIMENTAL

El comportament humà pot mesurar-se en una infinitat de maneres i, per tant, triar les adequades és un afer important. Si el que volem és estudiar genoeconomia, quins fenotips hem de mesurar? A través de la història, els científics socials han usat diverses mesures indirectes del comportament social. Fenotips com ara la trajectòria professional, els ingressos, el nivell de deute o la quantitat de capital acumulat ens proporcionen mesures *distals* de fenotips econòmics i han estat d'ús general en molts estudis (Camerer 2003; Camerer i Fehr 2003). Les mesures directes del comportament econòmic han estat menys utilitzades, però cada cop es presta més atenció a variables com ara l'aversiò al risc, la paciència o el grau de confiança en els altres, que no solament són variables més simples que les mesures indirectes, sinó que són fenotips més *proximals* al procés de presa de decisions que no pas els que mencionàvem abans, de manera que és raonable esperar que la seva arquitectura genètica sigui més simple que no pas la d'un fenotip tan complex com els ingressos anuals d'una persona. Independentment com siguin de proximals o distals determinats fenotips, totes aquestes mesures tenen quelcom en comú: s'obtenen a través de qüestionaris d'autoavaluació que contesten els subjectes experimentals. Moltes de les respostes d'aquests qüestionaris, que reflecteixen el que l'individu pensa de si mateix o allò que desitja que altres pensin d'ell, no poden ser verificades, amb el consegüent pro-

blema de credibilitat dels resultats d'aquests estudis.

En les darreres dècades ha sorgit, des del camp de l'economia experimental, una aproximació radicalment diferent a les mesures del comportament humà. L'economia experimental és una branca de les ciències econòmiques que té les mateixes característiques que qualsevol altra ciència experimental: aspira a guanyar coneixement sobre el comportament dels humans en condicions controlades, amb l'objectiu d'avaluar teories o assumpcions sobre el funcionament de les nostres ments o d'obtenir dades que puguin fer-se servir per desenvolupar noves hipòtesis (Camerer, 2003). Els economistes experimentals usen un ampli ventall de tipus d'estudi, dissenyats per dur-se a terme tant al laboratori com al camp. Aquests experiments (anomenats *jocs*) tenen diversos avantatges sobre els qüestionaris d'autoavaluació o d'avaluació per part de tercers (Camerer, 2003; Ebstein, 2006), ja que són més realistes. Motiven els subjectes oferint-los recompenses monetàries, de manera que la tendència a fingir disminueix, ja que les persones que participen en l'experiment han de respondre amb fets (guanyant o perdent diners), i no solament amb paraules.

Un altre avantatge dels estudis d'economia experimental és que permeten als investigadors obtenir mesures molt simples de les diferents actituds o estratègies que poden adoptar els subjectes en el context d'un joc. Per exemple, hi ha jocs dissenyats per estudiar les preferències socials que mesuren l'actitud que els subjectes experimentals tenen envers els interessos i el benestar dels altres. Aquests jocs, com ara el joc de l'últimàtum, el joc del dictador o el joc dels béns públics (vegeu l'article de Mauro Santos i Eörs Szathmary en aquest mateix volum per a una revisió d'aquest tema) permeten mesurar el com-



portament dels subjectes en termes numèrics senzills que es tradueixen en altruisme, confiança o preferències per l'equitat o la reciprocitat.

Un exemple canònic és el del joc de l'últimàtum. En la versió original d'aquest joc dos jugadors interaccionen una única vegada i de manera anònima. A un jugador se li assigna el paper de proposador i a l'altre el de triador. El proposador ha de fer una oferta sobre com repartir-se una suma de diners amb el triador. El triador pot, si vol, acceptar l'oferta o bé, si així ho desitja, rebutjar-la. Si el triador rebutja l'oferta, tots dos perden els diners; si, en canvi, l'accepta, els diners es reparteixen segons l'oferta del proposador. En aquesta mena d'escenari, si els humans fóssim maximitzadors racionals, interessats només en el benefici propi, tal i com alguns pensadors clàssics havien defensat, el resultat hauria de ser clar. El proposador hauria de fer una oferta de mínims, amb pocs diners per al triador, i el triador hauria d'acceptar qualsevol oferta que no fos de zero diners. Sorprenentment, aquesta mena de comportament racional gairebé mai no es dona. El joc de l'últimàtum s'ha jugat milers de vegades arreu del planeta i s'ha pogut observar que les persones estan disposades a sacrificar els seus guanys si reben ofertes que poden considerar-se injustes o desequilibrades. En aquest sentit, no és estrany que hi hagi triadors que rebutgin ofertes que no siguin de, almenys, el 20 % o el 30 % dels diners. Aquest comportament s'ha descrit com a *castig altruista*, perquè castiga individus anònims a canvi d'un cost per a la persona que imposa el càstig: el beneficiari és la societat i el benefici per al castigador és només indirecte. El llinard a partir del qual es rebutgen les ofertes pot interpretar-se com una mesura numèrica simple de la tendència a l'equitat i a la cooperació o de l'aversion envers ofertes poc generoses.

Encara que les mesures obtingudes en aquests experiments siguin interpretables, el que no pot negar-se és la seva simplicitat, ni tampoc el fet que són quantitatives i repetibles, ja que els experiments es poden reproduir en qualsevol altre laboratori d'arreu. En aquest sentit, poden ser considerades com a mesures atòmiques del comportament econòmic humà. Com a tals, han esdevingut el paradigma experimental central de la genoeconomia. De la mateixa manera que els investigadors en neuroeconomia estudien neuroimatges del cervell dels subjectes mentre aquests realitzen determinades tasques o juguen jocs com els que acabem de descriure, els investigadors en genoeconomia genotipen els individus experimentals i intenten buscar marcadors genètics associats a determinades actituds o estratègies.

## UN ESTUDI GENOECONÒMIC AMB BESSONS

Un dels primers estudis moderns de genoeconomia va ser publicat l'any 2007 per Magnus Johannesson i els seus col·laboradors (Wallace *et al.*, 2007) del Massachusetts Institute of Technology (MIT), i constitueix el primer intent de mesurar l'heretabilitat dels resultats d'un joc econòmic. En concret, els autors usen un disseny experimental clàssic amb bessons per mesurar l'heretabilitat de l'estratègia dels triadors en el joc de l'últimàtum. Els seus resultats són sorprenents: l'heretabilitat del comportament dels triadors, mesurat com el llinard de rebuig d'una oferta, és d'un 42 %. És a dir, que les diferències genètiques entre individus ajuden a explicar el 42 % de la diversitat que observem en el nivell de l'oferta que estan disposats a rebutjar els triadors. De tota manera, abans d'entusiasmar-nos i fer afirmacions contundents, caldria

tenir en compte totes les dificultats que hem mencionat fins ara, i potser algunes altres. L'evidència no és prou definitiva, però, en qualsevol cas, els resultats són els que són i diversos grups de recerca preparen nous estudis amb grups més grans de bessons i amb diferents bateries de jocs econòmics.

Des del punt de vista evolutiu, l'interès de l'estudi de MIT va molt més enllà de la demostració que la influència dels factors genètics en el joc de l'últimàtum és gran. En primer lloc, aquest estudi ajuda a contextualitzar dècades de recerca en genètica del comportament i neurociència. Per exemple, els nivells en sang de determinades hormones, com ara la testosterona o l'oxitocina, s'han demostrat correlacionats amb el comportament dels participants en jocs econòmics (Kosfeld *et al.*, 2005; Rot *et al.*, 2006). Així doncs, té sentit hipotetitzar que els individus amb diferents nivells basals de certes hormones (nivells que, certament, estan sota la influència dels gens) poden tenir tendència a mostrar diferents comportaments en determinats experiments. A més, aquest estudi és consistent amb els estudis d'heretabilitat mencionats més amunt, que van detectar considerables efectes genètics en una llarga llista de variables socioeconòmiques, com ara la religiositat o les preferències polítiques.

En segon lloc, aquest estudi té importants implicacions evolutives. Se sap ben poc sobre l'evolució de trets com el sentit d'equitat o, de fet, sobre qualsevol dels fenotips que hem vist fins ara. Alguns autors argumenten que el càstig altruista reflecteix una tendència universal que va ser adaptativa per als nostres avantpassats, perquè ajudava a mantenir la cooperació entre individus no emparentats. Altres basen les seves explicacions en models de reciprocitat indirecta basats en la gestió de la reputació. El treball del MIT no pot solucionar aquesta mena de dubtes, però certament serveix

per demostrar un requisit fonamental per a l'evolució per selecció natural: que els fenotips seleccionats siguin heretables. En altres paraules, per tal que un caràcter favorable augmenti de freqüència en la població per acció de la selecció natural, cal que hi hagi variants genètiques que contribueixin al caràcter. Si tota la variació d'un fenotip és ambiental, la selecció darwinista no hi pot actuar. És molt interessant notar que hi ha heretabilitat, és a dir, un component genètic, en les estratègies de rebuig del joc de l'últimàtum. Immediatament vénen al cap preguntes fascinants. Si encara hi ha diversitat genètica, vol això dir que no hi ha una estratègia òptima? O vol dir que, segons les circumstàncies, hi ha diverses estratègies que són afavorides per la selecció natural?

Finalment, el treball de Johannesson i els seus col·laboradors apunta a la interessant possibilitat que una de les raons que, al llarg de la història, han fet tan difícil d'entendre i modelar formalment la diversitat de comportaments humans, és que aquests comportaments poden tenir un component genètic important.

## ESTUDIS D'ASSOCIACIÓ EN GENOECONOMIA

El març de 2008, Richard Ebstein i els seus col·legues (Knafo *et al.*, 2008), de la Universitat de Haifa, van publicar els resultats del primer estudi que testejava l'associació d'una variant genètica amb el comportament dels jugadors en el joc del dictador. Aquest joc és similar al joc de l'últimàtum, però és un dels jugadors (el «dictador») qui decideix com vol distribuir els diners. L'altre jugador (el receptor) es limita a un paper passiu, en què només pot acceptar el que li dóna el seu anònim company. Ja que el receptor no té cap poder i el dictador no està

sotmès a cap mena d'influència, els diners que el dictador decideix cedir solen interpretar-se com a mesures d'altruisme en estat pur. Atesos els precedents, els lectors no se sorprendran de saber que el comportament dels dictadors normalment es desvia de la maximització racional (que incitaria a quedar-se amb tots els diners). Els dictadors habitualment regalen una bona quantitat de diners als receptors. Aproximadament un 80 % dels individus comparteixen els seus diners i, en el 20 % dels casos, es reparteixen meitat i meitat (Camerer, 2003).

En l'estudi d'Ebstein es va examinar una sola variant genètica: un polimorfisme del gen del receptor de l'arginina vasopressina 1a (*AVPR1a*). El gen *AVPR1a* presenta, entre d'altres variants, un element genètic que té dues formes (l'allel «llarg» i l'allel «curt»). Aquests dues variants han estat prèviament associades a comportaments socials, especialment a l'autisme (Yirmiya *et al.*, 2006). A més, el gen *AVPR1a* ha estat associat amb el comportament sexual d'una espècie de rosegadors de camp (Lim *et al.*, 2004; Hammock *et al.*, 2005; Hammock i Young, 2005, 2006; Young i Hammock, 2007). Totes dues línies d'evidència van inspirar l'estudi dels investigadors de la Universitat de Haifa.

Els resultats de l'experiment van ser clars: els individus amb versions curtes del gen *AVPR1a* fan ofertes significativament menys generoses en el joc del dictador. Aquesta troballa era coincident amb el nivell d'altruisme que aquests mateixos individus deien tenir en un qüestionari d'autoavaluació. Com és habitual en els estudis d'associació, els correlats funcionals de la variant estudiada (és a dir, les potencials variants causals que el marcador genètic podia haver detectar) van investigar-se. En una anàlisi *post mortem* de teixit cerebral (extret d'individus que no havien participat en el joc) la variant llarga del gen va demostrar-se lligada a una major expres-

sió del gen *AVPR1a* en l'hipocamp. Els problemes dels estudis d'associació que hem vist en paràgrafs anteriors fan aconsellable prendre's amb cura aquesta informació. Podria ser perfectament un fals positiu i cal que sigui confirmat amb estudis independents. De tota manera, aquests estudis ja estan en marxa i no trigarem gaire a conèixer-ne els resultats.

Naturalment, la variant que acabem de mencionar no és pas l'única que s'està intentant associar a comportaments econòmics, i tot d'altres grups estan duent a terme els seus projectes d'investigació propis. Un exemple destacat és el de l'estudi de susceptibilitat gen/ambient/edat de Reykjavik (Ages-RS, vegeu Harris *et al.*, 2007). Dins d'aquest estudi, s'estan mesurant diversos fenotips econòmics distals en una mostra de més de dos mil individus. En paral·lel, un panell de gens prèviament relacionat amb fenotips cognitius i neurals s'ha genotipat en aquest individu mitjançant els marcadors genètics adequats. I aquesta no és l'única aproximació al problema: altres investigadors estudien jocs econòmics, i encara altres realitzen estudis de genoma complet. És ben clar que, en els anys a venir, podrem gaudir d'un cos creixent de literatura que ens proporcionarà dades valuósíssimes que lligaran gens amb fenotips econòmics i que ens permetran entendre com poden haver evolucionat aquestes característiques de la nostra espècie.

## CONCLUSIÓ: EL PROGRAMA DE RECERCA DE LA GENOECONOMIA EVOLUTIVA

L'objectiu central de la genoeconomia és esbrinar com les diferències genètiques individuals poden influir, a través de la seva interacció amb l'ambient, en el comportament

econòmic humà. Hem vist, però, que cap ni un dels termes de la frase que encapçala aquest paràgraf no està lliure de problemes, però ser conscient d'aquestes dificultats no és pas ser pessimista. Ben al contrari, cada terme pot ser una paraula clau per a una àrea de recerca extremadament atractiva. Com podem mesurar les influències genètiques? Com podem estimar les interaccions amb l'ambient? Com es poden definir els fenotips adequats? Com es tradueixen associacions genètiques en cadenes causals que ens proporcionin autèntiques explicacions? Si tenen èxit, encara que només sigui parcial, en resoldre aquestes qüestions, els investigadors que treballen en l'àrea estaran fent una cosa que rarament és possible: estaran establint els fonaments d'una nova ciència. Però quina mena de progrés podem esperar? I quins reptes i quines dificultats són les que ens esperen?

Les contribucions de la genoconomia poden ser moltes. Especialment pel que fa a l'estudi de l'evolució humana. El primer tipus de descobriments que podríem esperar és la identificació de les causes, tant genètiques com ambientals (o totes dues a la vegada!) dels comportaments econòmics. Identificar cadenes causals és crucial, ja que pot ajudar a entendre similituds i diferències entre individus o grups. En segon lloc, descriure l'arquitectura genètica dels fenotips econòmics pot ajudar a construir millors models i teories sobre com el comportament humà configura la nostra societat. En tercer lloc, el descobriment dels factors genètics sota fenotips socioeconòmics ens proporcionarà informació fonamental per entendre la història evolutiva d'aquesta mena de fenotips de tanta importància en el procés d'hominització. El darrer punt serà especialment fructífer si les variants genètiques humanes poden comparar-se amb les d'altres espècies de primats. En aquest sentit, és molt prometedora que determi-

nats jocs, com ara el de l'ultimatum, s'hagin adaptat per ser jugats amb ximpanzés (Jensen *et al.*, 2007a, b).

A pesar de tots els problemes potencials, la genoconomia, especialment en la seva vessant evolutiva, està cridada a proporcionar-nos respostes a algunes de les preguntes que Darwin es va fer fa cent cinquanta anys. Serà un camp pluridisciplinari molt emocionant i, certament, respondrà preguntes que ens acostaran a la història evolutiva de la nostra espècie, però sobretot, serà, com ha de ser qualsevol àrea productiva de la ciència, una font de noves preguntes que ara mateix no podem concebre. No és estimulante intentar imaginar quines poden ser aquestes preguntes?

## BIBLIOGRAFIA

- BOOMSMA, D.; BUSJAHN, A.; PELTONEN, L. (2002). «Classical twin studies and beyond». *Nature Reviews Genetics*, 3: 872-882.
- BOUCHARD, T. J. JR.; MCGUE, M. (2003). «Genetic and environmental influences on human psychological differences». *J. Neurobiol.*, 54: 4-45.
- CAMERER, C. F. (2003). *Behavioral game theory: experiments in strategic interaction. The roundtable series in behavioral economics*. Princeton: Princeton University Press.
- CAMERER, C. F.; FEHR, E. (2003). *Measuring social norms and preferences using experimental games: a guide for social scientists*. Zurich: Institute for Empirical Research in Economics.
- (2006). «When does "economic man" dominate social behavior?». *Science*, 311: 47-52.
- CARDON, L. R.; BELL, J. I. (2001). «Association study designs for complex diseases». *Nature Reviews Genetics*, 91-99.
- DARWIN, C. (1859). *On the origin of species by means of natural selection*. Londres: John Murray.
- EBSTEIN, R. P. (2006). «The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires». *Mol. Psychiatry*, 11: 427-445.
- EICHLER, E. E. (2006). «Widening the spectrum of human genetic variation». *Nat. Genet.*, 38: 9-11.
- FEHR, E.; CAMERER, C. F. (2007). «Social neuroeco-

- nomics: the neural circuitry of social preferences». *Trends. Cogn. Sci.*, 11: 419-427.
- HAMMOCK, E. A. [et al.] (2005). «Association of vasopressin 1a receptor levels with a regulatory microsatellite and behavior». *Genes Brain Behav.*, 4: 289-301.
- HAMMOCK, E. A.; YOUNG, L. J. (2005a). «Microsatellite instability generates diversity in brain and socio-behavioral traits». *Science*, 308: 1630-1634.
- (2005b). «Oxytocin, vasopressin and pair bonding: implications for autism». *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*; 361: 2187-2198.
- HARRIS, T. B. [et al.] (2007). «Age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study: multidisciplinary applied phenomics». *Am. J. Epidemiol.*, 165: 1076-1087.
- IOANNIDIS, J. P. (2007). «Non-replication and inconsistency in the genome-wide association setting». *Hum. Hered.*, 64: 203-213.
- IOANNIDIS, J. P. [et al.] (2001). «Replication validity of genetic association studies». *Nat. Genet.*, 29: 306-309.
- JENSEN, K.; CALL, J.; TOMASELLO, M. (2007a). «Chimpanzees are rational maximizers in an ultimatum game». *Science*, 318: 107-109.
- (2007b). «Chimpanzees are vengeful but not spiteful». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 13046-13050.
- JOBLING, M. A.; HURLES, M. E.; TYLER-SMITH, C. (2004). *Human evolutionary genetics. Origins, peoples and Disease*. Nova York: Garland Science.
- KNAFO, A. [et al.] (2008). «Individual differences in allocation of funds in the dictator game associated with length of the arginine vasopressin 1a receptor RS3 promoter region and correlation between RS3 length and hippocampal mRNA». *Genes. Brain. Behav.*, 7: 266-275.
- KOSFELD, M. [et al.] (2005). «Oxytocin increases trust in humans». *Nature*, 435: 673-676.
- LIM, M. M. [et al.] (2004). «Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene». *Nature*, 429: 754-757.
- MARTIN, N.; BOOMSMA, D.; MACHIN, G. (1997). «A twin-pronged attack on complex traits». *Nat. Genet.*, 17: 387-392.
- MIKKELSEN, T. [et al.] (2005). «Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome». *Nature*, 437: 69-87.
- PENNISI, E. (2007). «Breakthrough of the year. Human genetic variations». *Science*, 318: 1842-1843.
- PERRY, G. H. [et al.] (2006). «Hotspots for copy number variation in chimpanzees and humans». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 8006-8011.
- ROT, M. AAN HET [et al.] (2006). «Social behaviour and mood in everyday life: the effects of tryptophan in quarrelsome individuals». *J. Psychiatry. Neurosci.*, 31: 253-262.
- SCHERER, S. W. [et al.] (2007). «Challenges and standards in integrating surveys of structural variation». *Nat. Genet.*, 39: S7-S15.
- THE HAPMAP CONSORTIUM (2003). «The international HapMap project». *Nature*, 426: 789-796.
- WALLACE, B. [et al.] (2007). «Heritability of ultimatum game responder behavior». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 15631-15634.
- WEISS, K. M.; TERWILLIGER, J. D. (2001). «How many diseases does it take to map a gene with SNPs?». *Nat. Genet.*, 26: 151-157.
- WELCOME TRUST CASE-CONTROL CONSORTIUM (WTCCC) (2007). «Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls». *Nature*, 447: 661-678.
- YIRMIYA, N. [et al.] (2006). «Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills». *Mol. Psychiatry*, 11: 488-494.
- YOUNG, L. J.; HAMMOCK, E. A. (2007). «On switches and knobs, microsatellites and monogamy». *Trends. Genet.*, 23: 209-212.