

LIMITACIONES DE LA COMPLEJIDAD EN LAS CIENCIAS ÓMICAS: SIMPLIFICACIÓN EPISTEMOLÓGICA EN EL ABORDAJE DE ENFERMEDADES

LIMITATIONS OF COMPLEXITY IN OMIC SCIENCE: EPISTEMOLOGICAL SIMPLIFICATION IN THE APPROACH TO DISEASE

AILIN DELVITTO

Universidad de Buenos Aires/CONICET, ARGENTINA
delvitto.ailin@gmail.com

NICOLÁS JOSÉ LAVAGNINO

Universidad de Buenos Aires/CONICET, ARGENTINA
nlavagnino@gmail.com

Abstract. Omic Sciences are presented as having the potential to carry out complex approaches to the phenomena they study, as well as the capacity to intervene on human health through the development of technologies for diagnosis and treatment of disease. In this regard, we show an epistemological analysis of the use and scope of complex conceptualizations of gene action in the genotype-phenotype relationship in Omic Sciences. In particular, we focus on whether or not epistemological simplifications occur when human diseases are studied. Our comparative analysis shows that, in general, in Omic Sciences there are both simple and complex conceptualizations of gene action in the genotype-phenotype relationship, while in omics investigations that address human diseases an exacerbation of simplifying conceptualizations is found. It is discussed whether this epistemological simplification is favored in scenarios of intervention in human health, such as the generation of knowledge for the development of Omics technologies for improved diagnosis and treatment of disease. Overall, as in other fields of Natural Sciences, in omics studies of disease a necessary link between epistemological simplifications and the promise of intervention is found.

Keywords: omic sciences • genomics • biological basis of disease • epistemological simplification

RECEIVED: 20/01/2022

ACCEPTED: 09/12/2022

1. Introducción

Desde el lanzamiento del Proyecto Genoma Humano (PGH) a principios de la década del 90 del siglo XX (IHGSC 2001; 2004; Venter *et al.* 2001) la Genómica se consolida como área de conocimiento dentro de las Ciencias de la Vida (Suárez-Díaz 2010). Muestra también un crecimiento continuo en cuanto a desarrollo metodológico y cantidad de investigaciones a nivel global (Cheifet 2019). En términos generales, el objetivo principal e inicial de la Genómica fue conocer la secuencia completa de bases de ADN que conforman el genoma de una determinada entidad biológica y asignar



funcionalidades biológicas a partes específicas de la secuencia completa del genoma (IHGSC 2001; 2004; Venter *et al.* 2001; Suárez-Díaz 2010). Luego de aquel inicio y consolidación de la Genómica surgieron otras áreas de conocimiento relacionadas, que a partir del desarrollo de nuevas metodologías estudian de forma “ómica” otras moléculas diferentes al ADN. Por ejemplo, la Transcriptómica estudia el conjunto total de transcritos de una célula, tejido u órgano (lo que sería el transcriptoma), la Proteómica investiga el conjunto total de proteínas sintetizadas (proteoma) y la Metabolómica los metabolitos (metaboloma) (Kussmann 2014). Dado la gran similitud en los objetivos y lógicas de investigación, llamamos a este conjunto de áreas de conocimiento “Ciencias Ómicas”. Así como la Genómica tiene en el PGH su inicio, las otras Ciencias Ómicas también han desarrollado proyectos de investigación equivalentes al PGH. Se puede mencionar al proyecto de investigación ENCODE, que describe la expresión y regulación de la totalidad de los genes en el genoma humano (ENCODE Project Consortium 2004; 2012), y se presenta como continuación del PGH. También, a partir de mediados de la década de los 2000s, se desarrollaron el Proyecto Proteoma Humano (*The Human Proteome Project*) (Pearson 2008) y la Base de datos del Metaboloma Humano (*Human Metabolome Database*) (Wishart *et al.* 2009).

Las Ciencias Ómicas, presentan un fuerte componente integrador, y se las ha caracterizado como “campo multi-capas, inter- o incluso trans-disciplinario” (Suárez-Díaz 2010, p.72), de lo que se desprende que son áreas conformadas por una alta complejidad de conceptos, metodologías y lógicas. De esta multiplicidad de aspectos, en el presente trabajo nos centraremos en dos que aquí introducimos, y serán desarrolladas en mayor profundidad en las siguientes secciones: la potencialidad de las Ciencias Ómicas de realizar abordajes complejos de los fenómenos que estudian y las intenciones explícitas de generar conocimientos y tecnologías¹ para intervenir en la salud humana. Al respecto, mostraremos un análisis sobre las conceptualizaciones de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo en las Ciencias Ómicas; más específicamente sobre la utilización de conceptualizaciones complejas, particularmente cuando se estudian enfermedades humanas.

1.1. Ciencias Ómicas como generadoras de conocimientos y tecnologías para intervenir en enfermedades humanas

Un punto distintivo de las Ciencias Ómicas es que desde sus inicios presentaron intenciones explícitas de generar conocimientos y tecnologías para intervenir en diferentes aspectos relacionados con la salud humana, sobre todo respecto a enfermedades. Estas intenciones se pueden encontrar ya incluidas en los artículos científicos fundacionales del PGH. En la publicación del primer borrador del genoma humano por parte del Consorcio internacional de carácter público involucrado en el PGH (el *International Human Genome Sequencing Consortium*) se propone que:

El Proyecto Genoma Humano surgió de dos ideas claves que emergieron a principios de la década de los 80s: que la capacidad de realizar miradas globales de los genomas podría acelerar enormemente la investigación biomédica, al permitir a los investigadores atacar los problemas de forma integral e imparcial (...). [*The Human Genome Project arose from two key insights that emerged in the early 1980s: that the ability to take global views of genomes could greatly accelerate biomedical research, by allowing researchers to attack problems in a comprehensive and unbiased fashion (...)*]. (IHGSC 2001, p.862).

Mientras que la publicación de *Celera Genomics*, la empresa privada involucrada en la secuenciación del genoma humano, comienza con la siguiente declaración:

La decodificación del ADN que constituye el genoma humano ha sido ampliamente esperada dada la contribución que hará a la comprensión de la evolución humana, la causación de la enfermedad, y la interacción entre el ambiente y la herencia en la definición de la condición humana. [*Decoding of the DNA that constitutes the human genome has been widely anticipated for the contribution it will make toward understanding human evolution, the causation of disease, and the interplay between the environment and heredity in defining the human condition*]. (Venter *et al.* 2001, p.1305)

Al igual que en el PGH, los proyectos ómicos de las otras Ciencias Ómicas posteriores también presentan como motivación y promesa una mejor comprensión de las distintas enfermedades humanas como también mejoras en el diagnóstico y tratamiento (Aebersold *et al.* 2013; ENCODE Project Consortium 2012; Kussmann 2014; Wishart *et al.* 2009; 2018).

Más allá de aquellas declaraciones iniciales, la relación de las Ciencias Ómicas con el abordaje de distintos aspectos de la salud se refleja de diversas maneras a lo largo de su historia y en la actualidad. Dicho vínculo se materializa, por ejemplo, en los múltiples proyectos de investigación de tipo “consorcios internacionales” que abordan aspectos ómicos de enfermedades. Se trata de la asociación de grupos de investigación de varios países para realizar estudios ómicos a gran escala sobre las bases biológicas y mecanismos de enfermedades humanas. De las múltiples iniciativas de este tipo se pueden mencionar el Consorcio Internacional Genómico del Cáncer (*International Cancer Genome Consortium*), el Consorcio Ómico de Enfermedades Neurodegenerativas y Neuromusculares (*NeuroOmics*), el Consorcio Genético de la Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer’s Disease Genetic Consortium*), el Consorcio Ómico de Enfermedades Tiroideas (*The Thyroid Omics Consortium*), el Consorcio Internacional de la Enfermedad de Parkinson (*The International Parkinson Disease Genomics Consortium*), entre otros. Por otro lado, desarrollos relacionados con las Ciencias Ómicas han producido tecnologías de diagnóstico y tratamiento puntuales utilizadas en la práctica clínica (Cummings *et al.* 2017; Karczewski & Snyder 2018;

Manolio 2013; Worthey *et al.* 2011). Principalmente, se han desarrollado en muchos países tecnologías de diagnóstico de espectro general en lo que llaman “Genómica Personalizada” dentro de la “Medicina de Precisión” (Dickmann & Ware 2016; Dudley & Karczewski 2013; Fenech *et al.* 2011). Este tipo de producto de diagnóstico ómico se desarrolla también en diferentes países de América Latina. En Argentina se realizan en empresas de base tecnológica y de tipo público-privadas constituidas por miembros del sistema estatal de ciencia y tecnología, como por ejemplo Bitgenia o Biocódices S.A. También este tipo de iniciativas se encuentran en Brasil en diferentes empresas como Fleury Genomica y Genera. Es decir, además de aquellas declaraciones de intenciones originales, se evidencia un desarrollo de investigaciones y aplicaciones ómicas para salud que permite afirmar cierta relevancia al vínculo entre Ciencias Ómicas y problemáticas de salud.

Teniendo en cuenta dicho vínculo, es necesario señalar que las nociones de salud y enfermedad que circulan en las investigaciones y tecnologías de las Ciencias Ómicas son importantes porque sientan las bases de lo posible y definen los contornos de las formas que van a tomar las explicaciones ómicas de las enfermedades y también las tecnológicas médicas asociadas. Si bien un abordaje epistemológico crítico y extendido sobre dichas nociones en las Ciencias Ómicas, y en las Ciencias Naturales en general, exceden los objetivos del trabajo, incorporar tal arista resulta necesario. De forma general, las nociones de salud y enfermedad que circulan en las investigaciones de las Ciencias Ómicas parecen ser aquellas hegemónicas en gran parte de la Ciencias Naturales; donde la salud sería el funcionamiento normal de elementos biológicos, genéticos para el caso de las Ciencias Ómicas, tomados de forma aislada en organismos individuales escindidos de sus entornos, y lo patológico se caracterizaría por una diferenciación cuantitativa de esa normalidad construida. En estas nociones de salud y enfermedad se privilegia la dimensión biológica excluyendo factores, ambientales, sociales, productivos y culturales; como también las propias trayectorias de vida de la personas (Penchaszadeh 1995; Childs & Valle 2000; Collins & McKusick 2001; Peltonen & McKusick 2001; de Ortúzar 2006; Nebert; Zhang; Vesell 2008; Burguete; Bermúdez-Morales; Madrid-Marina 2009; Torres 2014). En términos epistemológicos se reconocen las operaciones de reducción y determinismo (ver por ejemplo Fox Keller 2002; Lewontin 2001; Martinhago *et al.* 2019). De forma más particular, la epidemióloga y activista Norteamericana Abby Lippman introdujo la noción de “genetización” de la sociedad y la salud como la tendencia observada en nuestras sociedades a concebir a las personas en sus diferencias, comportamientos, padecimientos, enfermedades, etc., principalmente a partir de sus características genéticas (Lippman 1991, 1992, 1998). Luego, a medida que avance el trabajo volveremos a estas caracterizaciones de salud y enfermedad como marco para interpretar el contenido epistémico de las Ciencias Ómicas y apuntalar el análisis epistemológico del vínculo de estas con problemáticas de salud.

1.2. Ciencias Ómicas y complejidad en el abordaje de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo

La otra particularidad de las Ciencias Ómicas que queremos destacar es que dado que dichas investigaciones abarcan a todas las moléculas de un tipo (todos los genes, todas las proteínas, todos los metabolitos, etc.), se podría decir que estudian campos fenoménicos ampliados en comparación con abordajes anteriores de otras áreas de conocimiento como la Biología Molecular, la Genética Clásica, la Genética Molecular, etc. Esto es así, debido a que dichas áreas proponen hipótesis, hacen experimentos y efectúan explicaciones sobre las funciones, o evolución, de una molécula o un número limitado de moléculas. Lo que interesa de esta característica novedosa de las Ciencias Ómicas es que propone la potencialidad de investigar el funcionamiento y estructura del objeto de estudio en cuestión (genoma, proteoma, metaboloma, etc.) de manera integral y compleja. Así, por ejemplo, la Genómica trata con un nuevo campo fenoménico que permite abordar en simultáneo una gran cantidad de secuencias génicas y de regulación, generándose la potencialidad de complejizar las explicaciones sobre la manera en que los genes actúan en la formación del fenotipo; y como vimos, particularmente en las enfermedades humanas. Desde ya, la promesa de complejidad aparece también incluida en los artículos científicos fundacionales del PGH. Desde la iniciativa privada se establece:

(...) pronto estaremos en la situación de alejarnos del catalogado de componentes individuales del sistema, (...) hacia la excitante área de las perturbaciones de redes, respuestas no lineales y su papel fundamental en las enfermedades humanas. [(...) *we will soon be in a position to move away from the cataloging of individual components of the system (...) to the exciting area of network perturbations, nonlinear responses and thresholds, and their pivotal role in human diseases.*] (Venter et al. 2001, p.1347).

Cabe destacar que el término “complejidad” en Ciencias Naturales presenta múltiples significados y cierta ambigüedad. Diferentes autores le han atribuido significados distintos y en algunas áreas de conocimiento se utiliza como sinónimo de “complicado” (García 2006). Al respecto, nos manejamos con una noción general de complejidad planteada por diferentes autores, pero que tiene cierto correlato en la propia práctica de las Ciencias Ómicas, donde se concibe a lo complejo como una totalidad organizada cuyos elementos unitarios no son separables y no pueden ser estudiados aisladamente. De esta noción se desprende, por ejemplo, que el estudio de las interacciones entre los elementos de un sistema es una característica fundamental de los abordajes complejos (García 2006; Morin 1998). En este sentido, Pigliucci (2010) señala que tanto la Genómica, como las otras Ciencias Ómicas, se paran sobre dicha noción de complejidad; y en consecuencia, ofrecen la posibilidad de abandonar el estudio de genes individuales y avanzar hacia una comprensión de las características

emergentes de las redes génicas y su interacción con el ambiente. A ello nos referimos cuando hablamos de un abordaje que se considere complejo respecto al estudio y conceptualización de la acción génica en relación genotipo-fenotipo en las Ciencias Ómicas.

1.3. Análisis epistemológico de la conceptualización de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo en los estudios de Ciencias Ómicas sobre enfermedades

Habiendo desarrollado estas dos características centrales a nuestro abordaje de las Ciencias Ómicas, avanzamos en clarificar la relevancia de un análisis epistemológico sobre conceptualizaciones complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo en las Ciencias Ómicas. Entonces, ¿por qué centrarnos en el tipo de relación genotipo-fenotipo que se da en las Ciencias Ómicas, particularmente en el estudio de la enfermedad? Entendemos que este punto es de particular importancia por dos motivos. El primero tiene que ver con que dicha conceptualización influirá en el tipo de descripciones que se dan de las bases biológicas de las distintas características de los fenotipos de los organismos; incluidas, y de especial interés para nuestro análisis, de las enfermedades. Sobre todo, la manera en que se entiende como los genes controlan el desarrollo de las distintas patologías y la relevancia causal que se le otorga a los genes (considerados los elementos principales de los genomas) en la etiología de la enfermedad. En segundo lugar, tal como plantea Huang (2015), la forma en que se entienda la relación genotipo-fenotipo va a tener consecuencias en cómo será el desarrollo de tecnologías de diagnóstico y tratamiento que se construyan a partir de dicho conocimiento. Al respecto, diferentes análisis epistemológicos sobre las tecnologías plantean que las teorías científicas en las que se basan todas las tecnologías en general no son tomadas o utilizadas tal cual son concebidas en el ámbito disciplinar, sino que suceden operaciones de degradación o simplificación (Bunge 1966; Lacey 2012; Huang 2015; Francese & Folguera 2018). Estas degradaciones conceptuales o teóricas, a las cuales llamamos de manera general “simplificación epistemológica”, pueden tomar diferentes formas. Por ejemplo, se suele observar desestimación de niveles de organización de las jerarquías biológicas adyacentes al directamente involucrado como también elección de ciertos conocimientos o cuerpos teóricos por sobre otros (de entre varios posibles), o la linealización de procesos complejos. También dentro de las operaciones de simplificación epistemológica se encuentra la descontextualización, que en principio se puede caracterizar como tomar a los elementos constitutivos de las entidades biológicas sin tener en cuenta a los ambientes internos y externos; como también en términos de Lacey (2012) un abordaje descontextualizado implica disociar los fenómenos investigados del contexto humano, ecológico y social, de cualquier vínculo con valores éticos y sociales.

En estos tipos de análisis en general también se señala que las simplificaciones epistemológicas en el conocimiento científico asociado a tecnologías acarrearán consecuencias a tener en cuenta, siendo una de las principales la omisión de posibles fuentes de riesgos para la naturaleza y la salud humana (Beck 1992; Francese & Folguera 2018; Linares 2008). Así, la lógica simplificante implica que ante un fenómeno complejo se toman aquellas explicaciones o descripciones que excluyen factores que son relevantes en algún sentido para el fenómeno en cuestión. Entonces, en estos términos, la simplificación epistemológica puede generar dos consecuencias claras: i) “malas descripciones” del fenómeno biológico involucrado en el esquema conocimiento-tecnología, y ii) potencial exclusión de factores relevantes para evaluar posibles riesgos, por lo que la ejecución de las conceptualizaciones simplificantes en el plano de las intervenciones posibilita el aumento de riesgos desconocidos para la naturaleza y la salud humana.

1.4. Objetivos, hipótesis y recorrido del trabajo

Teniendo en cuenta el escenario descrito, en el presente trabajo realizamos un análisis del contenido epistémico de las Ciencias Ómicas en general y en particular cuando se investigan problemáticas de salud, específicamente enfermedades humanas. Nos centramos en un análisis epistemológico que se propone, mediante el uso de la noción de simplificación, caracterizar si la conceptualización de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo que predomina en las publicaciones científicas de Ciencias Ómicas es de tipo compleja o no, particularmente cuando entran en juego aspectos de la salud humana; en este caso, aspectos genómicos de la etiología de enfermedades. Nuestra hipótesis inicial es que si bien en las Ciencias Ómicas se encuentran conceptualizaciones tanto simples como complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo, cuando dichas investigaciones abordan enfermedades humanas se ve una exacerbación de conceptualizaciones simplificantes. Luego, como hipótesis relacionada proponemos que dicha simplificación epistemológica es favorecida en el caso del estudio de enfermedades humanas dado que se trata de un contexto de intervención, donde dichas simplificaciones satisfacen de forma más eficiente objetivos pragmático-utilitarios asociados al desarrollo de tecnologías ómicas de diagnóstico y tratamiento. Como camino para abordar nuestras hipótesis, en el resto del trabajo se muestra un análisis comparativo del grado de conceptualización compleja de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo utilizando como fuentes artículos científicos de las diferentes Ciencias Ómicas en investigaciones que abordan o no enfermedades humanas. Luego se discuten los resultados obtenidos del análisis en el marco de las nociones de tecnociencia y de riesgo.

2. Alcance de abordajes complejos en los estudios ómicos de la enfermedad

Se seleccionaron como fuentes para el análisis 90 artículos científicos publicados entre los años 2008 y 2018 en revistas internacionales de alta relevancia en las Ciencias Ómicas, como también artículos publicados revistas generales de Ciencia y Biología (Tabla 1). Las fuentes se seleccionaron al azar en tres clases de fuentes (30 artículos por clase): i) artículos científicos en los que se describen investigaciones ómicas de organismos no humanos (ONH), ii) artículos en los que se describen investigaciones ómicas de fenotipos humanos que no son considerados una enfermedad (HNE), y iii) artículos en los que se describen investigaciones ómicas de enfermedades humanas (HE). Cada una de estas tres clases incluyen investigaciones donde se utilizaron solamente metodologías de Genómica como también otras que además incorporan metodologías de Transcriptómica, Proteómica o Metabolómica, es decir de otras Ciencias Ómicas. El objetivo de esta selección de fuentes fue poder realizar un análisis general respecto al tipo de conceptualización de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo; y también un análisis comparativo entre las tres clases y evaluar posibles diferencias en la utilización de conceptualizaciones complejas o simples. Para esto se desarrollaron categorías de análisis sobre la conceptualización de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo. La estrategia tomada fue generar una noción operativa de complejidad basada en los trabajos teóricos sobre la relación genotipo-fenotipo de Huang (2015) y Francese y Folguera (2018). Se consideró que las investigaciones utilizan una conceptualización de la relación genotipo-fenotipo simple o simplificante cuando los artículos analizados muestran que ésta es lineal y directa gen a fenotipo. Es decir, se debería encontrar en dichos trabajos una lógica donde el efecto B, en este caso el fenotipo, es explicado por la causa A, un gen o conjunto de genes u otras moléculas básicas, que además no interactúan entre sí. En esta conceptualización simple, el genotipo se relaciona de forma lineal y directa con el fenotipo, y es la presencia de un gen o conjunto de genes aquello que lo determina. Por el contrario, se consideró que los artículos analizados utilizan una conceptualización compleja cuando se establece una explicación del tipo no lineal, donde el fenotipo no puede ser explicado, ni exclusivamente determinado, por la presencia de un determinado genotipo. Teniendo en cuenta el escenario particular planteado por las nuevas tecnologías Ómicas, se da la posibilidad de establecer en paralelo muchas relaciones simples y lineales entre gen y fenotipo. Es decir, un “reduccionismo masivo en paralelo” (Huang 2015). Esto no implicaría una complejización de la acción de los genes en la relación genotipo-fenotipo, sino una extensión de la relación genotipo-fenotipo lineal al involucrar más elementos. Operacionalmente se caracterizó que una investigación utilizaba conceptualización compleja si en las explicaciones del fe-

notipo se incluían alguno de tres factores complejizantes: 1) interacciones gen-gen, 2) factores ambientales relevantes en la formación del fenotipo, 3) factores epigenéticos involucrados en la formación del fenotipo (este factor solamente es posible de ser analizado en trabajos de Genómica). En cambio, la conceptualización de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo se clasificó como simple o simplificante cuando en la fuente analizada las explicaciones de las mismas no incluyen ningún factor complejizante.

2.1. Disminución de las conceptualizaciones complejas en las Ciencias Ómicas que abordan el estudio enfermedades humanas

Lo primero que muestra el análisis es que en las Ciencias Ómicas conviven conceptualizaciones simples y complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo. De los 90 artículos analizados, 50 trabajos tomaron en cuenta factores complejizantes en la relación genotipo-fenotipo. Luego, el análisis comparativo de las clases de fuentes seleccionadas muestra que aun cuando en las tres clases encontramos conceptualizaciones de la acción génica tanto simples como complejas, existen diferencias entre clases en cuanto a la representación que tienen los factores complejizantes en la relación genotipo-fenotipo. Específicamente, observamos una disminución marcada de las conceptualizaciones complejas en los trabajos que abordan el estudio enfermedades humanas (Figura 1).

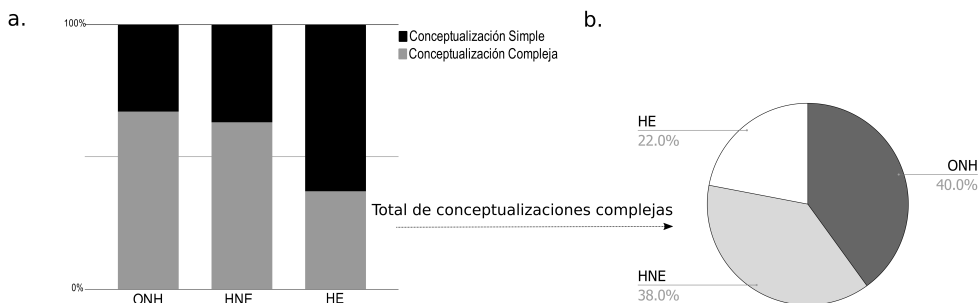


Figura 1: a) Porcentajes de conceptualizaciones simples y complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo dentro de las diferentes clases de fuentes; b) Porcentajes de conceptualizaciones complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo entre las diferentes clases de fuentes sobre el total de conceptualizaciones complejas. (ONH: Organismos No Humanos, HNE: Humanos fenotipos No Enfermedad, HE: Enfermedades Humanas)

Entrando en detalles de cada una de las clases de fuentes, encontramos que en las investigaciones ómicas de ONH se dan conceptualizaciones complejas en un 67% de los trabajos analizados (20 artículos de 30) (Figura 1a). En esta clase de fuentes el factor complejizante mayormente encontrado es el de interacciones gen-gen. En

dichas investigaciones, mediante diferentes metodologías se describen redes génicas de las bases genómicas de fenotipos de organismos no humanos. A modo de ejemplo, detallamos dos de estas descripciones de las bases genómicas de fenotipos. En la figura 2 del trabajo de Ristova *et al.* (2018) sobre la plasticidad en el desarrollo y arquitectura de las raíces en la planta *Arabidopsis thaliana* se construye, a partir de la recopilación de información de secuencia y expresión génica, una red de interacciones relacionada con la respuesta de dicho fenotipo a una serie de marcadores ambientales. También en el artículo de Thomer *et al.* (2018), donde se describe un estudio ómico sobre el pelaje de los caballos, se caracteriza el fenotipo a partir de la interacción de una serie de genes. En este caso la interacción génica se describe en términos de epístasis:

El pelaje rizado representa un tipo de pelaje poco común en caballos (...). Por lo tanto, el alelo *KRT25* mutante está enmascarando el efecto del alelo *SP6*, indicando la epístasis de la variante *KRT25* sobre la variante *SP6* (...). Todos los caballos con la variante *KRT25* son además hipotróticos debido al efecto epistático *KRT25* sobre *SP6*. [*Curly coat represents an extraordinary type of coat in horses (...). Thus, mutant KRT25 allele is masking SP6 allele effect, indicative for epistasis of KRT25 variant over SP6 variant (...). All horses with KRT25 variant are additionally hypotrichotic due to the KRT25 epistatic effect on SP6*] (Thomer *et al.* 2018, p.1).

En las investigaciones ómicas de HNE encontramos también la presencia de conceptualizaciones tanto complejas como simples. Siendo los casos que incluyen factores complejizantes el 63% de los trabajos analizados (19 artículos de 30) (Figura 1a). Nuevamente, se observa una mayor presencia de redes génicas que de los otros factores complejizantes. Por ejemplo, en el artículo de Somel *et al.* (2010) sobre un estudio genómico del envejecimiento humano, se explican parte de los cambios en el envejecimiento a partir de la interacción de miRNAs (moléculas cortas de ARN que mayormente cumplen funciones de regulación) y factores de transcripción en la regulación de la expresión génica. Esta conceptualización queda expresada en la siguiente cita:

Por lo tanto, al igual que los *miRNAs*, los FT [factores de transcripción] parecen regular los cambios en la expresión génica en la corteza cerebral a lo largo de la vida postnatal. (...) Uno de estos genes, *REV1* (...), está regulada negativamente por *miR-222* durante el desarrollo y positivamente durante el envejecimiento (...). [*Hence, like miRNAs, TFs appear to regulate gene expression changes in brain cortex throughout postnatal life. (...) One of these genes, REV1 (...), is down-regulated by miR-222 during development and up-regulated during aging (...)*]. (Somel *et al.* 2010, p.1213)

También se encontró una minoría de investigaciones de esta clase donde se toma en cuenta el rol del ambiente en la formación del fenotipo (5 artículos de 30 analiza-

dos). Por ejemplo, en el trabajo de Lee, Weerasinghe y Van der Werf (2017), donde se describe un estudio de las bases genómicas de la inteligencia, se tiene en cuenta la interacción con factores ambientales tanto en el diseño de los experimentos como en las explicaciones sobre el fenómeno en cuestión. En este caso se refiere a las diferencias entre niñas que fueron amamantadas o no, y con o sin madres fumadoras. La siguiente cita lo muestra:

Hubo una interacción $G \times E$ significativa tanto para la inteligencia fluida (p-valor = 1.0E-03) como para el logro educativo (p-valor = 8,3E-05) al comparar los efectos genéticos en el grupo de individuos amamantados sin tabaquismo materno con aquellos no amamantados sin tabaquismo materno. [There was significant $G \times E$ for both fluid intelligence (p-value = 1.0E-03) and educational attainment (p-value = 8.3E-05) when comparing genetic effects in the group of individuals who were breastfed without maternal smoking with those not breastfed without maternal smoking]. (Lee; Weerasinghe; Van der Werf 2017, p.1)

Por último, los artículos donde se describen investigaciones ómicas de la clase HE también se dan conceptualizaciones tanto simples como complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo. Pero, en esta clase de fuentes encontramos la presencia de factores complejizantes solamente en un 37% de los trabajos analizados (11 artículos de 30) (Figura 1a). De las tres clases de fuentes analizadas es la única donde hay una mayor representación de conceptualizaciones simples que complejas (Figura 1). La forma más común en la que se presentan los resultados en estas investigaciones ómicas son las listas de “genes candidatos”. Estas listas son generalmente presentadas como una tabla donde se muestran los polimorfismos de un solo nucleótido (*SNPs* por las siglas en inglés de *Single Nucleotide Polymorphism*) asociados a la variación del fenotipo en estudio (alguna enfermedad humana), posición en el genoma del *SNP*, el tipo de efecto alélico y el gen donde cada *SNP* particular se encuentra o, si está en zona no codificante, el gen más cercano. Se considera en estas investigaciones que estos genes participan de alguna manera de las bases genéticas de la enfermedad en estudio. Luego, no se suele incluir en estas descripciones ningún tipo de factor complejizante. Por ejemplo, en el artículo de Kauwe *et al.* (2014) sobre las bases genómicas de la enfermedad de Alzheimer se puede ver esta forma de presentar una conceptualización simplificante de la acción génica en la Tabla 4 (p. 9). También en el artículo de Hill-Burns *et al.* (2014), donde se describe un análisis del Parkinson familiar, se encuentra este tipo de resultado en la Tabla 1 (p.5).

Los resultados anteriores desencadenan varias preguntas, una de ellas es: ¿puede ser el caso que la mayor conceptualización simple de la acción génica encontrada en los estudios sobre enfermedades sea consecuencia de investigaciones que se encuentran en sus etapas iniciales; y por lo tanto, con el avance de las líneas de investigación se pasaría a conceptualizaciones más complejas que requieren mayor grado de ela-

boración teórica y metodológica? Al respecto se realizó un análisis diacrónico de 8 artículos científicos publicados entre 2006 y 2017 sobre investigaciones genómicas de una misma enfermedad endógena de base genética compleja (cáncer de mama) (Tabla 2). Si bien se trata de un análisis de tipo exploratorio, encontramos que en la continuidad en el tiempo de dicha línea de investigación sobre una enfermedad se sostiene una conceptualización simple de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo. En estas fuentes, igual que las demás analizadas, se caracteriza a las bases genómicas de la enfermedad como una serie de marcadores genéticos que presentarían algún tipo de relación con la enfermedad. En estos términos dicha relación sería una de tipo lineal y directa entre genes individuales y enfermedad sin que se presenten factores complejizantes.

2.2. La simplificación conceptual en el estudio de la enfermedad se sostiene en el contexto de mayor complejidad de las investigaciones de otras Ciencias Ómicas

Otras de las preguntas que plantea nuestro análisis es: ¿los estudios de las otras Ciencias Ómicas posteriores a la Genómica (Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica), que estudian moléculas y sus contextos biológicos que se encuentran más cercanos al fenotipo, serían más propensos a abordar la interacción genoma-ambiente al mismo tiempo que incluir otros factores complejizantes? Al analizar el total de las fuentes sin separar por clase pero si agrupadas en trabajos exclusivamente de Genómica por un lado y de otras Ciencias Ómicas por otro, encontramos una marcada tendencia a un mayor grado de complejidad en trabajos que incluyen metodologías de Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica. Sin embargo, encontramos que al interior de estas agrupaciones se mantienen las diferencias entre las clases de fuentes ONH, HNE y HE (Figura 2). Es decir, aun ante un escenario de mayor complejización en un contexto de metodologías de Transcriptómica, Proteómica y Metabolómica se sostiene el mayor grado de simplificación en el estudio de la enfermedad. Entonces, dado que la disminución en la conceptualización compleja no parece relacionarse con posibilidades metodológicas de un área sino a elecciones particulares ante un objeto de estudio, cabría preguntarse si existen causas no epistémicas ni cognitivas que influyen la construcción, o elección, de conocimientos con ciertas simplificaciones en la investigación de la enfermedad.

2.3. Diferentes relevancias de los factores complejizantes de la relación genotipo-fenotipo en las Ciencias Ómicas

También vale la pena profundizar en cuáles son y en qué proporciones se encuentran los factores complejizantes en aquellos trabajos donde hemos caracterizado una con-

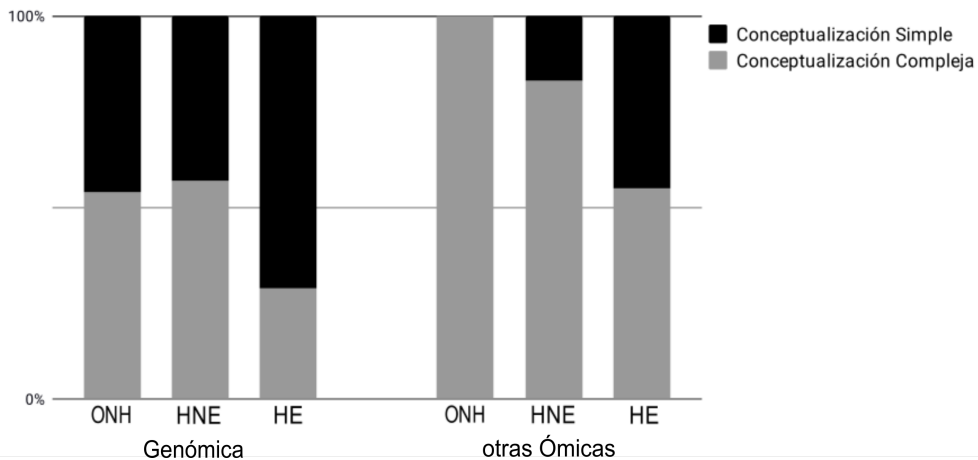


Figura 2: Porcentaje de conceptualizaciones simples y complejas en artículos de Genómica y otras Ómicas (Transcriptómica, Proteómica o Metabolómica) para las tres clases de fuentes analizadas. ONH : Organismos No Humanos (nGenómica: 11, nOtras Ómicas: 9); HNE: Humanos fenotipos No Enfermedad (nGenómica: 14, nOtras Ómicas: 6); HE: Enfermedades Humanas (nGenómica: 14, nOtras Ómicas: 9)

ceptualización compleja de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo. Nuestro análisis muestra que en aquellas investigaciones que sí incluyen conceptualizaciones complejas quedan relegados los factores epigenéticos y la interacción con el ambiente como factores complejizantes, siendo la interacción gen-gen el más común. De un total de 50 trabajos que presentaron factores complejizantes en las descripciones de las bases ómicas de los fenotipos en estudio, en 42 se encontraron redes de interacción, en 10 factores epigenéticos y en 9 factores ambientales (Figura 3).

Otra pregunta que los resultados obtenidos dispara es sobre las formas en que los efectos ambientales son excluidos en los trabajos. Sobre todo, teniendo en cuenta que el rol del ambiente en la generación del fenotipo es un tema muy discutido en Biología. Al respecto, los diseños experimentales de los trabajos analizados presentan diferentes maneras en las que se excluye una evaluación directa del ambiente como factor relevante en la relación genotipo-fenotipo. Se encontraron principalmente dos formas: (a) mediante una estandarización de los factores ambientales en el diseño experimental, situación donde todas las muestras provienen de un ambiente homogéneo o presentan la menor cantidad de diferencias ambientales posibles, entonces el o los factores explicativos serían otras variables; o (b) realizando muestreos poblacionales grandes donde las posibles heterogeneidades ambientales que influirían en el fenotipo tendrían más probabilidad de distribuirse al azar, y de esta manera ser consideradas no estadísticamente representativas ni biológicamente relevantes; excluyendo así incluir las diferencias que esta heterogeneidad ambiental conlleva en la explicación de los fenotipos estudiados.

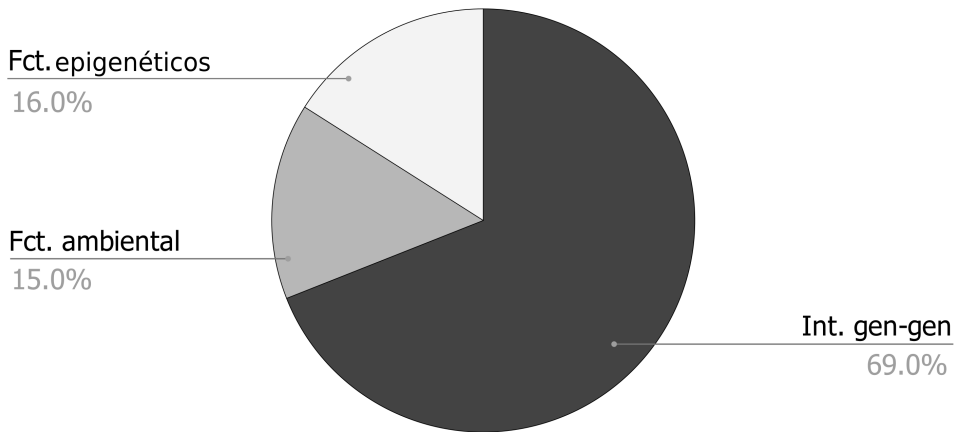


Figura 3: Porcentaje de incorporación de los diferentes tipos de factores complejizantes en el total de investigaciones donde se dan conceptualizaciones complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo

3. Conclusiones y discusión: ciencias ómicas, conocimientos simplificados e intervención en la enfermedad

El análisis realizado muestra que efectivamente en las investigaciones de las Ciencias Ómicas se utilizan tanto conceptualizaciones simples como complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo. Esto permitiría afirmar que, hasta cierto punto, dichas disciplinas cumplen con aquella promesa fundacional de los primeros grandes proyectos ómicos donde se proponían descripciones complejas e integrales del fenómeno a ser estudiado. Sin embargo, también se evidencia que las conceptualizaciones complejas disminuyen claramente cuando las Ciencias Ómicas abordan enfermedades humanas. Teniendo en cuenta que (i) las conceptualizaciones simplificadoras en el estudio de enfermedades se mantienen a lo largo del tiempo, lo que se interpreta como que el nivel de desarrollo metodológico o avance de una línea de investigación no parecería ser causal de la simplificación, y (ii) también que la mayor representación de conceptualizaciones simples en el estudio de enfermedades se sostiene aún en un escenario de mayor complejidad como es el de las otras Ciencias Ómicas (Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica), se deriva que: la simplificación que circula en estas investigaciones no parece deberse exclusivamente a limitaciones metodológicas sino a decisiones tanto de tipo epistémicas como no epistémicas que configuran una conceptualización particular de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo. De este modo, nuestra conclusión es que el escenario es congruente con aquel presentado por la categoría de simplificación epistemológica. Además, sostenemos que dicha simplificación epistemológica se ve favorecida en la situación de intervención en as-

pectos de salud que implica la generación de conocimientos para tecnologías ómicas de diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

¿Cómo sería entonces la configuración de la relación genotipo-fenotipo en los estudios ómicos de enfermedades? La conceptualización simplificada de la acción génica que las Ciencias Ómicas llevan adelante cuando estudian enfermedades plantea un esquema donde múltiples genes, que funcionan como unidades elementales aisladas, se vinculan de una forma lineal y directa con el desarrollo de la enfermedad. Así, las bases genómicas, y por extensión las bases ómicas, de las enfermedades quedan establecidas en un alto número de biomarcadores específicos, generalmente SNPs u otras variantes genómicas asociadas a genes, que se presentan vinculados a la enfermedad en un vínculo lineal y directo. Además, dicha relación presenta muchas veces un alto contenido causal, donde es la portación de los biomarcadores específicos los que determinan la presencia de la enfermedad, o aumenta fuertemente la probabilidad de desarrollarla. En este sentido, la única diferencia con las caracterizaciones dominantes en estudios de enfermedades de áreas de conocimiento previas a las Ciencias Ómicas (como la Biología Molecular, Genética Molecular, Genética Clásica, etc.) es que se amplía de manera significativa el número de marcadores biológicos candidatos a ser causas y/o predisponer para enfermedades. En las áreas estudiadas los marcadores son principalmente genes, y en menor medida otros elementos genómicos asociados a genes. Entonces, se da una ampliación cuantitativa de las bases genómicas de la enfermedad, pero en el contexto de una relación lineal de tipo “muchos-a-uno” entre genes y fenotipo de enfermedad. En este sentido, podemos aventurar que, aun ante la promesa de complejidad de estas áreas de conocimiento, estas múltiples relaciones simples y lineales entre gen y enfermedad que se dan en paralelo representan una extensión de conceptualizaciones lineales y simplificantes de la relación genotipo-fenotipo denominada como “reduccionismo en paralelo” según Huang (2015).

También nos encontramos con un escenario donde dentro de aquellos estudios donde se presentan conceptualizaciones complejas de la acción génica en la relación genotipo-fenotipo quedan relegados los factores epigenéticos y la interacción con el ambiente como factores complejizantes, siendo la interacción gen-gen el más común. Ahora, llevando la discusión hacia el estudio de enfermedades, ¿qué relevancia tiene esta exclusión parcial de factores ambientales y epigenéticos? Desde hace años hay un alto grado de consenso entre las distintas áreas de conocimiento que estudian el funcionamiento de genes y genomas respecto a que el efecto de una variante genética puede cambiar según la regulación o modulación que se produce debida al entorno ambiental en el que se encuentran las personas (Ramos & Olden 2008). Esto es, aun cuando una persona hereda una predisposición genética a una enfermedad (en la forma de un alelo o variante genética específica), puede no desarrollarla si no se dan ciertas circunstancias contextuales específicas como por ejemplo la exposición a

ciertos factores ambientales, que en muchos casos estarían mediadas por algún tipo de regulación a nivel epigenético. Se plantea entonces que incluir estos factores en las explicaciones de las distintas enfermedades permitiría tanto una caracterización más precisa de las mismas como una mejor comprensión de sus mecanismos. Si como mencionamos antes, la manera en que un organismo responde a distintas circunstancias contextuales es esencial en el desarrollo de la enfermedad; la exclusión señalada deja fuera a dicho aspecto tan relevante de los aportes que las Ciencias Ómicas hacen al entendimiento del desarrollo de las enfermedades.

Tomando en cuenta lo mostrado en los párrafos anteriores podemos decir que en las explicaciones e intervenciones sobre enfermedades que realizan las Ciencias Ómicas subyace la noción de salud hegemónica en las Ciencias Naturales. Esto queda evidenciado en que la situación salud se caracteriza por el funcionamiento normal de elementos genómicos tomados de forma aislada en organismos individuales escindidos de sus entornos, y lo patológico se caracterizaría por una diferenciación cuantitativa de esa normalidad construida; es decir, basta con que las personas porten variantes genómicas consideradas como estadísticamente no normales o patológicas para que se los caracterice de enfermo o potencialmente enfermo. Como señalamos en la introducción, en estas nociones de salud y enfermedad se privilegia la dimensión biológica excluyendo factores ambientales, sociales, productivos y culturales; como también las propias trayectorias de vida de la personas (Penchaszadeh 1995; Childs & Valle 2000; Collins & McKusick 2001; Peltonen & McKusick 2001; de Ortúzar 2006; Nebert; Zhang; Vesell 2008; Burguete; Bermúdez-Morales; Madrid-Marina 2009; Torres 2014). Entonces, todo indica que las bases epistémicas puestas en juego cuando las Ciencias Ómicas abordan problemáticas de salud, así como también las operaciones epistemológicas de simplificación y reducción masiva en paralelo encontradas, se alinean de manera directa con aquellas nociones hegemónicas de salud y enfermedad que circulan en gran parte de la Ciencias Naturales. Esto, como quedó demostrado, implica que es relevante un abordaje crítico de dichas nociones, ya que sientan las bases de lo posible y definen los contornos de las formas que van a tomar las explicaciones ómicas de las enfermedades y también de las tecnológicas de intervención médica. Al respecto, se retoman aquellas propuestas que señalan que clasificar una enfermedad como genética (incluyendo lo genómico en “genética”) se refiere más a compromisos sociales y políticos acerca de la mejor manera de distribuir recursos que a consideraciones biológicas o médicas (Dekeuwer 2017). Es decir, el énfasis en el nivel genético refleja elecciones particulares condicionadas por aspectos de los contextos sociales, políticos y económicos de quienes nombran y asignan causas. Al mismo tiempo que delimita las maneras en que se ordenan las prioridades de investigación e intervención, por ejemplo, a que áreas o tipos de soluciones se destinan recursos (Lippman 1992). Podemos inscribir el caso aquí analizado, el marcado interés por la investigación ómica de enfermedades y el desarrollo de tecnológicas

de diagnóstico y tratamiento, en el proceso global y generalizado de genetización (Lippman 1991, 1992, 1998). Lippman caracteriza al proceso de genetización de la sociedad y la salud como:

(...) la tendencia cada vez mayor de distinguir a las personas unas de otras sobre la base de la genética; definiendo la mayoría de los trastornos, comportamientos y variaciones fisiológicas como total o parcialmente de origen genético [(...) *the ever growing tendency to distinguish people from one another on the basis of genetics; to define most disorders, behaviours, and physiological variations as wholly or in part genetic in origin*] (Lippman 1998, p.64).

En este contexto, definir a la enfermedad en torno a la presencia de variantes genómicas específicas implica un abordaje particular de nuestros padecimientos y sufrimientos. Al privatizar e interiorizar las causas de la enfermedad en la persona individual se promueven aproximaciones e intervenciones al nivel individual (genético o genómico) por medio de tecnologías y desarrollos biomédicos “personalizados” (por ejemplo, fármacos, análisis diagnósticos e incluso recomendaciones de estilos de vida “personalizados”). Entonces, las intervenciones en salud orientadas a los niveles inferiores de organización biológica, personalizadas y que quedan asociadas al “estilo de vida” individual tienden a considerar a las prácticas de las personas descontextualizadas de sus experiencias cotidianas y de las condiciones que pueden afectarlas. En definitiva, estas elecciones epistémicas particulares abonan a que la mirada sobre los padecimientos de las personas sea apropiadas por el campo biológico, en tanto son definidos por la biología y se vuelven entonces hechos biológicos, invisibilizando los otros factores y por la tanto generando una aproximación restrictiva de la salud y la enfermedad.

Dado que la simplificación epistemológica que se observa no parece estar relacionada con posibilidades metodológicas ni con el grado de avance de una línea de investigación en particular, surge la pregunta sobre si hay que buscar más allá de aspectos epistémicos y cognitivos para explicar dicha simplificación. Al respecto, cabe recordar que desde las Ciencias Ómicas se estableció el objetivo de desarrollar nuevas tecnologías y aplicaciones biomédicas como algo central. Es decir, las Ciencias Ómicas no estarían orientadas exclusivamente a la descripción de la enfermedad en términos biológicos sino también a generar dispositivos de intervención tecnológicos como son las tecnologías ómicas de diagnóstico y tratamiento. De hecho, gran parte de los artículos científicos analizados suelen ser bastante explícitos respecto a que sus objetivos son describir las bases ómicas de enfermedades, pero también desarrollar intervenciones tecnológicas. Este carácter híbrido en cuanto a los objetivos en juego se puede observar, por ejemplo, en el trabajo de Delahaye-Duriez y colaboradores (2016) donde concluyen que:

Más allá de una mejor comprensión de los factores moleculares de la enfermedad, cada vez más el análisis de redes también puede proporcionar nue-

vos blancos candidatos para el descubrimiento o la re-utilización de fármacos [*Beyond a better understanding of molecular drivers of disease, it is increasingly the case that network analysis can also provide new candidate targets for drug discovery or repurposing*] (Delahaye-Duriez et al. 2016, p.2).

También, en el trabajo de Kauwe y colaboradores (2014), sugieren:

Nuestros hallazgos sugieren que estas proteínas/vías pueden ser objetivos terapéuticos valiosos para la enfermedad de alzheimer. [*Our findings suggest that these proteins/pathways may be valuable therapeutic targets for AD.*] (Kauwe et al. 2014, p.1).

Luego, tomando en consideración la propuesta de Jorge Linares (2008), se puede plantear que lo que está en juego en estas áreas de conocimiento respecto a estos dos tipos de objetivos son dos tipos de racionalidades diferentes. Por un lado, una racionalidad logocéntrica, que busca entender y describir el mundo en pos del avance del conocimiento científico; y por otro lado, la racionalidad pragmático-utilitaria que tiene como objetivo intervenir en el mundo, en general a través de un producir tecnológico basado en la eficacia, eficiencia y utilidad. Diferentes autores coinciden en que en el modelo tecnocientífico, la búsqueda teórica en un contexto de racionalidad logocéntrica queda subordinada a objetivos de tipo pragmático-utilitarios, que a su vez presentan fuertes influencias de intereses provenientes de ámbitos por fuera de los exclusivamente epistémicos (Echeverría 2003; Linares 2008). Así, el conocimiento científico y la práctica tecnológica forman parte de un entramado complejo para llevar adelante acciones que tiene motivaciones y se circunscriben a lógicas económicas, políticas y sociales; habilitando la inclusión de intereses y elementos que responden a estos ámbitos por fuera de los meramente epistémicos. Como consecuencia, las lógicas, valores, objetivos, tiempos, etc., de dichos ámbitos pueden influenciar la propia construcción y forma del conocimiento científico. Entonces, para los estudios ómicos de enfermedades aquí analizados se puede plantear el escenario de un vínculo entre las simplificaciones epistemológicas encontradas, entre ella la forma particular de “reduccionismo masivo en paralelo”, en la conceptualización de las bases biológicas de la enfermedad y la búsqueda de intervención en la forma de desarrollos de tecnologías ómicas de diagnóstico y tratamiento de enfermedades. La conceptualización de la relación genotipo-fenotipo como lineal entre genes aislados y enfermedad, obviando el aporte de otros factores como por ejemplo la interacción de las distintas entidades biológicas con el ambiente, habilitaría de forma más directa y factible la producción de tecnologías. Esto sería así ya que se trata de un esquema con menos elementos o factores relevantes que puedan complicar o incluso imposibilitar el desarrollo de las tecnologías. Lo que prima entonces es generar conocimientos y explicaciones para el desarrollo de tecnologías de diagnóstico y tratamiento que sean eficientes, eficaces y útiles, y que puedan venderse en el mercado, mientras queda su-

bordinado el objetivo de generar “buenas” descripciones y explicaciones de las bases ómicas de las enfermedades. El vínculo necesario entre simplificaciones epistemológicas asociadas a una promesa de intervención encontrados en los estudios ómicos de enfermedades se enmarca en una lógica que también sucede en otros ámbitos de las Ciencias Naturales, como por ejemplo los casos del conocimiento biológico utilizado en el desarrollo de Organismos Genéticamente Modificados (OGM) de uso agrícola (Francese & Folguera 2018) o en la búsqueda de las bases genéticas y genómicas de lo que la psiquiatría considera trastornos o desórdenes mentales (Lavagnino; Barbero; Folguera 2018; Martinhago *et al.* 2019).

También se ha planteado que las simplificaciones epistemológicas acarrear consecuencias a tener en cuenta respecto a la omisión de riesgos. En el quehacer tecnocientífico, las simplificaciones epistemológicas que generalmente acompañan a las intenciones de intervención están asociadas a la omisión de posibles fuentes de riesgos para la naturaleza y la salud humana (Beck 1992; Francese & Folguera 2018; Linares 2008). Esta lógica implica que ante un fenómeno complejo se toman aquellas explicaciones o descripciones que excluyen factores que podrían ser relevantes para evaluar un posible riesgo y por lo tanto tal omisión aumenta el riesgo potencial de las tecnologías asociadas. Lo mismo si ante un fenómeno complejo que requiere ser explicado por varias disciplinas o áreas de conocimiento se favorecen algunas de ellas mientras que otras son omitidas. Entonces, siguiendo esta línea de pensamiento, en el caso analizado se encuentra un posible vínculo entre simplificaciones asociadas a una práctica de intervención y el aumento de las fuentes de riesgo para la salud humana. Excluir el rol del ambiente en las descripciones de enfermedades puede tener consecuencias en la caracterización del desarrollo y la patofisiología de las mismas, pudiendo acarrear problemas tanto en la prevención como en el tratamiento de las enfermedades. Se pueden mencionar, por ejemplo, dos fuentes de riesgo asociadas a la simplificación epistemológica de los estudios ómicos de enfermedades. Por un lado, malos diagnósticos y/o diagnósticos excesivos como consecuencia del “reduccionismo masivo en paralelo” que implican bases genómicas ampliadas que se vinculan de forma lineal y directa con la enfermedad pueden llevar a asignar un exceso de importancia a la portación de elemento genómicos (principalmente SNPs) particulares como marcadores biológicos de enfermedad. Esto es particularmente importante, ya que los avances metodológicos y analíticos de las Ciencias Ómicas hacen que la cantidad de estos SNPs marcadores de riesgos sea cada vez mayor. Este escenario conlleva el riesgo de una clasificación errónea de las personas con respecto a la susceptibilidad de padecer enfermedades y a extender dicha susceptibilidad a grandes porciones de la población, cuando en términos del contenido biológico de estas caracterizaciones e intervenciones ómicas tal asignación no estaría debidamente justificada. Por otro lado, se presenta el riesgo claro de una generación exagerada de tratamientos inadecuados y generalmente costosos; ya que una caracterización de la enfermedad en

la que se exagera a los genes como unidades elementales causantes de la misma y se omite la modulación de efectos ambientales y del desarrollo puede desencadenar tratamientos con blancos terapéuticos no lo suficientemente efectivos, y en consecuencia restringir aproximaciones alternativas al tratamiento de la enfermedad y de la salud como, por ejemplo, considerar los aspectos ambientales, socio-culturales y económicos para una mejor salud integral de las diferentes poblaciones.

Referencias

- Aebersold, R.; Bader, G. D.; Edwards, A. M.; Van Eyk, J. E.; Kussmann, M.; Qin, J. & Omenn, G. S. 2013. The biology/disease-driven human proteome project (B/D-HPP): enabling protein research for the life sciences community. *Journal of proteome research* **12**(1): 23–27.
- Beck, U. 1992. *Risk society: towards a new modernity*. London: SAGE Publications Ltd.
- Bunge, M. 1966. Technology as applied science. *Technology and Culture* **7**(3): 329–347.
- Burguete, A.; Bermúdez-Morales, V.H.; Madrid-Marina, V. 2009. Medicina genómica aplicada a la salud pública. *Salud Pública de México* **51**(3): S379-S385.
- Cheifet, B. 2019. Where is genomics going next? *Genome Biology* **20**(1): 17.
- Childs, B. & Valle, D. 2000. Genetics, biology and disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* **1**: 1–19.
- Collins, F.S. & McKusick, V.A. 2001. Implications of the Human Genome Project for Medical Science. *Journal of the American Medical Association* **285**(5): 540–544.
- Cummings, B.B.; Marshall J.L.; Tukiainen T.; Lek M.; Donkervoort S.; Foley A.R.; Bolduc V.; Waddell L.B.; Sandaradura S.A.; O’Grady G.L.; Estrella E.; Reddy H.M.; Zhao F.; Weisburd B.; Karczewski K.J.; O’Donnell-Luria A.H.; Birnbaum D.; Sarkozy A.; Hu Y.; Gonorazky H.; Claeys K.; Joshi H.; Bournazos A.; Oates E.C.; Ghaoui R.; Davis M.R.; Laing N.G.; Topf A.; Genotype-Tissue Expression Consortium; Kang P.B.; Beggs A.H.; North K.N.; Straub V.; Dowling J.J.; Muntoni F.; Clarke N.F.; Cooper S.T.; Bönnemann C.G.; MacArthur D.G. 2017. Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Science translational medicine* **9**(386): eaal5209.
- Delahaye-Duriez, A.; Srivastava, P.; Shkura, K.; Langley, S. R.; Laaniste, L.; Moreno-Moral, A.; Danis, B.; Mazzuferi, M.; Foerch, P.; Gazina, E. V.; Richards, K.; Petrou, S.; Kaminski, R. M.; Petretto, E.; Johnson, M. R. 2016. Rare and common epilepsies converge on a shared gene regulatory network providing opportunities for novel antiepileptic drug discovery. *Genome biology* **17**(1): 245.
- de Ortúzar, M. G. 2006. Análisis crítico del concepto de enfermedad como criterio de acceso a la atención de la salud: “naturalismo” vs. “normativismo”. *Revista Latinoamericana de Filosofía* **32**(1): 73–101.
- Dekeuwer, C. 2017. Conceptualization of Genetic Disease. In: T. Schramme & S. Edwards (eds), *Handbook of the Philosophy of Medicine*, p.325–345. Dordrecht: Springer.
- Dickmann, L. J. & Ware, J. A. 2016. Pharmacogenomics in the age of personalized medicine. *Drug Discovery Today Technologies* **21**: 11–16.
- Dudley, J. T. & Karczewski, K. J. 2013. *Exploring personal genomics*. Londres: Oxford University Press.

- Echeverría, J. 2003. *La revolución tecnocientífica*. Madrid: Fondo de Cultura Económica.
- ENCODE Project Consortium. 2004. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. *Science* **306**(5696): 636–640.
- ENCODE Project Consortium. 2012. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* **489**(7414): 57–74.
- Fenech, M.; El-Sohehy, A.; Cahill, L.; Ferguson, L. R.; French, T. A.; Tai, E. S.; Milner, J.; Koh, W. P.; Xie, L.; Zucker, M.; Buckley, M.; Cosgrove, L.; Lockett, T.; Fung, K. Y.; Head, R. 2011. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics* **4**(2): 69–89.
- Fox Keller, E. 2002. *The century of the gene*. New York: Harvard University Press.
- Francesca, C. & Folguera, G. 2018. Saberes simplificados, tecnociencia y omisión de riesgos. El caso de los organismos genéticamente modificados. *RUNA* **39**(2): 5–27.
- García, R. 2006. *Sistemas complejos. Conceptos, método y fundamentación epistemológica de la investigación interdisciplinaria*. Barcelona: Gedisa.
- Hill-Burns, E. M.; Wissemann, W. T.; Hamza, T. H.; Factor, S. A.; Zabetian, C. P.; Payami, H. 2014. Identification of a novel Parkinson's disease locus via stratified genome-wide association study. *BMC genomics* **15**(118): 1–9.
- Huang, S. 2015. Limits to deterministic-linear causality in biomedicine: effects of stochasticity and non-linearity in molecular networks. In: M. Bertolaso (ed.), *The future of scientific practice: 'bio-techno-logos'*, p. 41-64. Londres: Pickering y Chatto.
- International Human Genome Sequencing Consortium (IHGSC). 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**(6822): 860–921.
- International Human Genome Sequencing Consortium (IHGSC). 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* **431**(7011): 931–945.
- Karczewski, K. J. & Snyder, M. P. 2018. Integrative omics for health and disease. *Nature Reviews Genetics* **19**(5): 299–310.
- Kauwe, J. S.; Bailey, M. H.; Ridge, P. G.; Perry, R.; Wadsworth, M. E.; Hoyt, K. L.; Staley, L. A.; Karch, C. M.; Harari, O.; Cruchaga, C.; Ainscough, B. J.; Bales, K.; Pickering, E. H.; Bertelsen, S.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Fagan, A. M.; Holtzman, D. M.; Morris, J. C.; Goate, A. M. 2014. Genome-wide association study of CSF levels of 59 Alzheimer's disease candidate proteins: significant associations with proteins involved in amyloid processing and inflammation. *PLoS Genetics* **10**(10): e1004758.
- Kussmann, M. 2014. Omics: technologies and translations. In: B. Weinheim Bressan (ed.), *From physics to daily life: applications in biology, medicine, and healthcare*, p.121–152. Weinheim: Wiley Blackwell.
- Lacey, H. 2012. Reflections on science and technoscience. *Scientiae studia* **10**: 103–128.
- Lavagnino, N. J.; Barbero S.; Folguera, G. 2018. Caracterización, alcances y dificultades de las “bases biológicas” del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Un abordaje desde la Filosofía de la Biología. *PHYSIS* **28**(1): e280110.
- Lee, S. H.; Weerasinghe, W.; Van der Werf, J. 2017. Genotype-environment interaction on human cognitive function conditioned on the status of breastfeeding and maternal smoking around birth. *Scientific reports* **7**(1): 6087.
- Lewontin, R. C. 2001. The dream of the Human genome. In: R. C. Lewontin, *It ain't necessarily so: the dream of the human genome and other illusions*, p.133–187. New York: New York Review of Books.

- Linares, J. E. 2008. *Ética y mundo tecnológico*. México: Fondo de Cultura Económica / UNAM.
- Lippman, A. 1991. Prenatal genetic testing and screening: constructing needs and reinforcing inequities. *American Journal of Law and Medicine* 17: 15–50.
- Lippman, A. 1992. Led (astray) by genetic maps: the cartography of the human genome and health care. *Social Science and Medicine* 35(12): 1469–76.
- Lippman, A. 1998. The politics of health: geneticization versus health promotion. In: S. Sherwin (ed), *The Politics of Women's Health: Exploring Agency and Autonomy*, p.64–82. Philadelphia: Temple University Press.
- Manolio, T. A. 2013. Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nature Reviews Genetics* 14(8): 549–558.
- Martinhago, F.; Lavagnino, N. J.; Folguera, G. & Caponi S. 2019. Factores de riesgo y bases genéticas: el caso del TDAH. *Salud Colectiva* 15(1): e1952.
- Morin, E. 1998. *Introducción al pensamiento complejo*. Barcelona: Gedisa Editorial.
- Nebert, D.W.; Zhang, G.; Vesell, E.S. 2008. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metabolism Reviews* 40(2): 187–224.
- Pearson, H. 2008. Biologists initiate plan to map human proteome. *Nature* 452(7190): 920–921.
- Penchaszadeh, V.B. 1995. Genética, individuo y sociedad: desafíos para la medicina social. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 118(3): 254–263.
- Peltonen, L. & McKusick, V. A. 2001. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science* 291(5507): 1224–1229.
- Pigliucci, M. 2010. Genotype-phenotype mapping and the end of the 'genes as blueprint' metaphor. *Philosophical Transactions of The Royal Society B: Biological Sciences* 365(1540): 557–566.
- Ramos, R.G. & Olden, K. 2008. Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes. *International journal of environmental research and public health* 5(1): 4–11.
- Quintanilla, M. A. 1999. *Tecnología: un enfoque filosófico*. Buenos Aires: EUDEBA.
- Ristova, D.; Carré, C.; Pervent, M.; Medici, A.; Kim, G. J.; Scalia, D.; Ruffel, S.; Birnbaum, K. D.; Lacombe, B.; Busch, W.; Coruzzi, G. M.; Krouk, G. 2016. Combinatorial interaction network of transcriptomic and phenotypic responses to nitrogen and hormones in the *Arabidopsis thaliana* root. *Science signaling* 9(451): rs13.
- Somel, M.; Guo, S.; Fu, N.; Yan, Z.; Hu, H. Y.; Xu, Y.; Yuan, Y.; Ning, Z.; Hu, Y.; Menzel, C.; Hu, H.; Lachmann, M.; Zeng, R.; Chen, W.; Khaitovich, P. 2010. MicroRNA, mRNA, and protein expression link development and aging in human and macaque brain. *Genome research* 20(9): 1207–1218.
- Suárez-Díaz, E. 2010. Making room for new faces: evolution, genomics and the growth of bioinformatics. *History & Philosophy of the Life Science* 32(1): 65–90.
- Thomer, A.; Gottschalk, M.; Christmann, A.; Naccache, F.; Jung, K.; Hewicker-Trautwein, M.; Distl, O.; Metzger, J. 2018. An epistatic effect of KRT25 on SP6 is involved in curly coat in horses. *Scientific reports* 8(1): 6374.
- Torres, J.M. 2014. El concepto de salud y el proceso de genetización. *Revista de Humanidades de Valparaíso* 3: 13–21.

- Venter, J. C.; Adams, M. D.; Myers, E. W.; Li, P. W.; Mural, R. J.; Sutton, G. G.; Smith, H. O.; Yandell, M.; Evans, C. A.; Holt, R. A.; Gocayne, J. D.; Amanatides, P.; Ballew, R. M.; Huson, D. H.; Wortman, J. R.; Zhang, Q.; Kodira, C. D.; Zheng, X. H.; Chen, L.; Skupski, M.; ... Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science* (New York, N.Y.) **291**(5507): 1304–1351.
- Wishart D.S.; Knox C.; Guo A. C.; Eisner R.; Young N.; Gautam B.; Hau D. D.; Psychogios N.; Dong E.; Bouatra S.; Mandal R.; Sinelnikov I.; Xia J.; Jia L.; Cruz J.A.; Lim E.; Sobsey C.A.; Shrivastava S.; Huang P.; Liu P.; Fang L.; Peng J.; Fradette R.; Cheng D.; Tzur D.; Clements M.; Lewis A.; De Souza A.; Zuniga A.; Dawe M.; Xiong Y.; Clive D.; Greiner R.; Nazyrova A.; Shaykhutdinov R.; Li L.; Vogel H.J.; Forsythe I. 2009. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic acids research* **37**(Database issue): 603–610.
- Wishart, D. S.; Feunang, Y. D.; Marcu, A.; Guo, A. C.; Liang, K.; Vázquez-Fresno, R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Karu, N.; Sayeeda, Z.; Lo, E.; Assempour, N.; Berjanskii, M.; Singhal, S.; Arndt, D.; Liang, Y.; Badran, H.; Grant, J.; Serra-Cayuela, A.; Scalbert, A. 2018. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic acids research* **46**(1): 608–617.
- Worthey E. A.; Mayer A. N.; Syverson G. D.; Helbling D.; Bonacci B. B.; Decker B.; Serpe J. M.; Dasu T.; Tschannen M. R.; Veith R. L.; Basehore M. J.; Broeckel U.; Tomita-Mitchell A.; Arca M. J.; Casper J. T.; Margolis D.A.; Bick D. P.; Hessner M. J., Routes J. M.; Verbsky J. W.; Jacob H. J.; Dimmock D.P. 2011. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genetics in Medicine* **13**(3): 255–62.

Notas

¹El término “tecnología” se refiere a la técnica moderna que implica para su realización, algún tipo de conocimiento científico. Tomamos así la distinción clásica que diferencia “tecnología” del término “técnica”, que en general refiere a la actividad humana de transformación de la naturaleza sin implicar conocimiento científico (Quintanilla 1999; Linares 2008).

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado con el apoyo de los subsidios PICT-2015-1815 de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica (Argentina) y UBACYT 20020170100097BA de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

Tabla 1. Se detallan las 90 fuentes utilizadas. Se trata de artículos científicos publicados entre los años 2008 al 2018 en revistas internacionales de alta relevancia. ONH: artículos en los que se describen investigaciones ómicas de organismos no humanos, HNE: artículos en los que se describen investigaciones ómicas de fenotipos humanos generales que no sean una enfermedad y HE: artículos científicos en los que se describen investigaciones ómicas de enfermedades humanas. En la columna de Metodología/as se indica también si las investigaciones incluyeron metodologías exclusivamente de Genómica o si incorporaron también metodologías de de Transcriptómica, Proteómica o Metabolómica (otras Ómicas) a sus investigaciones.

Fuente	Clase de Fuente	Metodología/s
Aarabi, F.; Kusajima, M.; Tohge, T. <i>et al.</i> 2016. Sulfur deficiency-induced repressor proteins optimize glucosinolate biosynthesis in plants. <i>Science Advances</i> 2: e1601087.	ONH	Otras Ómicas
Bemm, F.; Becker, D.; Larisch, C. <i>et al.</i> 2016. Venus flytrap carnivorous lifestyle builds on herbivore defense strategies. <i>Genome Research</i> 26(6): 812–825.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Dong, H.; Zhao, H.; Li, S. <i>et al.</i> 2018. Genome-wide association studies reveal that members of bHLH subfamily 16 share a conserved function in regulating flag leaf angle in rice (<i>Oryza sativa</i>). <i>PLoS Genetics</i> 14(4): e1007323.	ONH	Genómica
Duwadi, K.; Austin, R. S., Mainali, H. R. <i>et al.</i> 2018. Slow darkening of pinto bean seed coat is associated with significant metabolite and transcript differences related to proanthocyanidin biosynthesis. <i>BMC Genomics</i> 19: 260.	ONH	Otras Ómicas
Foley, N. M.; Hughes, G. M.; Huang, Z. <i>et al.</i> 2018. Growing old, yet staying young: The role of telomeres in bats' exceptional longevity. <i>Science Advances</i> 4(2): eaao0926.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Fontanesi, L.; Schiavo, G.; Galimberti, G. <i>et al.</i> 2012. A genome wide association study for backfat thickness in Italian Large White pigs highlights new regions affecting fat deposition including neuronal genes. <i>BMC Genomics</i> 13: 583.	ONH	Genómica
Gou, X.; Wang, Z.; Li, N. <i>et al.</i> 2014. Whole-genome sequencing of six dog breeds from continuous altitudes reveals adaptation to high-altitude hypoxia. <i>Genome Research</i> 24(8): 1308–1315.	ONH	Genómica
Harbison, S. T.; Serrano Negron, Y. L.; Hansen N. F. & Lobell A. S. 2017. Selection for long and short sleep duration in <i>Drosophila melanogaster</i> reveals the complex genetic network underlying natural variation in sleep. <i>PLoS Genetics</i> 13(12): e1007098.	ONH	Genómica
Huang, X.; Zhao, Y.; Wei, X. <i>et al.</i> 2011. Genome-wide association study of flowering time and grain yield traits in a worldwide collection of rice germplasm. <i>Nature Genetics</i> 44: 32–39.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Huang, S. S. & Fraenkel, E. 2009. Integrating proteomic, transcriptional, and interactome data reveals hidden components of signaling and regulatory networks. <i>Science Signaling</i> 2(81): ra40.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Hwang, E. Y.; Song, Q.; Jia, G. <i>et al.</i> 2014. A genome-wide association study of seed protein and oil content in soybean. <i>BMC Genomics</i> 15(1): 1.	ONH	Genómica
You, J.; Wang, J.; Zhang, Y. <i>et al.</i> 2018. Genome-wide identification and expression analyses of genes involved in raffinose accumulation in sesame. <i>Scientific Reports</i> 8(1): 4331.	ONH	Otras Ómicas

Kim, E. S.; Elbeltagy, A. R.; Aboul-Naga A. M. <i>et al.</i> 2016. Multiple genomic signatures of selection in goats and sheep indigenous to a hot arid environment. <i>Heredity</i> 116(3): 255-264.	ONH	Genómica
Kramer; L. M.; Ghaffar, M.A.; Koltjes, J. E. <i>et al.</i> 2016. Epistatic interactions associated with fatty acid concentrations of beef from angus sired beef cattle. <i>BMC Genomics</i> 17(1): 891.	ONH	Genómica
Lachowiec, J.; Shen, X.; Queitsch, C.; Carlborg, Ö. 2015. A genome-wide association analysis reveals epistatic cancellation of additive genetic variance for root length in <i>Arabidopsis thaliana</i> . <i>PLoS Genetics</i> 11(9): e1005541.	ONH	Genómica
Liew, Y. J.; Zoccola, D.; Li, Y. <i>et al.</i> 2017. Epigenome-associated phenotypic acclimatization to ocean acidification in a reef-building coral. <i>Science Advances</i> 4(6): eaar8028.	ONH	Otras Ómicas
Luo, X.; Cao, D.; Li, H. <i>et al.</i> 2018. Complementary iTRAQ-based proteomic and RNA sequencing-based transcriptomic analyses reveal a complex network regulating pomegranate (<i>Punica granatum</i> L.) fruit peel colour. <i>Scientific Reports</i> 8: 12362.	ONH	Otras Ómicas
Malik, A.; Korol, A.; Weber, M. <i>et al.</i> 2012. Transcriptome analysis of the spalax hypoxia survival response includes suppression of apoptosis and tight control of angiogenesis. <i>BMC Genomics</i> 13: 615.	ONH	Otras Ómicas
Mao, W.; Schuler, M. A. & Berenbaum, M. R. 2015. A dietary phytochemical alters caste-associated gene expression in honey bees. <i>Science Advances</i> 1(7): e1500795.	ONH	Otras Ómicas
Mastroleo, F., Van Houdt, R.; Leroy, B. <i>et al.</i> 2009. Experimental design and environmental parameters affect <i>Rhodospirillum rubrum</i> S1H response to space flight. <i>The ISME Journal</i> 3(12): 1402-1419.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Rimbault, M.; Beale, H. C., Schoenebeck, J. J. <i>et al.</i> 2013. Derived variants at six genes explain nearly half of size reduction in dog breeds. <i>Genome Research</i> 23(12): 1985-1995.	ONH	Genómica
Ristova, D.; Carré, C.; Pervent, M. <i>et al.</i> 2016. Combinatorial interaction network of transcriptomic and phenotypic responses to nitrogen and hormones in the <i>Arabidopsis thaliana</i> root. <i>Science Signaling</i> 9(451): rs13.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Ruiz-Jones, L. P. & Palumbi, S. R. 2017. Tidal heat pulses on a reef trigger a fine-tuned transcriptional response in corals to maintain homeostasis. <i>Science Advances</i> 3(3): e1601298.	ONH	Otras Ómicas
Song, L.; Huang, C.; Wise, A. <i>et al.</i> 2016. A transcription factor hierarchy defines an environmental stress response network. <i>Science</i> 354(6312): aag1550.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Suen, G.; Teiling, C.; Li, L. <i>et al.</i> 2011. The genome sequence of the leaf-cutter ant <i>Atta cephalotes</i> reveals insights into its obligate symbiotic lifestyle. <i>PLoS Genetics</i> 7(2): e1002007.	ONH	Genómica
Ma, T.; Wang, J.; Zhou, G. <i>et al.</i> 2013. Genomic insights into salt adaptation in a desert poplar. <i>Nature Communications</i> 4: 2797.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Thomer, A.; Gottschalk, M.; Christmann, A. <i>et al.</i> 2018. An epistatic effect of KRT25 on SP6 is involved in curly coat in horses. <i>Scientific Reports</i> 8: 6374.	ONH	Genómica y otras Ómicas

Verma, S.; Gupta, S. Bandhiwal, N. <i>et al.</i> 2015. High-density linkage map construction and mapping of seed trait QTLs in chickpea (<i>Cicer arietinum</i> L.) using Genotyping-by-Sequencing (GBS). <i>Scientific Reports</i> 5: 17512.	ONH	Genómica
Vonesch, S. C.; Lamparter, D.; Mackay, T. F. C. <i>et al.</i> 2016. Genome-Wide analysis reveals novel regulators of growth in <i>Drosophila melanogaster</i> . <i>PLoS Genetics</i> 12(1): e1005616.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Zhang, S., Chen, W.; Xin, L. <i>et al.</i> 2014. Genomic variants of genes associated with three horticultural traits in apple revealed by genome re-sequencing. <i>Horticulture Research</i> 1: 14045.	ONH	Genómica y otras Ómicas
Adhikar, K.; Fontanil, T.; Cal, S. <i>et al.</i> 2016. A genome-wide association scan in admixed Latin Americans identifies loci influencing facial and scalp hair features. <i>Nature Communications</i> 7: 10815.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Crawford, G. C.; Kelly, D. E.; Matthew, E. B. H. <i>et al.</i> 2017. Loci associated with skin pigmentation identified in African populations. <i>Science</i> 358(6365): eaan8433.	HNE	Genómica
Endo, C.; Johnson, T. A.; Morino, R. <i>et al.</i> 2018. Genome-wide association study in Japanese females identifies fifteen novel skin-related trait associations. <i>Scientific Reports</i> 8: 8974.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Freitas, A. A.; Vasieva, O. & de Magalhães, J. P. 2011. A data mining approach for classifying DNA repair genes into ageing-related or non-ageing-related. <i>BMC Genomics</i> 12: 27.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Gheorghe, M.; Snoeck, M.; Emmerich, M. <i>et al.</i> 2014. Major aging-associated RNA expressions change at two distinct age-positions. <i>BMC Genomics</i> 15: 132.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Lee, S. H.; Weerasinghe, W. M.; van der Werf, J. H. <i>et al.</i> 2017. Genotype-environment interaction on human cognitive function conditioned on the status of breastfeeding and maternal smoking around birth. <i>Scientific Reports</i> 7(1): 6087.	HNE	Genómica
Kita, R. & Fraser, H. B. 2014. Local adaptation of sun-exposure-dependent gene expression regulation in human skin. <i>PLoS Genetics</i> 12(10): e1006382.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Kukurba, K. R.; Parsana, P.; Balliu, B.; <i>et al.</i> 2016. Impact of the X Chromosome and sex on regulatory variation. <i>Genome Research</i> 26(6): 768-777.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Lee, S. E.; West, K. P.; Cole, R. N. <i>et al.</i> 2018. Novel plasma proteins in nepalese school-aged children are associated with a small head size at birth. <i>Scientific Reports</i> 8(1): 6390.	HNE	Otras Ómicas
Lette, G.; Jackson, A. U.; Gieger, C. <i>et al.</i> 2008. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. <i>Nature Genetics</i> 40(5): 584-591.	HNE	Genómica
Lietzén, N.; Cheng, L.; Moulder, R. <i>et al.</i> 2018. Characterization and non-parametric modeling of the developing serum proteome during infancy and early childhood. <i>Scientific Reports</i> 8: 5883.	HNE	Otras Ómicas
Liu, D.; Sartor, M. A.; Nader, G. A. <i>et al.</i> 2010. Skeletal muscle gene expression in response to resistance exercise: sex specific regulation. <i>BMC Genomics</i> 11: 659.	HNE	Otras Ómicas

Liu, X.; Somel, M.; Tang, L. <i>et al.</i> 2012. Extension of cortical synaptic development distinguishes humans from chimpanzees and macaques. <i>Genome Research</i> 22(4): 611-622.	HNE	Otras Ómicas
Liu, Y.; Guo, Y.; Wang, L. <i>et al.</i> 2009. Genome-wide association analyses identify SPOCK as a key novel gene underlying age at menarche. <i>PLoS Genetics</i> 5: 1531-1543.	HNE	Genómica
Lorenzo, F. R.; Huff, C.; Myllymäki, M. <i>et al.</i> 2014. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. <i>Nature Genetics</i> 46(9): 951-956.	HNE	Genómica
Lu, A. T.; Hannon, E.; Levine, M. E. <i>et al.</i> 2017. Genetic architecture of epigenetic and neuronal ageing rates in human brain regions. <i>Nature Communications</i> 8: 15353.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Martin, A. R.; Lin M, Granka JM, <i>et al.</i> 2017. An unexpectedly complex architecture for skin pigmentation in Africans. <i>Cell</i> 171(6): 1340-1353.	HNE	Genómica
McCarthy, N. S.; Melton, P. E., Cadby, G. <i>et al.</i> 2014. Meta-analysis of human methylation data for evidence of sex-specific autosomal patterns. <i>BMC Genomics</i> 15: 981.	HNE	Otras Ómicas
Okbay, A.; Beauchamp, J.; Fontana, M. <i>et al.</i> 2016. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. <i>Nature</i> 533: 539-542.	HNE	Genómica
Lopes, K. dP; Campos-Laborie, F. J.; Vialle, R. A. <i>et al.</i> 2016. Evolutionary hallmarks of the human proteome: chasing the age and core-gulation of protein-coding genes. <i>BMC Genomics</i> 17: 725.	HNE	Otras Ómicas
Philips, B. E.; Williams, J. P.; Gustafsson, T. <i>et al.</i> 2013. Molecular networks of human muscle adaptation to 2013 exercise and age. <i>PLoS Genetics</i> 9(3): e1003389.	HNE	Otras Ómicas
Scheinfeldt, L. B.; Soi, S.; Thompson, S. <i>et al.</i> 2012. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. <i>Genome Biology</i> 13(1): R1.	HNE	Genómica
Shungin, D.; Winkler, T.; Croteau-Chonka, D. <i>et al.</i> 2015. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. <i>Nature</i> 518: 187-196.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Sniekers, S.; Stringer, S.; Watanabe, K. <i>et al.</i> 2017. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. <i>Nature Genetics</i> 49: 1107-1112.	HNE	Genómica
Somel, M.; Guo, S.; Fu, N. <i>et al.</i> 2010. MicroRNA, mRNA, and protein expression link development and aging in human and macaque brain. <i>Genome Research</i> 20: 1207-1218.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Soranzo, N.; Rivadeneira, F.; Chinappan-Horsley, U. <i>et al.</i> 2009. Meta analysis of genome-wide scans for human adult stature identifies novel loci and associations with measures of skeletal frame size. <i>PLoS Genetics</i> 5(4): e1000445.	HNE	Genómica
Wood, A.; Esko, T.; Yang, J. <i>et al.</i> 2014. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. <i>Nature Genetics</i> 46: 1173-1186.	HNE	Genómica

Xu, C.; Li, Q.; Efimova, O. <i>et al.</i> 2018. Human-specific features of spatial gene expression and regulation in eight brain regions. <i>Genome Research</i> 28(8): 1097–1110.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Zhang-James, Y.; Fernández-Castillo, N.; Hess, J. L. <i>et al.</i> 2019. An integrated analysis of genes and functional pathways for aggression in human and rodent models. <i>Molecular Psychiatry</i> 24: 1655–1667.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Zillikens, M. C.; Demissie, S.; Hsu, Y. <i>et al.</i> 2017. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. <i>Nature Communications</i> 8(1): 80.	HNE	Genómica y otras Ómicas
Chapman, M.; Lawrence, M., Keats, J. <i>et al.</i> 2011. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. <i>Nature</i> 471: 467–472.	HE	Genómica
Chen, Y.; Widschwendter, M. & Teschendorff, A. E. 2017. Systems-epigenomics inference of transcription factor activity implicates aryl-hydrocarbon-receptor inactivation as a key event in lung cancer development. <i>Genome Biology</i> 18: 236.	HE	Otras Ómicas
Cherniack, A. D.; Shen, H.; Walter, V. <i>et al.</i> 2017. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma. <i>Cell</i> 171(3): 411–423.	HE	Genómica y otras Ómicas
Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. 2011. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. <i>Nature Genetics</i> 43(4): 339–344.	HE	Genómica y otras Ómicas
Delahaye-Duriez, A.; Srivastava, P.; Shkura, K. <i>et al.</i> 2016. Rare and common epilepsies converge on a shared gene regulatory network providing opportunities for novel antiepileptic drug discovery. <i>Genome Biology</i> 17: 245.	HE	Otras Ómicas
Dunn, E. C.; Wiste, A.; Radmanesh, F. <i>et al.</i> 2016. Genome-Wide Association Study (GWAS) and Genome-Wide Environment Interaction Study (GWEIS) of depressive symptoms in African American and Hispanic/Latina women. <i>Depress Anxiety</i> 33(4): 265–280.	HE	Genómica
Festen, E. A.; Goyette, P.; Green, T. <i>et al.</i> 2011. A meta-analysis of Genome-Wide Association Scans identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 as shared risk loci for Crohn's disease and Celiac disease. <i>PLoS Genetics</i> 7(1): e1001283.	HE	Genómica
Fingerlin, T.; Murphy, E.; Zhang, W. <i>et al.</i> 2013. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. <i>Nature Genetics</i> 45: 613–620.	HE	Genómica
Greenawalt, D. M.; Dobrin, R.; Chudin, E. <i>et al.</i> 2011. A survey of the genetics of stomach, liver, and adipose gene expression from a morbidly obese cohort. <i>Genome Research</i> 21(7): 1008–1016.	HE	Genómica y otras Ómicas
Hale, P.J.; López-Yunez, A. M. & Chen, J. Y. 2012. Genome-wide meta-analysis of genetic susceptible genes for Type 2 diabetes. <i>BMC Systems Biology</i> 6: S16.	HE	Genómica
Hill-Burns, E. M.; Wissemann, W.; Hamza, T. H. <i>et al.</i> 2014. Identification of a novel Parkinson's disease locus via stratified genome-wide association study. <i>BMC Genomics</i> 15: 118.	HE	Genómica
Ilagan, J. O.; Ramakrishnan, A.; Hayes, B. <i>et al.</i> 2015. U2AF1 mutations alter splice site recognition in hematological malignancies. <i>Genome Research</i> 25(1): 14–26.	HE	Genómica y otras Ómicas

Jansen, I. E.; Ye, H.; Heetveld, S. <i>et al.</i> 2017. Discovery and functional prioritization of Parkinson's disease candidate genes from large-scale whole exome sequencing. <i>Genome Biology</i> 18: 22.	HE	Genómica y otras Ómicas
Ju, S.; Lee, W. C.; Shin, J. Y. <i>et al.</i> 2012. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. <i>Genome Research</i> 22(3): 436-445.	HE	Genómica y otras Ómicas
Kauwe, J. S. K.; Bailey, M. H.; Ridge, P. G. <i>et al.</i> 2014. Genome-Wide Association Study of CSF levels of 59 Alzheimer's disease candidate proteins: significant associations with proteins involved in amyloid processing and inflammation. <i>PLoS Genetics</i> 10(10): e1004758.	HE	Genómica
Klein, J.; Lacroix, C.; Caubet, C. <i>et al.</i> 2013. Fetal urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with Posterior Urethral Valves (PUV). <i>Science Translational Medicine</i> 5(198): 198ra106.	HE	Otras Ómicas
Ding, L.; Ellis, M.; Li, S. <i>et al.</i> 2010. Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. <i>Nature</i> 464: 999–1005.	HE	Genómica
LeBlanc, M.; Zuber, V.; Andreassen, B. K. <i>et al.</i> 2016. Identifying novel gene variants in coronary artery disease and shared genes with several cardiovascular risk factors. <i>Circulation Research</i> 118(1): 83–94.	HE	Genómica
Li, X.J.; Hayward, C.; Fong, P.Y. <i>et al.</i> 2013. A blood-based proteomic classifier for the molecular characterization of pulmonary nodules. <i>Science Translational Medicine</i> 5(207): 207ra142.	HE	Otras Ómicas
Liu, X.; Speranza, E.; Muñoz-Fontela, C. <i>et al.</i> 2017. Transcriptomic signatures differentiate survival from fatal outcomes in humans infected with Ebola virus. <i>Genome Biology</i> 18(1): 4.	HE	Otras Ómicas
Maycox, P. R.; Kelly, E.; Taylor, A. <i>et al.</i> 2009. Analysis of gene expression in two large schizophrenia cohorts identifies multiple changes associated with nerve terminal function. <i>Molecular Psychiatry</i> 14(12): 1083-1094.	HE	Otras Ómicas
Meddens, C. A.; Harakalova, M.; van den Dungen, N. A. <i>et al.</i> 2016. Systematic analysis of chromatin interactions at disease associated loci links novel candidate genes to inflammatory bowel disease. <i>Genome Biology</i> 17(1): 247.	HE	Genómica
Mirzaei, M.; Gupta, V. B.; Chick, J. M. <i>et al.</i> 2017. Age-related neurodegenerative disease associated pathways identified in retinal and vitreous proteome from human glaucoma eyes. <i>Scientific Reports</i> 7: 12685.	HE	Otras Ómicas
Mühleisen, T.; Leber, M.; Schulze, T. <i>et al.</i> 2014. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. <i>Nature Communications</i> 5: 3339.	HE	Genómica
Newman, J. R. B.; Conesa A.; Mika, M. <i>et al.</i> 2017. Disease-specific biases in alternative splicing and tissue-specific dysregulation revealed by multitissue profiling of lymphocyte gene expression in type 1 diabetes. <i>Genome Research</i> 27(11): 1807–1815.	HE	Genómica y otras Ómicas
Pocklington, A. J.; Rees, E.; Walters, J. T. <i>et al.</i> 2015. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in Schizophrenia. <i>Neuron</i> 86(5): 1203–1214.	HE	Genómica

Quaranta, M.; Knapp, B.; Garzorz, N. <i>et al.</i> 2014. Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. <i>Science Translational Medicine</i> 6(244): 244ra90.	HE	Otras Ómicas
Shaheen, R.; Faqeih, E.; Ansari, S. <i>et al.</i> 2014. Genomic analysis of primordial dwarfism reveals novel disease genes. <i>Genome Research</i> 24(2): 291–299.	HE	Genómica
Shaheen, R.; Szymanska, K.; Basu, B. <i>et al.</i> 2016. Characterizing the morbid genome of ciliopathies. <i>Genome Biology</i> 17(1): 242.	HE	Genómica
Soler-López, M.; Zanzoni, A.; Lluís, R. <i>et al.</i> 2011. Interactome mapping suggests new mechanistic details underlying Alzheimer's disease. <i>Genome Research</i> 21(3): 364–376.	HE	Otras Ómicas

Tabla 2. Detalle de la fuentes utilizadas en análisis diacrónico investigaciones ómicas sobre una misma enfermedad endógena de base genética compleja (cáncer de mama). Se presentan en orden cronológico desde las más antiguas hasta las más actuales. Se eligió el cáncer de mama como enfermedad a analizar por dos razones: a) existen estudios ómicos sobre cáncer de mama desde el inicio de la Ciencias Ómicas hasta la actualidad; por lo tanto es un buen caso de estudio para rastrear los cambios que se producen desde los inicios del área hasta el presente.

Chin, K.; DeVries, S.; Fridlyand, J. <i>et al.</i> 2006. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies. <i>Cancer Cell</i> 10(6): 529–541
Teschendorff, A. E.; Naderi, A.; Barbosa-Morais, N. L. <i>et al.</i> 2006. A consensus prognostic gene expression classifier for ER positive breast cancer. <i>Genome Biology</i> 7(10): R101.
Easton, D. F.; Pooley K. A.; Dunning, A. M. <i>et al.</i> 2007. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. <i>Nature</i> 447(7148): 1087–1093.
Rosa-Rosa, J. M.; Pita, G.; Urioste, M. <i>et al.</i> 2009. Genome-wide linkage scan reveals three putative breast-cancer-susceptibility loci. <i>American Journal of Human Genetics</i> 84(2): 115–122.
Fu, Y.; Sun, Y.; Li, Y. <i>et al.</i> 2011. Differential genome-wide profiling of tandem 3' UTRs among human breast cancer and normal cells by high-throughput sequencing. <i>Genome Research</i> 21(5): 741–747.
Newburger, D. E.; Kashef-Haghighi, D.; Weng, Z. <i>et al.</i> 2013. Genome evolution during progression to breast cancer. <i>Genome Research</i> 23(7): 1097–1108.
Couch, F. J.; Kuchenbaecker, K. B.; Michailidou, K. <i>et al.</i> 2016. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. <i>Nature Communications</i> 7: 11375.
Kumaran, M.; Cass, C. E.; Graham, K. <i>et al.</i> 2017. Germline copy number variations are associated with breast cancer risk and prognosis. <i>Scientific Reports</i> 7: 14621.